**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2015** **2015 / TOU3 / 2003**

# THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Obtenu après soutenance du
**Mémoire du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 7 janvier 2015
par

**Lucie PALOSSE-CANTALOUBE**

# Exposition *in utero* aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité et risque d'infections chez l'enfant

**Directeur de thèse** : Madame le Docteur Christine Damase-Michel

**JURY**

| | |
|---|---|
| Président : | Madame le Docteur Peggy Gandia-Mailly |
| 1er assesseur : | Madame le Docteur Christine Damase-Michel |
| 2ème assesseur : | Madame le Docteur Caroline Viard |
| 3ème assesseur : | Madame le Docteur Béatrice Guyard-Boileau |
| 4ème assesseur : | Madame le Professeur Charlotte Casper |
| 5ème assesseur : | Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc |

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

**PERSONNEL ENSEIGNANT**
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**
**au 1er octobre 2014**

## Professeurs Émérites

| | |
|---|---|
| M. BASTIDE R | Pharmacie Clinique |
| M. BERNADOU J | Chimie Thérapeutique |
| M. CAMPISTRON G | Physiologie |
| M. CHAVANT L | Mycologie |
| Mme FOURASTÉ I | Pharmacognosie |
| M. MOULIS C | Pharmacognosie |
| M. ROUGE P | Biologie Cellulaire |

## Professeurs des Universités

### Hospitalo-Universitaires

| | |
|---|---|
| M. CHATELUT E | Pharmacologie |
| M. FAVRE G | Biochimie |
| M. HOUIN G | Pharmacologie |
| M. PARINI A | Physiologie |
| M. PASQUIER C (Doyen) | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROQUES C | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROUSSIN A | Pharmacologie |
| Mme SALLERIN B | Pharmacie Clinique |
| M. SIÉ P | Hématologie |
| M. VALENTIN A | Parasitologie |

### Universitaires

| | |
|---|---|
| Mme BARRE A | Biologie |
| Mme BAZIARD G | Chimie pharmaceutique |
| Mme BENDERBOUS S | Mathématiques – Biostat. |
| M. BENOIST H | Immunologie |
| Mme BERNARDES-GÉNISSON V | Chimie thérapeutique |
| Mme COUDERC B | Biochimie |
| M. CUSSAC D (Vice-Doyen) | Physiologie |
| Mme DOISNEAU-SIXOU S | Biochimie |
| M. FABRE N | Pharmacognosie |
| M. GAIRIN J-E | Pharmacologie |
| Mme MULLER-STAUMONT C | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme NEPVEU F | Chimie analytique |
| M. SALLES B | Toxicologie |
| Mme SAUTEREAU A-M | Pharmacie galénique |
| M. SÉGUI B | Biologie Cellulaire |
| M. SOUCHARD J-P | Chimie analytique |
| Mme TABOULET F | Droit Pharmaceutique |
| M. VERHAEGHE P | Chimie Thérapeutique |

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

| | |
|---|---|
| M. CESTAC P | Pharmacie Clinique |
| Mme GANDIA-MAILLY P (*) | Pharmacologie |
| Mme JUILLARD-CONDAT B | Droit Pharmaceutique |
| M. PUISSET F | Pharmacie Clinique |
| Mme SÉRONIE-VIVIEN S | Biochimie |
| Mme THOMAS F | Pharmacologie |

### Universitaires

| | |
|---|---|
| Mme ARÉLLANO C. (*) | Chimie Thérapeutique |
| Mme AUTHIER H | Parasitologie |
| M. BERGÉ M. (*) | Bactériologie - Virologie |
| Mme BON C | Biophysique |
| M. BOUAJILA J (*) | Chimie analytique |
| Mme BOUTET E | Toxicologie - Sémiologie |
| M. BROUILLET F | Pharmacie Galénique |
| Mme CABOU C | Physiologie |
| Mme CAZALBOU S (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme CHAPUY-REGAUD S | Bactériologie - Virologie |
| Mme COSTE A (*) | Parasitologie |
| M. DELCOURT N | Biochimie |
| Mme DERAEVE C | Chimie Thérapeutique |
| Mme ÉCHINARD-DOUIN V | Physiologie |
| Mme EL GARAH F | Chimie Pharmaceutique |
| Mme EL HAGE S | Chimie Pharmaceutique |
| Mme FALLONE F | Toxicologie |
| Mme GIROD-FULLANA S (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme HALOVA-LAJOIE B | Chimie Pharmaceutique |
| Mme JOUANJUS E | Pharmacologie |
| Mme LAJOIE-MAZENC I | Biochimie |
| Mme LEFEVRE L | Physiologie |
| Mme LE LAMER A-C | Pharmacognosie |
| M. LEMARIE A | Biochimie |
| M. MARTI G | Pharmacognosie |
| Mme MIREY G (*) | Toxicologie |
| Mme MONTFERRAN S | Biochimie |
| M. OLICHON A | Biochimie |
| M. PERE D | Pharmacognosie |
| Mme PHILIBERT C | Toxicologie |
| Mme PORTHE G | Immunologie |
| Mme REYBIER-VUATTOUX K (*) | 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 A | Pharmacie Galénique |
| Mme VANSTEELANDT M | Pharmacognosie |
| Mme WHITE-KONING M | Mathématiques |

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

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

| | |
|---|---|
| Mme COOL C (**) | Physiologie |
| Mme FONTAN C | Biophysique |
| Mme KELLER L | Biochimie |
| M. PÉRES M. (**) | Immunologie |
| Mme ROUCH L | Pharmacie Clinique |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C | Pharmacie Clinique |

(**) Nomination au 1er novembre 2014

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

| | |
|---|---|
| Mme PALOQUE L | Parasitologie |
| Mme GIRARDI C | Pharmacognosie |
| M IBRAHIM H | Chimie anal. - galénique |

# Remerciements

## Au président du jury

**Madame le docteur Peggy Gandia-Mailly**

*Maitre de conférences des Universités, Praticien hospitalier,*

Pour vos enseignements alors que j'étais sur les bancs de la faculté, pour votre grande motivation communicative auprès des étudiants : merci.

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Soyez assurée de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

## Aux membres de mon jury

**A ma directrice de thèse,**

**Madame le Dr Christine Damase-Michel,**

*Maitre de conférences des Universités, Praticien hospitalier,*

Chère Christine,

Merci d'avoir accepté d'encadrer mes travaux et de m'avoir soutenue depuis les balbutiements du projet jusqu'à la réalisation de ce mémoire. Merci de m'avoir intégrée au sein de ton équipe et fait confiance depuis quelques années maintenant. Pour tous tes conseils, ta sagesse, ta bonne humeur, ta gentillesse et ta grande disponibilité, pour toutes les discussions qui m'ont fait grandir tant humainement que professionnellement : merci. J'ai énormément appris à tes côtés, et ces quelques mots sont insuffisants pour te signifier ma gratitude.

**Au Dr Caroline Viard,**

*Praticien hospitalier, Pharmacien en Pédiatrie, CHU de Toulouse*

Nous nous sommes rencontrées alors que je n'avais pas encore passé le concours de l'internat, croisées sur un poste qui m'a motivée dans cette voie qu'est la pharmacie hospitalière. Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Trouve ici l'expression de mes meilleurs sentiments et de ma gratitude.

**Au Dr Béatrice Guyard-Boileau**

*Praticien hospitalier, Gynécologue-Obstétricien, CHU de Toulouse*

Je suis très honorée que vous ayez accepté de juger ce travail. Permettez-moi de vous témoigner ici l'expression de mon respect le plus sincère.

**Au Pr Charlotte Casper**

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Pédiatre néonatalogiste*

Je suis très honorée de vous compter parmi ce jury de thèse. Veuillez trouver ici mes remerciements les plus sincères.

**Au Pr Jean-Louis Montastruc**

*Membre de l'Académie Nationale de Médecine*

*Professeur de Pharmacologie Médicale à la Faculté de Médecine de Toulouse*

*Chef du Service de Pharmacologie Médicale et Clinique des Hôpitaux Universitaires de Toulouse et directeur du Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament*

*Responsable du Pharmacopôle Midi-Pyrénées et de l'Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des Conduites Dopantes de Midi-Pyrénées (Centre Pierre-Dumas)*

Vous m'avez accueillie dans votre service pendant presque deux années pendant lesquelles j'ai beaucoup appris. Vos enseignements de pharmacologie ainsi que votre lutte pour que l'intérêt du patient prime avant tout resteront pour moi des exemples. Pour votre soutien dans mon projet de master, votre rigueur et votre dynamisme : merci.

## A toutes les personnes qui ont participé à ce travail

Merci à la Fondation pour la Recherche Médicale qui a accepté de financer mon projet de master. Cette année de master a fait le nid de ce travail que je suis fière de présenter, abouti, aujourd'hui.

A la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de Haute-Garonne et particulièrement à Mme Sabine Vidal et M. Laurent Finotto sans qui l'extraction des données n'aurait pas été possible, merci pour votre collaboration et votre disponibilité.

Au Dr Maryse Lapeyre-Mestre, merci de m'avoir accueillie au sein de votre équipe de pharmaco-épidémiologie « Evaluation de l'exposition et du risque médicamenteux » de l'unité INSERM 1027, me donnant un cadre de travail idéal.

A Caroline Hurault-Delarue et Anna-Belle Beau, biostatisticiennes, merci pour toute l'aide que vous m'avez apportée, pour votre grande disponibilité, votre soutien et votre gentillesse. Pour tout le temps que vous m'avez accordé je vous suis très reconnaissante.

Au Dr Isabelle Lacroix, merci pour tout ce que tu m'as appris pendant ces années passées dans le service. Pour ton expertise, pour ta bonne humeur, pour ta grande compétence et pour notre travail sur les forums qui est enfin abouti : merci.

## A tous les membres du service de pharmacovigilance, de pharmacoépidémiologie et du CEIP

Gigi, Yvette, Mireille, Leïla, Sophie, Julien, Vanessa, Stéphanie, Muriel, Delphine, Emmanuelle, Haleh, Geneviève, Babeth, Agnès, Pascale, Fabien, Emilie, Gaëlle, Manuela, Anne, Aurore, Céline C, Julie… Chacun d'entre vous a contribué à faire que ces années soient riches sur le plan tant humain que professionnel. Merci !

## A Mesdames et Messieurs les pharmaciens que j'ai croisés pendant mon parcours

Claude Cayla, Martine Vié, Cécile Lebaudy, Charlotte Laborde, Mathieu Tafani, Mathieu Alonso, Charlotte Fontan, Mylène Segonds, Laurence Bonnet, Chantal Derrieux, Emilie Gardes, Laurent Hauviller et Sophie Raignoux, Merci pour tout ce que vous m'avez appris !

## A toute l'équipe du CH Gérard Marchant, merci pour votre accueil chaleureux durant ce stage tout particulier pour moi.

## A mes collègues et amis

A Céline DFF, ma première co-interne ! Depuis la gériatrie du temps est passé mais notre amitié est intacte : merci d'être là !

A mes collègues de pharmacovigilance : Malak, Caroline, François, Nicolas, Guillaume, Liselotte, Laure, Arnaud et Hélène. Pour tous les fous-rire partagés lors de cette année de stage, merci !

Aux collègues de master : Clarisse, François, Manuela, Charlène, Alissia, Guillaume, Céline C, Cécile C et Aurore : le temps passe mais cette année partagée restera une des meilleures. Merci pour tous vos conseils et votre soutien !

A tous les autres internes que j'ai croisés durant mes stages : Louis, Aurélie, Adeline, Mathieu, pour les bon moments passés et à venir, merci !

## A mes amis

Mathilde, Elodie mes témoins de choc, Karine, le temps passe et vous êtes toujours là, merci !

Emilie et Sandrina, pour les soirées studieuses et les week-ends révisions dans nos $9m^2$ qui nous ont menées où nous en sommes aujourd'hui. Pour tous ces souvenirs que nous avons construits ces années années-là : merci !

Laure-Lise ma binôme, et Audrey, mes amies des bans de la fac, pour tous les moments partagés, les soirées, les voyages : merci !

Christelle, Camille et Marie : notre amitié est née alors que nous révisions l'internat, pour tous les bons moments passés : merci !

A Elsa, Maël et Pascal, Agnès et Julien et Kevin pour toutes ces soirées toujours pleines de rires à n'en plus finir. Pour notre amitié qui fait du bien au moral, Merci !

## A ma famille

Maman, Papa,

Merci de m'avoir permis de réaliser ces longues années d'études, merci d'avoir toujours cru en moi quand même parfois moi je ne croyais plus. Votre amour et votre soutien inconditionnel m'ont permis de traverser ces longues années. Vous avez toujours été là, présents à chaque examen, chaque oral, chaque décision. Merci de m'avoir transmis tout ce que vous êtes et toutes les valeurs qui sont les vôtres. Vous êtes ma force, et si un jour je vous arrive à la cheville je serai fière ! Je vous aime !

Maxime, mon frère adoré, mon petit frère devenu grand, Pour l'homme que tu es devenu aujourd'hui et dont je suis très fière, pour ton soutien et ce que tu es : merci !

Merci à ma chère Valérie qui fait ton bonheur, soyez heureux !

A Réné pour ta grande disponibilité, merci ! A Gisèle et Michel pour votre soutien sans faille depuis que je suis toulousaine, merci ! A ma marraine Michelle pour m'avoir aiguillée sur la bonne voie depuis bébé, merci ! A Silvia pour cette année partagée en colocataires et qui m'a permis de te connaître : merci !

Un grand merci à ma belle famille, Sylvain, Maryse et Michel, pour m'avoir accueillie à bras ouverts et fait une place dans la famille Palosse.

Mathieu,

Merci pour tout ce que tu m'apportes, pour ton aide et tes conseils qui me sont précieux tant dans le travail qu'au quotidien. Pour ton soutien permanent, et sans faille, jour après jour, merci ! Pour tout ce que l'on a traversé ces dernières années, nos masters, nos thèses, nos concours... pour nos discussions enrichissantes, nos soirées dansantes et toutes ces années qui ont fait le ciment de notre couple, Merci ! Enfin merci de m'avoir permis de connaître ce bonheur inestimable qu'est la maternité.

Alice, Ma Chérie,

Merci d'illuminer nos vies de tes sourires et éclats de rires, ta joie de vivre nous transmet une force incroyable qui nous donne envie d'avancer encore et toujours. Nous t'aimons si fort !

# Table des matières

**Remerciements** **1**

**Liste des figures** **11**

**Liste des tableaux** **13**

**Liste des annexes** **15**

**Liste des abréviations et symboles** **17**

**Introduction générale** **19**

**1. Contexte** **21**

1.1. Développement de l'immunité ....21
1.1.1. Rappels sur la réponse immunitaire ....21
1.1.2. Acquisition de l'immunité chez l'embryon, le fœtus, le nouveau-né ....22
1.2. Médicaments susceptibles de diminuer l'immunité : pharmacologie et passage transplacentaire ....26
1.2.1. Glucocorticoïdes ....26
1.2.2. Inhibiteurs de la calcineurine ....29
1.2.3. Agents antiprolifératifs et antimétabolites : exemple des thiopurines ....30
1.2.4. Anticorps monoclonaux : exemple des anti-TNFα ....31
1.3. Problématique ....32
1.4. Objectif ....33

**2. Méthode** **35**

2.1. Schéma général et contexte de l'étude ....35
2.2. Sélection de la population ....36
2.2.1. Critères d'inclusion ....36
2.2.2. Critères d'exclusion ....36
2.3. Critère de jugement ....36

2.4. Définition des variables ..... 37
2.4.1. Variable indépendante principale : exposition d'intérêt ..... 37
2.4.2. Définition de l'évènement ..... 38
2.4.3. Co-variables ..... 39
2.5. Recueil, anonymisation et croisement des données ..... 40
2.5.1. Données des mères ..... 40
2.5.2. Données des enfants ..... 40
2.5.3. Anonymisation ..... 41
2.5.4. Croisement ..... 41
2.6. Analyse statistique ..... 42
2.6.1. Analyse descriptive ..... 42
2.6.2. Comparaison entre les groupes ..... 42
2.6.3. Analyse multivariée ..... 43
2.6.4. Analyses de sensibilité ..... 45
2.7. Considérations règlementaires ..... 45

**3. Résultats** **47**

3.1. Sélection de la population ..... 47
3.1.1. Recueil des données ..... 47
3.1.2. Croisement des données ..... 47
3.1.3. Constitution des groupes ..... 50
3.1.4. Enfants décédés ..... 50
3.2. Analyse descriptive ..... 50
3.2.1. Description globale de la population d'enfants ..... 50
3.2.2. Exposition *in utero* aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité 51
3.2.3. Description des enfants selon l'exposition ..... 54
3.2.4. Survenue d'infections pendant la première année de vie ..... 56
3.3. Exposition *in utero* aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité : risque accru d'infections dans la petite enfance ? ..... 59
3.3.1. Analyse principale ..... 59
3.3.2. Analyses de sensibilité ..... 62

**4. Discussion** **63**

4.1. Principaux résultats ..... 63
4.2. Forces ..... 63

4.3. Limites ..... 64
4.4. Discussion des résultats secondaires ..... 65
4.5. Résultat principal : mise en perspective ..... 66

**Conclusion** **69**

**Références** **71**

**Annexes** **79**

**Abstract/Résumé** **91**

# Liste des figures

**Figure 1**. Activation du récepteur des glucocorticoïdes (24). ..... 27
**Figure 2**. Action transcriptionnelle directe des glucocorticoïdes : effet positif ou négatif (24). ..... 28
**Figure 3**. Diagramme de flux décrivant les étapes de croisement et de sélection de la population à l'étude. ..... 48
**Figure 4**. Répartition du nombre de délivrances de médicaments anti-infectieux selon le groupe d'exposition. ..... 57

# Liste des tableaux

**Tableau 1**. Description des femmes enceintes/grossesses avant et après croisement. ..... 49
**Tableau 2**. Caractéristiques générales de la population d'enfants (*n* = 9614). ..... 51
**Tableau 3**. Nombre d'enfants exposés aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité et nombre de délivrances par classe et principe actif. ..... 53
**Tableau 4**. Description des enfants selon le niveau d'exposition *in utero* aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité (*n* = 9614). ..... 55
**Tableau 5**. Nombre moyen d'épisodes infectieux estimés chez les enfants en fonction du groupe d'exposition *in utero* aux médicaments diminuant l'immunité. ..... 56
**Tableau 6**. Classes d'anti-infectieux remboursés aux enfants la première année de vie : nombre d'enfants exposés et nombre de délivrances. ..... 58
**Tableau 7**. Association entre exposition *in utero* aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité et infections la première année de vie : résultats des régressions de Quasi Poisson, bruts et ajustés. ..... 61

# Liste des annexes

**Annexe 1**. Commandes SAS des modèles, réponse à l'objectif principal. ..... 81
**Annexe 2**. Autorisation de la CNIL. ..... 83
**Annexe 3**. Médicaments anti-infectieux exclus, ne rentrant pas en compte dans le nombre de délivrances d'anti-infectieux la première année de vie. ..... 85
**Annexe 4**. Anti-infectieux remboursés aux enfants la première année de vie selon l'exposition *in utero* aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité : nombre d'enfants et nombre de délivrances par principe actif (pages 86 à 90). ..... 86

# Liste des abréviations et symboles

| | |
|---|---|
| *ALD* | Affection de Longue Durée |
| *ATC* | Anatomique Thérapeutique et Chimique (classification ATC) |
| *CCTIRS* | Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé |
| *CESSI* | Cellule d'Etudes des Sécurités du Système d'Information |
| *CIP* | Club Inter Pharmaceutique |
| *CMH* | Complexe Majeur d'Histocompatibilité |
| *CMV* | CytoMégaloVirus |
| *CNIL* | Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés |
| *CPAM* | Caisse Primaire d'Assurance Maladie |
| *EFEMERIS* | Etude chez la Femme Enceinte des MEdicaments et de leurs RISques |
| *HGPRT* | Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyl Transférase |
| *ICAM* | IntraCellular Adhesion Molecule |
| *IFN* | Interferon |
| *IL* | Interleukine |
| *MALT* | Tissu lymphoïde associé aux muqueuses |
| *NK* | Natural Killer (Cellules Natural Killer) |
| *PMI* | Protection Maternelle et Infantile |
| *PMSI* | Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information |
| *TNF* | Tumor Necrosis Factor |
| *VCAM* | Vascular Cell Adhesion Molecule |
| *VRS* | Virus Respiratoire Syncytial |

# Introduction générale

L'idée de ce projet est survenue suite la publication du décès d'un nouveau-né de 4 mois d'une tuberculose disséminée post vaccination par le BCG, alors qu'il avait été exposé *in utero* à de l'infliximab, anticorps monoclonal prescrit à sa mère pour une maladie de Crohn (1). Ce cas très alarmant pourrait être lié à la pharmacodynamie de ce médicament, immunosuppresseur.

D'autre part, les femmes enceintes prennent un nombre de médicaments non négligeable pendant leur grossesse. Ceci ressort dans des études réalisées en France (2–5) comme à l'étranger (6,7) retrouvant un nombre élevé de spécialités pharmaceutiques prescrites aux femmes enceintes (3 à 14 médicaments prescrits par femme au cours de la grossesse selon les études). Certains médicaments pourraient être évités car ils sont mal évalués. En revanche, la prescription des médicaments utilisés dans la prise en charge des maladies inflammatoires, auto-immunes ou des transplantations est souvent indispensable. Les corticoïdes et autres médicaments immunosuppresseurs sont souvent inscrits en première ligne de la prise en charge de ces maladies. Ainsi, les femmes enceintes sont exposées aux médicaments et la question se pose de leur effet sur l'immunité du nouveau-né, lorsqu'ils sont pris pendant la grossesse.

Dans une première partie je tenterai de répondre à trois questions qui ont guidé les prémices de notre étude :

- Quand et comment se développe l'immunité chez l'embryon/le fœtus/l'enfant ?
- Quels sont les médicaments pouvant entrainer une diminution des réponses immunitaires ?
- Présentent-ils un passage transplacentaire ?

Je présenterai ensuite la méthode et les résultats de l'étude que nous avons réalisée étudiant les effets de l'exposition *in utero* aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité sur les infections chez l'enfant.

Enfin je discuterai et conclurai sur les résultats obtenus.

# 1. Contexte

## 1.1.Développement de l'immunité

### 1.1.1. Rappels sur la réponse immunitaire

Les mécanismes de défense de l'organisme, bien que très intriqués, peuvent être divisés en réponse immunitaire innée ou 'non spécifique' et réponse immunitaire acquise ou 'spécifique'. Ils mettent en œuvre les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse et thymus) et secondaires (ganglions, rate et tissu lymphoïde associé aux muqueuses), des cellules et des effecteurs solubles.

La réponse immunitaire innée est le premier mécanisme de défense mis en œuvre lors de la pénétration d'un microorganisme chez un hôte. Elle met en œuvre les barrières cutanéomuqueuses, la fièvre, la réponse inflammatoire, les cellules Natural Killer (NK), les granulocytes, les monocytes/macrophages, les mastocytes et les basophiles.

Lorsque les mécanismes de défense innés ont été inefficaces ou que pour différentes raisons l'infection se propage alors l'immunité spécifique ou acquise est mise en œuvre. Les effecteurs de l'immunité acquise sont représentés par les cellules présentatrices de l'antigène (monocytes/macrophages, cellules dendritiques, cellules de Langerhans, lymphocytes B) ainsi que les lymphocytes B et T. Les lymphocytes T sont subdivisés en lymphocytes T CD8 à activité cytotoxique et T CD4 ($T_H1$ et $T_H2$) à activité effectrice et régulatrice (lymphocytes T Helper). Les lymphocytes $T_H1$ supportent l'immunité à médiation cellulaire et les $T_H2$ supportent l'immunité humorale. Les lymphocytes B reconnaissent des antigènes conformationnels tandis que les lymphocytes T reconnaissent des peptides antigéniques fragmentés et présentés par des cellules présentatrices de l'antigène en association aux molécules du Système Majeur d'Histocompatibilité. Une fois la structure antigénique

reconnue il s'ensuit une multiplication cellulaire clonale des lymphocytes B ou T menant à la sécrétion de médiateurs solubles de la réponse immunitaire : cytokines, lymphokines, immunoglobulines.

Les réponses immunitaires innée et spécifique sont intimement intriquées puisque la présentation de l'antigène aux cellules de l'immunité spécifique (lymphocytes T) fait intervenir des cellules de l'immunité innée (monocytes/macrophages).

## 1.1.2. Acquisition de l'immunité chez l'embryon, le fœtus, le nouveau-né

Le développement du système immunitaire chez l'être humain est un processus long qui débute très tôt au cours de l'embryogénèse et s'achève dans l'enfance.

### 1.1.2.1. Hématopoïèse et mise en place des organes lymphoïdes

L'hématopoïèse débute au 18ème jour successivement dans le mésenchyme extra-embryonnaire au niveau de la vésicule vitelline puis intra-embryonnaire dans la région para-aortique. Ces cellules souches hématopoïétiques coloniseront ensuite le foie fœtal puis la moelle osseuse entre les 3ème et 8ème semaines. A partir de la 9ème semaine le foie devient le principal organe hématopoïétique puis la moelle osseuse prend le relais à partir de la 24ème semaine pour le reste de la vie intra et extra utérine (8).

Le thymus dérive de l'appareil branchial. Il est colonisé dès 8 à 10 semaines par les précurseurs lymphocytaires T attirés par chimiotactisme. La rate, d'origine mésodermique, se forme à partir de la 5ème semaine. Elle a un rôle hématopoïétique à la fin de la période fœtale. La formation des ganglions et du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) se fait par différenciation au contact de précurseurs hématopoïétiques d'origine hépatique, d'un contingent de cellules mésenchymateuses exprimant une molécule d'adhésion : le V-CAM1. Les ganglions lymphatiques apparaissent visibles vers les 3ème - 4ème mois tandis que certains MALT n'apparaissent qu'après la naissance. Les amygdales se forment à partir de la 5ème semaine (8).

### 1.1.2.2. Acquisition de l'immunité innée

Chez le nouveau-né l'immunité innée présente un rôle important dans le contrôle et la prévention des infections en raison de l'immaturité relative de son immunité spécifique (cellules naïves en raison de la faible exposition *in utero* à des antigènes) (9,10).

Les premières cellules monocytaires sont détectées dès la 5ème semaine dans la vésicule vitelline (11). Leur différenciation a lieu dans le foie fœtal puis dans la moelle osseuse. Les monocytes colonisent ensuite les organes lymphoïdes secondaires où ils peuvent participer à la réponse immune (11).

Les monocytes néonatals présentent la capacité de produire des cytokines notamment pro-inflammatoires en réponse à une stimulation (12). Cependant le profil de cytokines produites est différent de celui de l'adulte (9,12,13).

Les récepteurs Toll-Like (TLR) à la surface des monocytes et des cellules présentatrices de l'antigène semblent jouer un rôle majeur dans la reconnaissance des agents pathogènes auxquels les nouveau-nés sont sensibles (9). Il semble que l'expression des TLR chez des nouveau-nés à terme soit similaire à celle des adultes mais que les conséquences fonctionnelles de leur activation soient différentes et réduites (9). Il en résulte une production réduite de certaines cytokines telle que le Tumor Necrosis Factor (TNF) ou les interférons (INF) (9). La sécrétion d'IL-6, IL-10 et IL-23 médiée par les TLR est paradoxalement plus importante chez le nouveau-né par rapport aux adultes (9,13).

D'autre part, granulocytes et monocytes fœtaux présentent une activité phagocytaire réduite malgré une production augmentée d'espèces réactives de l'oxygène (12).

Par ailleurs, les monocytes fœtaux ou néonatals semblent présenter une expression réduite des molécules du CMH de classe II, résultant en une capacité diminuée à présenter les antigènes (15,16).

Les polynucléaires neutrophiles sont présents en faible quantité avant 31 semaines de gestation (17). Leur concentration augmente ensuite de façon exponentielle et à la naissance ils constituent les globules blancs prédominants (17), malgré une fonctionnalité réduite (9). Notamment, ils s'agrègent en réponse aux facteurs chimiotactiques et présentent des molécules de surface (nécessaires à l'adhésion cellulaire) en quantité réduite. Il en résulte des capacités réduites d'adhérence, d'extravasation et de chimiotactisme. Leur capacité à migrer

correctement sur le site de l'infection est d'autant plus altérée chez les nouveau-nés prématurés (9). Par ailleurs ils présentent une activité microbicide réduite (9).

Les cellules Natural Killer ont la capacité de détruire les cellules infectées par les virus et les cellules tumorales via un mécanisme cytotoxique. Leur concentration croit avec l'âge gestationnel et atteint des taux maxima à la naissance (14). Leur activité cytotoxique en revanche est plus faible que chez l'adulte probablement en raison des faibles taux de cytokines (14).

Enfin les facteurs du complément sont produits par le foie. Leurs concentrations sont très réduites par rapport à l'adulte mais se normalisent rapidement après la naissance (14).

#### 1.1.2.3. Acquisition de l'immunité acquise

Les précurseurs lymphocytaires T sont générés dans le foie fœtal. Ils se différencient dans le thymus où ils sont attirés dès la $10^{ème}$ semaine par des facteurs chimiotactiques (18). Ils deviennent alors, après plusieurs étapes de maturation et d'éducation au « soi », des lymphocytes T, exprimant à leur surface des antigènes de différentiation CD4 ou CD8 ainsi que le TCR (T Cell Receptor). Ils colonisent ensuite les organes lymphoïdes périphériques et sont le support de l'immunité à médiation cellulaire.

Le taux de lymphocytes croit progressivement au cours de la gestation. Dès 12 semaines, des lymphocytes B et T matures sont retrouvés dans la circulation fœtale. Les lymphocytes T présentent dès lors des récepteurs CD4 ou CD8 en proportion identique à celle retrouvée chez l'adulte (18). Durant les premières semaines de vie, le taux de lymphocytes augmente massivement. Cette expansion semble indépendante de l'âge gestationnel et le développement des lymphocytes est de ce fait considéré comme associé à la vie extra-utérine (14). Ainsi, à la naissance et durant la première année de vie le nouveau-né présente une hyper lymphocytose physiologique. Cependant la fonctionnalité de ces lymphocytes semble réduite.

La faible production de cytokines par le nouveau-né et notamment d'IL-2 est certainement une des raisons de la faible fonctionnalité des lymphocytes T, l'IL-2 jouant un rôle majeur dans l'activité lymphocytaire (19).

Les lymphocytes TCD8 néonatals, c'est-à-dire les lymphocytes T à activité cytotoxique, sont capables de développer une réponse mature dans certaines circonstances (19). Cependant ils nécessiteraient des stimuli plus importants que chez l'adulte (14).

Chez la souris, il semble admis que les réponses néonatales T ne sont pas déficientes mais polarisées vers les réponses $T_H2$ à l'origine d'une réponse réduite ou modifiée à certaines infections (19,20). Ceci, en revanche n'est pas volontiers apparent chez l'homme (19). Chez le nouveau-né l'ampleur des réponses cellulaires $T_H$ est souvent diminuée mais ceci peut aussi bien affecter les réponses $T_H1$ que $T_H2$ (19).

Les précurseurs lymphoïdes B sont détectables dans le foie dès 7-8 semaines de gestation (11). Leur maturation a lieu dans le foie fœtal puis au niveau de la moelle osseuse et se caractérise par l'apparition à leur surface de CD19 et du BCR (*B Cell receptor*) spécifiques de la lignée B.

La production d'immunoglobulines par le fœtus semble possible mais elle est difficile à apprécier du fait de l'absence de stimulation antigénique (11). A la naissance les taux d'immunoglobulines sont très faibles et augmentent progressivement pour atteindre ceux de l'adulte à partir de l'âge de 4 ans (11).

Les lymphocytes B du nouveau-né présentent 4 caractéristiques majeures : ils sont naïfs et induisent une réponse primaire, ils présentent un défaut de commutation isotypique et une absence de réponse aux antigènes polysaccharidiques (11). Ces défauts sont compensés les premiers mois de vies par les immunoglobulines G maternelles qui traversent le placenta et sont retrouvées dans le lait maternel.

L'activité des cellules dendritiques myéloïdes et plasmacytoïdes qui sont des cellules présentatrices de l'antigène (CPA) est également réduite à la naissance de part une production réduite respectivement d'IL-12 et d'IFNγ (14). Leurs taux augmentent avec l'âge et double notamment à l'âge de 5 ans (14). Ces cellules présenteraient, à la naissance, des difficultés à apprêter l'antigène. Ceci serait lié à des défauts d'expression membranaire des molécules du CMH mais cette hypothèse est controversée (11).

Enfin l'immunité associée aux muqueuses du nouveau-né peut être modifiée par le lait maternel. En effet, le lait maternel contient des Ig G et Ig A sécrétoires ainsi que des cytokines et autres substances modulatrices de l'immunité (14).

Le système immunitaire du nouveau-né est immature et ceci explique en partie la susceptibilité particulière du nouveau-né aux infections. Plusieurs années de coopérations cellulaires et d'interactions avec l'environnement sont nécessaires afin que l'être humain présente une réponse 'adaptée' aux agressions de l'environnement.

## 1.2.Médicaments susceptibles de diminuer l'immunité : pharmacologie et passage transplacentaire

Les médicaments immunosuppresseurs appartiennent à plusieurs classes thérapeutiques et se distinguent par la diversité de leurs mécanismes d'action. Dans le cadre de la transplantation d'organe, selon le Goodman et Gilman's, il existe 4 classes majeures d'immunosuppresseurs : les glucocorticoïdes (ex : prednisone, prednisolone, dexamethasone, betamethasone), les inhibiteurs de la calcineurine (ex : ciclosporine et tacrolimus), les agents antiprolifératifs et antimétaboliques (ex : sirolimus, azathioprine, mycophenolate mofétil) et les thérapies biologiques avec les anticorps monoclonaux (ex : infliximab, basiliximab…), polyclonaux (serums antilymphocytaires) (21).

Outre la prévention du rejet d'organe en transplantation, leurs indications sont très diverses pouvant aller de la dermatite atopique aux maladies chroniques inflammatoires. D'un autre côté, l'immunosuppression est souvent un effet indésirable redoutable avec les médicaments anticancéreux antiprolifératifs et anti métaboliques.

### 1.2.1. Glucocorticoïdes

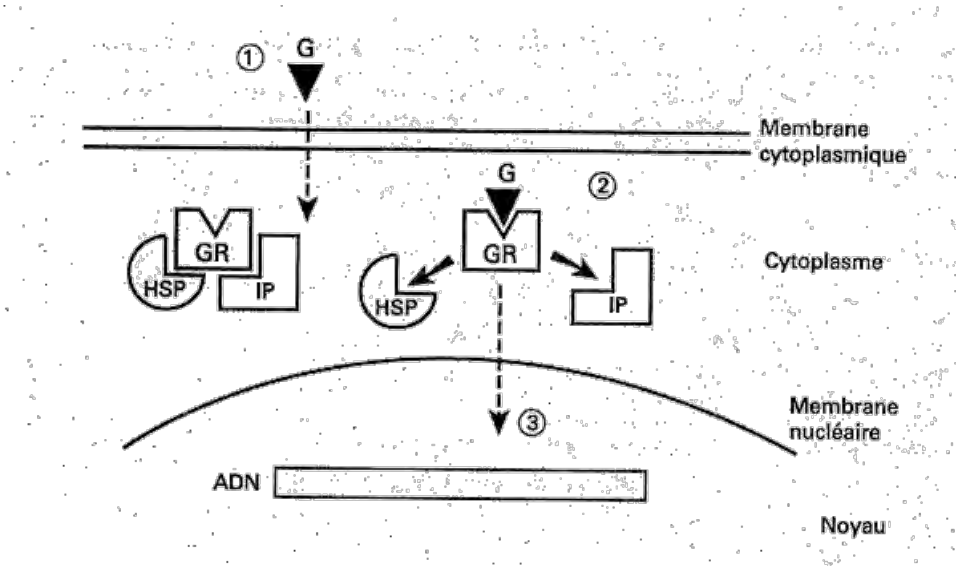
Ils constituent la classe certainement la plus prescrite car outre leur activité immunosuppressive ils exercent une action anti inflammatoire puissante très utilisée dans diverses indications.

### 1.2.1.1. Mécanisme d'action

Seule la fraction libre des glucocorticoïdes est responsable de l'activité pharmacologique par l'intermédiaire de leur récepteur intra cytoplasmique (22,23).

A l'état libre le récepteur existe sous forme inactive dans le cytoplasme des cellules lié à des protéines dites « chaperonnes » dont les protéines du choc thermique ('heat shock proteins' : HSP) et des immunophilines (22,23).

Le glucocorticoïde sous forme libre traverse la membrane plasmique par diffusion passive puis se lie avec une forte affinité à son récepteur. Ceci entraine une dissociation du complexe multiprotéique qui maintenait le récepteur dans un état inactif. Le complexe corticoïde-récepteur est alors transloqué dans le noyau comme présenté dans la figure 1 ci-après.




G : Glucocorticoïde. GR : Récepteur des glucocorticoïdes. HSP : Heat-Shock-Protein. IP : Immunophiline.

**Figure 1. Activation du récepteur des glucocorticoïdes (24).**

La modification conformationnelle provoquée par la fixation du corticoïde sur son récepteur permet l'exposition du 'domaine de liaison à l'ADN' et favorise la dimérisation du complexe avec un autre complexe glucocorticoïde-récepteur homologue (formation d'un homodimère) (22). Le complexe dimérisé interagit alors avec des séquences spécifiques de l'ADN appelées « éléments de réponse aux glucocorticoïdes » (GRE) et stimule ainsi la transcription des gènes cibles (figure 2). Cela entraine l'augmentation de la production de protéines anti-inflammatoires.

L'homodimère peut également entrainer l'inhibition de l'expression de certains gènes par fixation à des éléments de réponse négative aux glucocorticoïdes (nGRE) (22) (figure 2).

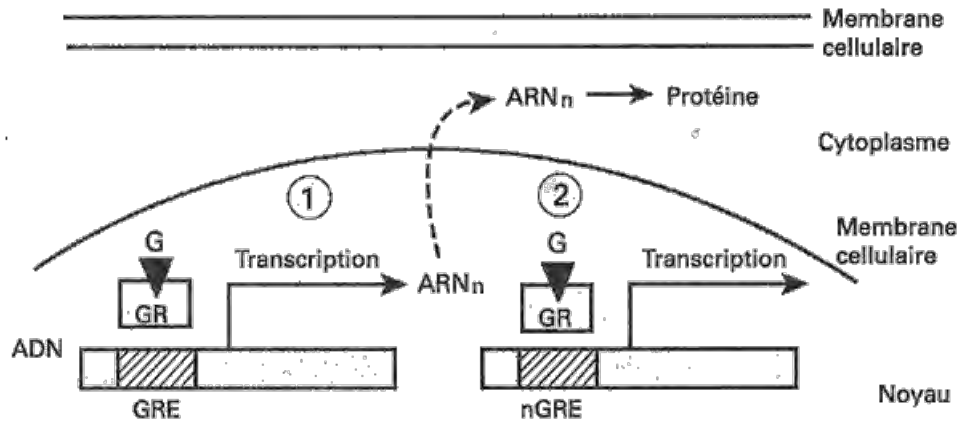



**Figure 2. Action transcriptionnelle directe des glucocorticoïdes : effet positif ou négatif (24).**

Les corticoïdes présentent également une action indirecte passant par une interaction du complexe avec des protéines de régulation transcriptionnelle (22,25). Ainsi, ils modulent l'expression de certains gènes, ceci pouvant aller dans le sens d'une stimulation comme dans le sens d'une diminution de leur expression. Les facteurs de transcription NF-κB et AP-1 sont des activateurs de la transcription de gènes de nombreuses cytokines et médiateurs de l'inflammation. Le facteur de transcription NF-κB stimule notamment les gènes des cytokines inflammatoires IL-1, TNF, IL-6, IL-8 ainsi que les molécules d'adhérence ICAM-1 et VCAM-1. L'interaction du complexe Corticoïde-Récepteur avec la sous-unité Jun de la protéine AP-1 et la sous-unité p65 de la protéine NF-κB constitue le principal mécanisme de l'effet anti inflammatoire et immunosuppresseur des glucocorticoïdes (25) de par l'inhibition de leur action transcriptionnelle.

#### 1.2.1.2. Passage transplacentaire

Les corticoïdes présentent un passage transplacentaire variable selon les principes actifs. Le placenta possède une enzyme, la 11-β-Hydroxystéroïde deshydrogénase qui a la capacité de convertir le cortisol actif maternel en cortisone inactive (26). Ainsi, le cortisol et

les dérivés qui lui sont proches tels que la prednisone ou la prednisolone sont inactivés par cette enzyme en dérivés 11-ceto plus ou moins actifs. Une faible fraction de la concentration maternelle passe donc dans le compartiment fœtal (27,28). Les dérivés fluorés tels que la dexamethasone ou la bethamethasone sont aussi dégradés par cette enzyme placentaire mais les concentrations sanguines fœtales semblent plus importantes allant pour la betamethasone jusqu'à 25-30% de la concentration maternelle (29).

Certains auteurs affirment que l'utilisation des glucocorticoïdes *in utero* n'augmente pas le risque infectieux ni d'immunosuppression chez le nouveau-né alors que ce sujet n'a pas été largement étudié (27). En effet, les corticoïdes présentent un effet immunosuppresseur en principe à doses élevées mais il n'est pas exclu qu'à dose faible ils puissent interférer avec la mise en place du système immunitaire du nouveau-né. Il ne faut pas oublier que même à dose faible les corticoïdes présentent une activité anti-inflammatoire puissante.

### 1.2.2. Inhibiteurs de la calcineurine

Ils sont représentés par la ciclosporine et le tacrolimus.

Leurs indications sont diverses : greffe d'organes et de tissus, greffe de moelle osseuse, syndromes néphrotiques cortico-résistants, psoriasis, dermatite atopique, aplasies médullaires acquises sévères ne pouvant pas bénéficier de greffe de moelle osseuse allogénique…

#### 1.2.2.1. Mécanisme d'action

La ciclosporine et le tacrolimus ciblent les voies de signalisation intracellulaires induites lors de l'activation du lymphocyte T par stimulation de son récepteur (T Cell Receptor, TCR). Après pénétration dans la cellule la ciclosporine et le tacrolimus se lient respectivement à la cyclophyline et au FK Binding Protein. Le complexe ainsi formé inhibe partiellement la calcineurine, phosphatase responsable de la déphosphorylation du facteur NFATc. Le facteur NFATc phosphorylé ne peut pas être transloqué dans le noyau et exercer son activité. Physiologiquement, ce facteur une fois déphosphorylé pénètre dans le noyau de la cellule où il interagit avec le facteur de transcription AP-1 (Fos/Jun), interaction requise pour la transcription des gènes codant pour l'IL-2 et d'autres facteurs de

différentiation et prolifération cellulaire. Les inhibiteurs de la calcineurine entrainent une diminution de la synthèse des cytokines dont l'IL-2 et le lymphocyte se retrouve bloqué en phase G0 du cycle cellulaire (21,25).

#### 1.2.2.2. Passage transplacentaire

La ciclosporine semble présenter un passage transplacentaire important, et ses métabolites sont également retrouvés dans le compartiment fœtal (30,31). Le tacrolimus est aussi retrouvé dans le compartiment fœtal bien qu'à des concentrations bien plus faibles que celles retrouvées au niveau placentaire (32,33).

### 1.2.3. Agents antiprolifératifs et antimétabolites : exemple des thiopurines

Les agents antiprolifératifs et antimétabolites sont très nombreux et ont des mécanismes d'actions très divers. Ainsi on retrouve les inhibiteurs de la mTor (sirolimus, everolimus), les analogues des bases puriques (azathioprine, 6-mercaptopurine), le mycophénolate mofétil et d'autres agents cytotoxiques utilisés dans les chimiothérapies anticancéreuses.

L'exemple sera pris des thiopurines qui sont largement utilisées.

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine sont des analogues des bases puriques. Elles sont indiquées dans la prévention du rejet d'organe en transplantation mais aussi dans la prise en charge des maladies dysimmunitaires telles que le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde sévère, le purpura thrombopénique idiopathique...

#### 1.2.3.1. Mécanisme d'action

L'azathioprine est un précurseur. Une fois absorbée elle est largement métabolisée en 6-mercaptopurine par la glutathion-s-transférase. Pour exercer son activité antimétabolite la 6-mercaptopurine doit être transformée par l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT) en métabolites actifs et notamment le 6-thioinosine-5'-monophosphate (T-IMP). Les métabolites actifs s'accumulent dans les cellules et altèrent le métabolisme cellulaire : ils

inhibent la synthèse de novo des bases puriques (adenine et guanine) entrant dans la constitution des acides nucléiques et sont incorporés frauduleusement à l'ADN et l'ARN. Il en résulte une inhibition de la prolifération cellulaire et un effet cytotoxique (21,25,34).

#### 1.2.3.2. Passage transplacentaire

L'azathioprine et son métabolite inactif l'acide thiourique traversent le placenta et sont retrouvés dans le sang fœtal (35). Plus récemment de Boer et al ont mis en évidence l'existence d'un passage transplacentaire du 6-Thioguaninenucleotide (6-TGN), un métabolite actif de l'azathioprine, cependant en concentration plus faible que celle retrouvée chez la mère. La 6 methyl-mercaptopurine (6-MMP), en revanche, n'a pas été détectée chez les enfants (36).

### 1.2.4. Anticorps monoclonaux : exemple des anti-TNFα

Les anticorps monoclonaux anti-TNFα sont indiqués dans la prise en charge des maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante…

#### 1.2.4.1. Mécanisme d'action

L'infliximab est un anticorps chimérique constitué d'une région constante humaine et une région variable murine. Il se lie avec une haute affinité au TNFα et empêche ainsi la liaison à son récepteur. Le TNFα est impliqué dans la pathogénèse de nombreuses maladies auto-immunes (37).

L'etanercept n'est pas un anticorps monoclonal mais il cible également le TNFα. Il est constitué d'une fraction du récepteur du TNFα, fusionnée au fragment Fc d'une immunoglobuline humaine IgG1. Il se lie au TNFα et, comme l'infliximab, empêche la liaison à son récepteur (37).

Certains anticorps monoclonaux ne peuvent pas être testés chez l'animal en raison de la spécificité humaine de leur cible. C'est le cas de l'infliximab qui ne peut interagir qu'avec le TNFα humain.

#### 1.2.4.2. Passage transplacentaire

L'infliximab est une immunoglobuline de type G. Il existe donc, comme pour les autres Ig G maternelles, un passage transplacentaire. Ce passage augmente avec la durée gestationnelle. Le passage transplacentaire de l'infliximab a été étudié chez 4 patientes atteintes de maladies chroniques inflammatoires de l'intestin. Les concentrations en infliximab sanguin à la naissance sont apparues 2 à 3 fois supérieures aux concentrations sanguines maternelles (38). D'autres cas ont été rapportés de passage transplacentaire de l'infliximab (39–41). Suite au décès d'un nouveau-né de quatre mois et demi, exposé *in utero* à de l'infliximab, d'une infection disséminée au Bacille de Calmette-Guérin, après vaccination par le BCG à l'âge de 3 mois (1) des recommandations ont été émises. Il est aujourd'hui recommandé de reporter au-delà de 7 mois les vaccinations par des vaccins à agents vivants chez les enfants exposés *in utero* aux anti-TNF alpha (1,42).

## 1.3.Problématique

Le développement de l'immunité débute très tôt au cours de l'embryogénèse et se poursuit pendant toute la grossesse et jusqu'après la naissance.

Les médicaments immunosuppresseurs traversent le placenta pour la plupart. Ils se retrouvent alors dans la circulation fœtale et pourraient intervenir, selon leur mécanisme d'action, sur le développement immunitaire du fœtus.

Notre hypothèse, basée sur la pharmacodynamie de ces médicaments, était que la prise par la mère au cours de la grossesse de médicaments susceptibles de diminuer l'immunité pourrait entrainer chez l'enfant un risque infectieux accru se manifestant après la naissance par un nombre plus élevé d'épisodes infectieux.

# 1.4.Objectif

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'association entre l'exposition *in utero* aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité et la survenue d'infections la première année de vie chez l'enfant.

# 2. Méthode

## 2.1.Schéma général et contexte de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte historique réalisée sur les données de remboursements de médicaments des femmes enceintes de la cohorte EFEMERIS et de leurs enfants après la naissance, visant à évaluer l'effet d'une exposition *in utero* à des médicaments susceptibles de diminuer l'immunité sur la survenue d'infections chez l'enfant jusqu'à un an.

La base de données EFEMERIS (2,43) croise depuis 2004 les données de prescriptions de médicaments pendant la grossesse récupérées auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Haute Garonne (CPAM) et les issues de ces grossesses. Elle est constituée à ce jour de plus de 90000 couples mères-issues de grossesse. Les issues de grossesses sont les informations concernant les nouveau-nés présentes dans les certificats de santé obligatoires remplis à 8 jours, 9 mois et 2 ans et obtenus auprès de la Protection Maternelle et Infantile (PMI), ainsi que les interruptions médicales de grossesse récupérées auprès du centre de diagnostic anténatal du CHU de Toulouse et du PMSI.

Ainsi deux bases de données ont été croisées pour réaliser cette étude ; l'une disposant des données de remboursements de médicaments chez les mères pendant la grossesse qui a permis l'identification de l'exposition d'intérêt (exposition des bébés, *in utero*), l'autre disposant de données de remboursements de médicaments chez l'enfant jusqu'à l'âge d'un an qui a permis d'identifier et de quantifier l'évènement (exposition aux médicaments anti-infectieux la première année de vie).

## 2.2.Sélection de la population

La population source était constituée des femmes enceintes ayant accouché ou subi une interruption de grossesse en Haute-Garonne et couvertes par le régime général de l'assurance maladie. Il s'agit de la population source de l'étude EFEMERIS.

### 2.2.1. Critères d'inclusion

Pour être inclus dans l'étude les enfants devaient être nés vivants, entre le 1er juillet 2010 et le 30 juin 2011 et être couverts administrativement par le régime d'assurance maladie de leur mère.

### 2.2.2. Critères d'exclusion

Les enfants pour lesquels aucune donnée n'a été retrouvée soit pour eux soit pour leur mère ont été exclus.

Pour les enfants décédés avant l'âge d'un an, dont nous ne disposions pas de la date du décès, la durée de suivi était inconnue et probablement inférieure à un an. De ce fait, les données concernant les enfants décédés la première année de vie ont été traitées à part.

Les couples mère-enfant pour lesquels la mère avait refusé de participer à l'étude EFEMERIS étaient exclus.

## 2.3.Critère de jugement

Nous avons défini le critère d'évaluation principal comme le nombre d'épisodes infectieux survenant la première année de vie. Il a été estimé par le nombre de dates différentes auxquelles des médicaments anti-infectieux (répondant à la définition paragraphe 2.4.2) ont été délivrés, pendant la première année de vie de l'enfant.

# 2.4.Définition des variables

## 2.4.1. Variable indépendante principale : exposition d'intérêt

L'exposition est définie comme au moins une délivrance au cours de la grossesse d'un médicament susceptible de diminuer l'immunité. La difficulté pour identifier ces médicaments réside dans le fait qu'ils font partie de différentes classes ATC (Anatomique Thérapeutique et Chimique). Après passage en revue de l'ensemble des classes et sous classes de cette classification, nous avons défini l'exposition comme suit : une délivrance, au moins, de médicaments susceptibles de diminuer l'immunité administrés par voies systémique (orale ou parentérale), respiratoire (nasale ou inhalée) ou intestinale. Il s'agit des médicaments appartenant aux classes :

- **A07EA** : corticoïdes à usage local intestinal
- **H02** : corticoïdes à usage systémique
- **L01** : antinéoplasiques
- **L04** : immunosuppresseurs
- **R01AD** : corticoïdes en préparations nasales
- **R03BA** : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, par inhalation (R03B), Glucocorticoïdes (R03BA)
- **R03DX05** : autres médicaments systémiques pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, omalizumab
- **R06AB52** : dexchlorphéniramine en association : bétaméthasone + dexchlorphéniramine

Nous avons décidé d'exclure les formes topiques en raison de la grande variabilité du passage transcutané selon l'importance de la surface traitée, le degré d'altération de l'épiderme ou la durée du traitement. De même, le passage systémique des corticoïdes administrés par voie ophtalmique est variable selon la fréquence des instillations et la quantité administrée en valeur absolue est très faible. Cette voie n'a donc pas été prise en compte dans la définition de l'exposition. Enfin, en l'absence de brèche tympanique il n'y a pas de passage

systémique des corticoïdes administrés dans l'oreille. Nous avons donc décidé de ne pas les prendre en considération dans la définition de l'exposition.

Nous avons défini la 'non exposition' comme l'absence de délivrance de l'un de ces médicaments, toutes voies considérées, pendant toute la durée de la grossesse.

Nous avons crée quatre groupes selon le niveau d'exposition : 0, 1, 2, 3 délivrances ou plus. Le nombre de délivrances correspond au nombre de dates différentes auxquelles des médicaments susceptibles de diminuer l'immunité ont été délivrés à la mère pendant la grossesse.

### 2.4.2. Définition de l'évènement

L'évènement étudié était la récurrence des infections durant la première année de vie des enfants. L'étude ayant été réalisée sur une base de données de l'assurance maladie dans laquelle l'indication précise n'est pas disponible, nous avons choisi d'utiliser les médicaments anti-infectieux comme « proxies » des infections. Ceci implique deux choix méthodologiques : celui du choix des médicaments anti-infectieux qui doivent être marqueurs d'infections et celui de la définition de la 'récurrence' des infections.

Comme pour les médicaments susceptibles de diminuer l'immunité, les médicaments anti-infectieux se retrouvent dans différentes classes ATC. Après passage en revue de l'ensemble des classes et sous classes, les médicaments entrant dans la définition de l'évènement sont ceux appartenant aux classes ATC suivantes :

- **A01AB** : anti-infectieux pour traitement oral local,
- **A07A** : anti-infectieux intestinaux,
- **D01** : antifongiques à usage dermatologique,
- **D06** : antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique,
- **J01** à **J06** : antibactériens à usage systémique, antimycosiques à usage systémique, antimycobactériens, antiviraux à usage systémique, immunsérums et immunoglobulines,
- **P** : antiparasitaires et insecticides,
- **R01AX06** : mupirocine,
- **R02A** : préparations pour la gorge : antiseptiques et antibiotiques
- **S01A et S01C** : médicaments ophtalmologiques : anti-infectieux seuls ou en association,

- **S02A et S02C** : médicaments otologiques : anti-infectieux seuls ou en association.

Les vaccins (classe J07) ne sont pas prédictifs d'infections car ils sont utilisés à visée préventive. Ils n'ont pas été pris en compte dans la définition de l'évènement. Il en est de même pour le pavilizumab SYNAGYS®, anticorps monoclonal, indiqué dans la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS), chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS. Il n'est pas utilisé en curatif et n'a pas été pris en compte dans la définition de l'évènement.

Pour la « récurrence » des épisodes infectieux, nous avons dénombré pour un même enfant, pendant la première année de vie, le nombre de dates de délivrances différentes de médicaments anti-infectieux tels que définis précédemment. Il en résulte que si plusieurs anti-infectieux ont été délivrés à la même date, cela ne compte pour un seul épisode infectieux.

Les médicaments sous forme de comprimés ou gélules, non adaptés aux nourrissons n'ont pas été pris en compte si une autre forme adaptée aux nourrissons était disponible sur le marché. De même, les vernis médicamenteux n'ont pas été pris en compte.

### 2.4.3. Co-variables

Nous avons défini la prématurité comme une durée de grossesse inférieure (strictement) à 245 jours (44).

Nous avons défini le 'nombre de principes actifs différents prescrits pendant la grossesse' comme le nombre total de principes actifs différents remboursés à la mère pendant la grossesse autres que ceux susceptibles de diminuer l'immunité.

L'allaitement est une variable extraite des certificats de santé des enfants remplis par le médecin avant le 8$^{ème}$ jour de l'enfant.

Les autres co-variables étaient l'âge des mères, l'existence d'une Affection de Longue Durée (ALD) déclarée par la mère à sa caisse d'assurance maladie, le sexe de l'enfant et la saison de naissance.

## 2.5.Recueil, anonymisation et croisement des données

### 2.5.1. Données des mères

Les données des mères avaient déjà été recueillies dans le cadre du recueil annuel des données permettant l'enrichissement de la base EFEMERIS. L'essentiel du nettoyage de la base avait été réalisé antérieurement par les biostatisticiennes de l'équipe. Les données recueillies étaient : identifiants marital et patronymique anonymisés, âge, date déclarée du début de grossesse, date d'accouchement, existence ou non d'une ALD, nombre de journées d'hospitalisation de l'enfant pendant les 3 mois suivant la naissance, données concernant les actes de pharmacie remboursés correspondant à la période allant de 3 mois avant la date théorique de conception jusqu'à la date de l'accouchement. Pour chaque acte de pharmacie, nous disposions : de la spécialité du prescripteur, du code Club Inter Pharmaceutique des médicaments (CIP), de leur classe ATC, de leur forme et de leur date de délivrance.

### 2.5.2. Données des enfants

Nous avons recueilli les données relatives aux enfants, nés en Haute Garonne entre le 1er juillet 2010 et le 30 juin 2011 jusqu'à l'âge d'un an, auprès de la CPAM. Elles ont été extraites et anonymisées par la CPAM. Les données recueillies étaient : identifiants marital et patronymique anonymisés, date de naissance de l'enfant, rang de naissance, genre, décès (oui/non). Nous disposions de nombreux « codes actes » dont les actes de pharmacie, les consultations, les actes de biologie… Pour chaque acte nous disposions de la spécialité du prescripteur, de la spécialité de l'exécutant, de la date du début de soin et de la date de fin de soin. Pour chaque acte de pharmacie nous disposions du code CIP de la spécialité remboursée, de sa date de délivrance et du nombre d'unités délivrées.

### 2.5.3. Anonymisation

L'anonymisation des données a été réalisée par la CPAM après extraction des données : c'est l'anonymisation de niveau 1. Elle a été réalisée de la même manière pour les mères et les enfants de telle sorte qu'un identifiant unique ne peut donner qu'une seule clé d'anonymisation permettant de relier la mère à son enfant.

A la réception des données une deuxième anonymisation a été réalisée au sein du service : c'est l'anonymisation de niveau 2. Ce schéma d'anonymisation est celui de l'étude EFEMERIS, il est réalisé pout tout recueil de données (niveau 1 par les partenaires nous fournissant les données, niveau 2 dans le service).

Le logiciel permettant l'anonymisation des données a été créé par la Cellule d'Etudes des Sécurités des Systèmes d'Information (CESSI) spécifiquement pour l'étude EFEMERIS. Ce logiciel est détenu par tous les partenaires de telle sorte que les données nous sont toujours fournies anonymisées au premier niveau.

### 2.5.4. Croisement

Le croisement des données des mères et des enfants a été réalisé en parallèle avec deux méthodes différentes par des personnes différentes afin de s'assurer de la validité des données.

Parfois l'identifiant patronymique pouvait être différent chez la mère et l'enfant en cas de mariage ou divorce entre le début de la grossesse et la naissance de l'enfant. De ce fait, nous avons corrigé, lorsque nécessaire les identifiants marital et patronymique afin que la mère et l'enfant aient le même. Lorsque la date d'accouchement enregistrée dans la table des mères n'était pas identique à la date de naissance de l'enfant, elle était corrigée et remplacée par la date de naissance de l'enfant, jugée la plus correcte.

# 2.6.Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (SAS institute, North Carolina, USA, Versions 9.3 et 9.4).

## 2.6.1. Analyse descriptive

Les variables qualitatives ont été décrites par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité. Les variables quantitatives sont présentées par leurs moyennes, écart-type et valeurs extrêmes.

L'analyse descriptive a consisté en une description :

- des caractéristiques des femmes enceintes ou des grossesses avant et après le croisement
- des enfants décédés la première année de vie
- de l'exposition : nombre d'enfants exposés *in utero* aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité par classes ATC et principe actif ainsi que le nombre de délivrances

Nous avons décrit selon l'exposition :

- les caractéristiques des enfants
- les médicaments anti-infectieux délivrés/remboursés aux enfants la première année de vie (par principes actifs) : nombre d'enfants et nombre de délivrances

## 2.6.2. Comparaison entre les groupes

Pour les comparaisons entre les groupes le seuil de signification des tests statistiques a été fixé à 5 % en formulation bilatérale.

Nous avons utilisé le test du Chi-Deux de Pearson pour comparer les variables qualitatives, le test de Student pour comparer les variables quantitatives de deux groupes indépendants lorsque la distribution de la variable était normale et les tests non paramétriques

de Wilcoxon ou Kruskal Wallis pour comparer les variables quantitatives de groupes indépendants lorsque la distribution de la variable n'était pas normale.

Pour tester la normalité de la distribution des variables quantitatives nous avons utilisé le test de Kolgomorov-Smirnov.

## 2.6.3. Analyse multivariée

### 2.6.3.1. Choix du modèle et hypothèses

La variable à expliquer était le nombre de dates différentes auxquelles des médicaments anti-infectieux ont été remboursés la première année de vie des enfants. Cette variable de comptage est une variable quantitative discrète ordinale.

Le modèle de Poisson permet de modéliser l'espérance d'une variable quantitative discrète positive ou nulle, représentant le nombre d'évènements observés pendant une période de temps donnée (45,46). Il s'agit du modèle le plus adapté pour répondre à l'objectif de notre étude. Dans le cas de l'application d'un modèle de Poisson à un échantillon de *n* unités statistiques, il faut faire l'hypothèse que les nombres d'évènements survenant dans ces unités statistiques sur la période d'étude sont *n* réalisations indépendantes $y_1$ , $y_2$, …, $y_n$ d'une même variable aléatoire de loi de Poisson Y, à *n* composantes indépendamment distribuées, de paramètre $\mu$ ($\mu_1=\mu_2\ldots=\mu_n$), conditionnées par les variables explicatives $X_1$, $X_2$ …$X_p$ (46).

Les variables ont été testées en univarié puis introduites dans le modèle multivariable lorsque $p_{univariable} < 0,25$. Nous avons utilisé la méthode de sélection des variables pas à pas descendante. Avant de supprimer les variables non significatives, nous avons recherché l'absence de confusion par la mesure du pourcentage de variation des coefficients de régression dans le modèle avec et sans la variable. Si la variation était inférieure à 20 % alors la variable n'était pas considérée comme un facteur de confusion et elle était supprimée définitivement du modèle. L'absence de colinéarité entre les variables a été contrôlée. Enfin, les interactions entre la variable explicative principale et les autres variables ont été recherchées et introduites dans le modèle si $p < 0,05$.

L'adéquation du modèle de Poisson est mesurée par le rapport Chi2 Pearson / Nombre de degrés de liberté. Si le modèle considéré ajuste bien les données alors ce rapport doit être proche de 1. Si le rapport n'est pas proche de 1 alors cela signifie que l'adéquation du modèle, est mauvaise. Ceci peut avoir plusieurs origines (46) :

- Soit la distribution de la variable à expliquer (Y) se caractérise par une surdispersion des observations. Ceci est observé notamment lorsque la variance est supérieure à la moyenne.

- Soit lorsqu'aucun évènement n'a été observé sur un nombre importants d'unités statistiques.

Lorsque le phénomène de surdispersion est présent il est nécessaire de le prendre en compte en mettant en œuvre un modèle de Quasi Poisson. Il s'agit d'une option à rajouter dans la procédure SAS (scale = pearson).

La procédure SAS utilisée était la « proc genmod » avec l'option « dist = poisson ». Les commandes des modèles finaux sont présentées en annexe 1.

#### 2.6.3.1. Variables explicatives testées dans le modèle

Ce sont toutes des variables qualitatives ou quantitatives catégorisées.

- **Exposition d'intérêt en 4 catégories :**
  - **Absence d'exposition aux médicaments d'intérêt**
  - **1 délivrance**
  - **2 délivrances**
  - **3 délivrances ou plus**
- Sexe de l'enfant : Garçon « 1 » / Fille « 2 »
- Prématurité : non « 0 » / oui « 1 »
- Age de la mère, en 4 catégories :
  - < 25 ans
  - [25-30[ ans
  - [30-35[ ans
  - >= 35 ans
- Existence d'une ALD chez la mère : non « 0 » / oui « 1 »
- Saison de naissance, en 4 catégories :
  - Eté : juillet/aout/septembre
  - Automne : octobre/novembre/décembre
  - Hiver : janvier/février/mars
  - Printemps : avril/mai/juin

- Nombre de principes actifs différents délivrés à la mère au cours de la grossesse hormis ceux de l'exposition d'intérêt, en 5 catégories :
    - 0
    - [1-5]
    - ]5-10]
    - ]10-15]
    - >15
- Allaitement maternel : non « 0 » / oui « 1 »

### 2.6.4. Analyses de sensibilité

L'allaitement maternel est un facteur de confusion important à prendre en compte lorsque l'on étudie les infections du petit enfant. Nous ne disposions pas de cette variable pour toutes les femmes. Nous avons donc décidé de prendre en compte ce facteur dans une analyse secondaire.

De même, la prise en compte des médicaments susceptibles de diminuer l'immunité administrés aux enfants eux-mêmes la première année de vie a fait l'objet d'une analyse de sensibilité, réalisée secondairement. La définition de ces médicaments est la même que pour l'exposition *in utero* définie paragraphe 2.4.1. La variable était binaire : exposition oui/non.

## 2.7.Considérations règlementaires

Cette étude épidémiologique avec recueil de données anonymes a fait l'objet d'un avis favorable du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS), puis d'une autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (décision DR-2013-060, annexe 2).

Dans le cadre de l'étude EFEMERIS une note d'information est envoyée par la CPAM à toutes les patientes ayant accouché en Haute Garonne avant extraction des données. Cette note leur explique l'existence de l'étude EFEMERIS. Elles peuvent si elles le souhaitent s'opposer à ce que nous accédions aux données les concernant auquel cas elles ne sont pas inclues dans l'étude.

# 3. Résultats

## 3.1.Sélection de la population

### 3.1.1. Recueil des données

#### 3.1.1.1. Les mères

Pour la période considérée allant du 01/07/2010 au 30/06/2011 nous disposions des données de prescriptions de médicaments à 13987 femmes enceintes.

Parmi ces grossesses, 667 n'ont pas abouti à une naissance vivante : il s'agissait de grossesses extra utérines ou bien d'interruptions de grossesses. Une grossesse présentait deux dates de début de grossesse différentes pour une même date d'accouchement, à l'origine d'un doublon.

#### 3.1.1.2. Les enfants

La base de données relative aux enfants nous a été fournie par l'assurance maladie le 11/03/2013. Le fichier source 'enfants' comprenait les données relatives à 10773 enfants.

### 3.1.2. Croisement des données

Le diagramme de flux décrivant les étapes de sélection de la population à l'étude est présenté en figure 3. Le croisement a permis de relier 9467 femmes enceintes et leurs 9623 enfants. Pour 3852 grossesses les enfants n'ont pas été retrouvés dans la base que nous a

fournie la CPAM. Il s'agit essentiellement des enfants couverts par le régime d'assurance maladie de leur père. Pour 1150 enfants nous n'avons pas retrouvé de mère dans EFEMERIS. Il s'agit des mères ayant refusé de participer à l'étude EFEMERIS ainsi que celles n'habitant pas à l'adresse dont dispose l'assurance maladie (par exemple en raison de déménagements).

A la suite du croisement 9 enfants décédés ont fait l'objet d'analyses séparées car la durée de suivi pour ces enfants était insuffisante (cf paragraphe 3.1.4). La population à l'étude était alors constituée de 9614 enfants.

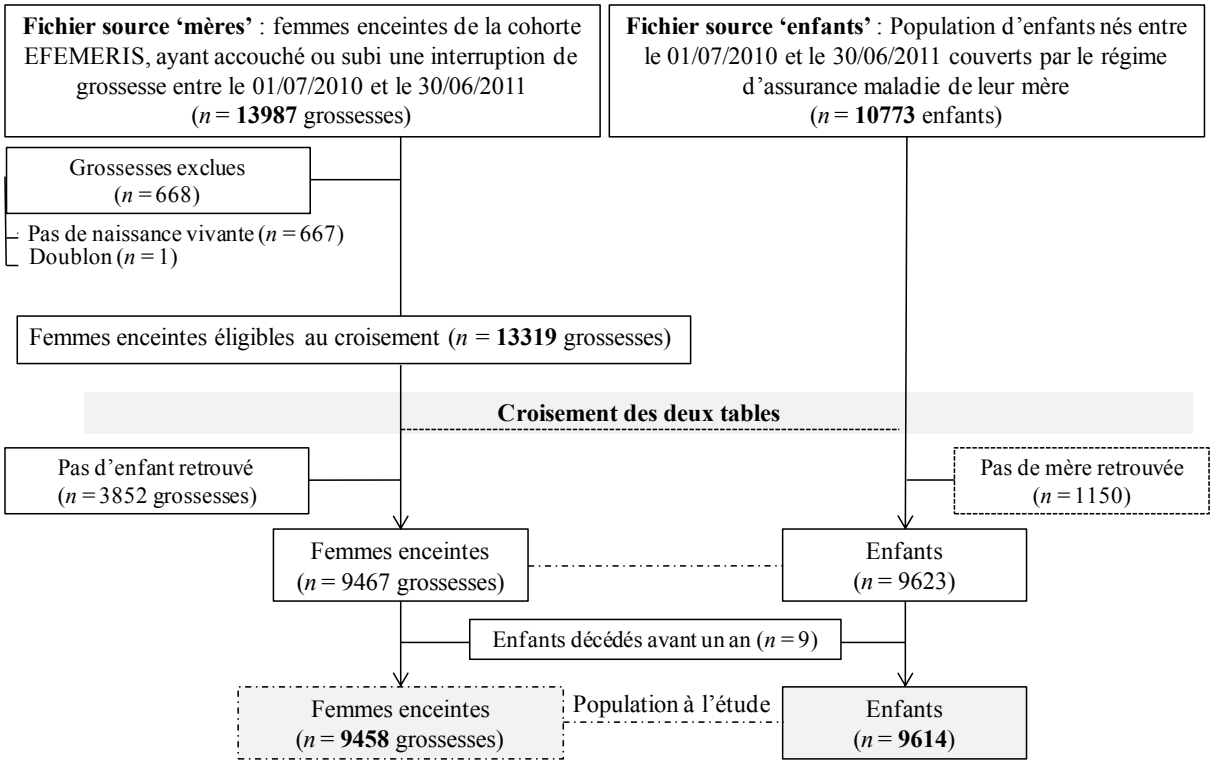



**Figure 3. Diagramme de flux décrivant les étapes de croisement et de sélection de la population à l'étude.**

Le tableau 1 ci-après présente la description des femmes enceintes / grossesses avant et après l'étape de croisement. Il ne met pas en évidence de différence majeure entre les deux groupes.

**Tableau 1. Description des femmes enceintes/grossesses avant et après croisement.**

| | **Avant croisement *n* = 13319** | **Après croisement *n* = 9467** |
|---|---|---|
| **Age de la mère (années)** | | |
| Moyenne *(Ecart type)* | 30,22 *(5,15)* | 30,41 *(5,04)* |
| [Min ; Max] | [15 ; 51] | [15 ; 50] |
| **Pourcentage de mère d'âge > 35 ans, %** | 20,45 | 21,06 |
| **Durée de grossesse (semaines)** | | |
| Moyenne *(Ecart type)* | 37,53 *(1,94)* | 37,57 *(1,67)* |
| [Min ; Max] | [21,4 ; 45,4] | [23 ; 45,4] |
| **Age gestationnel (semaines d'aménorrhée), n *(%)*** | | |
| <= 32 | 147 *(1,10)* | 57 *(0,60)* |
| 33-34 | 100 *(0,75)* | 64 *(0,68)* |
| 35-36 | 396 *(2,97)* | 301 *(3,18)* |
| 37 | 582 *(4,37)* | 424 *(4,48)* |
| 38 | 1 397 *(10,49)* | 1003 *(10,59)* |
| 39 | 2 885 *(21,66)* | 2108 *(22,27)* |
| 40 | 3 613 *(27,13)* | 2690 *(28,41)* |
| >=41 | 4 199 *(31,53)* | 2820 *(29,79)* |
| **Prématurité globale, n *(%)*** | 806 *(6,05)* | 541 *(5,71)* |
| **Nombre de principes actifs délivrés pendant la grossesse** | | |
| Moyenne *(Ecart type)* | 9,21 *(6,50)* | 9,4 *(6,51)* |
| [Min ; Max] | [0 ; 57] | [0 ; 57] |
| **Femmes ayant reçu au moins une délivrance de médicament au cours de la grossesse *, n *(%)*** | 12 544 *(94,18)* | 8983 *(94,89)* |
| **Femmes n'ayant reçu aucune délivrance au cours de la grossesse, ni pendant les 3 mois précédant *, n *(%)*** | 681 *(5,11)* | 418 *(4,42)* |

* Tous médicaments confondus

### 3.1.3. Constitution des groupes

La constitution des groupes fait suite à la sélection de la population. Parmi les 9614 enfants de la population à l'étude, 3141 enfants avaient été exposés aux médicaments d'intérêt pendant la vie intra utérine, définissant le groupe des enfants « exposés ». 6473 enfants n'avaient pas été exposés pendant toute la durée de la grossesse définissant le groupe des témoins « non exposés ».

Pour l'analyse de Poisson, les enfants exposés ont été classés en 4 catégories :

- 6473 enfants non exposés (67,3 %).
- 1946 enfants (20,2 %) dont la mère a reçu une délivrance des médicaments d'intérêt pendant la grossesse.
- 728 enfants dont la mère a reçu deux délivrances des médicaments d'intérêt pendant la grossesse (7,6 %).
- 467 enfants dont la mère a reçu au moins trois délivrances des médicaments d'intérêt pendant la grossesse (4,9 %).

### 3.1.4. Enfants décédés

Parmi les enfants décédés la première année de vie, 4 (0,062 %) n'avaient pas été exposés *in utero* aux médicaments d'intérêt et 5 (0,159 %) avaient été exposés (prednisolone per os, béclometasone nasal, tixocortol nasal, budésonide inhalé). Le nombre d'enfants décédés la première année de vie n'étaient pas significativement différent dans les deux groupes ($p = 0,16$).

## 3.2.Analyse descriptive

### 3.2.1. Description globale de la population d'enfants

Trois mille cent quarante et un enfants (3141) (32.7%) ont été exposés *in utero* aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité. Les caractéristiques générales de la

population d'enfants sont présentées dans le tableau 2. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes, mis à part le nombre de principes actifs délivrés à la mère pendant la grossesse qui est supérieur dans le groupe des enfants exposés (7.4 vs 12.1, $p < 0.0001$).

**Tableau 2. Caractéristiques générales de la population d'enfants (*n* = 9614).**

| | **Enfants non exposés (*n* = 6473)** | | | **Enfants exposés (*n* = 3141)** | | | ***p*** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ***n*** | **%** | | ***n*** | **%** | | |
| Sexe | | | | | | | *0,33* |
| Garçon | *3329* | 51,43 | | 1582 | 50,37 | | |
| Fille | *3144* | 48,57 | | 1559 | 49,63 | | |
| | ***n*** | **Moyenne** | **Ecart-type** | ***n*** | **Moyenne** | **Ecart-type** | |
| ***Mères*** | | | | | | | |
| Age (ans) | *6473* | 30,30 | 5,03 | *3141* | 30,71 | 5,07 | *0,0038* |
| Nombre de principes actifs * | *6473* | 7,36 | 5,26 | *3141* | 12,10 | 6,60 | *<0,0001* |
| Durée de grossesse (jours) | *6473* | 262,70 | 12,33 | *3141* | 262,50 | 11,50 | *0,5* |
| ***Enfants*** | | | | | | | |
| Poids (g) † | *5119* | 3256,10 | 508,70 | *2547* | 3271,30 | 509,90 | *0,22* |
| Taille (cm) † | *4849* | 49,06 | 2,41 | *2456* | 49,06 | 2,37 | *0,98* |
| Périmètre crânien (cm) † | *4787* | 34,35 | 1,77 | *2431* | 34,42 | 1,73 | *0,1* |
| APGAR 1 min | *4664* | 9,63 | 1,23 | 2326 | 9,65 | 1,22 | *0,27* |
| APGAR 5 min | *5038* | 9,90 | 0,59 | 2508 | 9,90 | 0,64 | *0,67* |

* Nombre de principes actifs différents délivrés à la mère pendant la grossesse (excluant les médicaments susceptibles de diminuer l'immunité).

† A la naissance.

### 3.2.2. Exposition *in utero* aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité

Nous avons relevé 5981 délivrances de médicaments susceptibles de diminuer l'immunité au cours de 3088 grossesses. La prévalence d'exposition à ces médicaments chez les femmes enceintes de la cohorte est donc de 32.6%.

Les grandes classes retrouvées avec les principes actifs délivrés sont présentés dans le tableau 3.

Parmi les enfants exposés, 17 (0.54 %) avaient été exposés à des médicaments immunosuppresseurs dont 11 enfants exposés à l'azathioprine, 3 au tacrolimus, 3 à la

ciclosporine, deux à l'adalimumab et un à l'acide mycophénolique. L'exposition aux corticoïdes à usage systémique concernait 1098 enfants (35.0 %), dont 847 (77.1%) avaient été exposés à la prednisolone et 152 (13.8%) à la prednisone. L'exposition aux glucocorticoïdes administrés par voie nasale concernait 2256 enfants (71.8 %). Le principe actif délivré au plus grand nombre d'enfants était le tixocortol (1890 délivrances à 1560 enfants). Enfin, 860 enfants (27.4 %) avaient été exposés *in utero* aux glucocorticoïdes par voie inhalée, dont 524 (60.9%) au budésonide et 357 (41.5%) à la béclometasone.

Dans certains cas plusieurs médicaments de classes différentes pouvaient avoir été délivrés à une même femme enceinte.

**Tableau 3. Nombre d'enfants exposés aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité et nombre de délivrances par classe et principe actif.**

| | **Enfants (*n* = 3141)** | **Nombre de délivrances (*n* = 5981)** |
|---|---|---|
| **L01 : Antinéoplasiques** | **1** | **3** |
| Mercaptopurine | 1 | 3 |
| **L04 : Immunosuppresseurs** | **17** | **114** |
| Azathioprine | 11 | 57 |
| Tacrolimus | 3 | 38 |
| Adalimumab | 2 | 9 |
| Ciclosporine | 3 | 9 |
| Mycophenolate acide | 1 | 1 |
| **H02 : Corticoïdes à usage systémique** | **1098** | **1564** |
| Prednisolone | 847 | 1048 |
| Prednisone | 152 | 280 |
| Betamethasone | 100 | 113 |
| Dexamethasone | 20 | 46 |
| Hydrocortisone | 12 | 33 |
| Methylprednisolone | 19 | 29 |
| Triamcinolone | 7 | 8 |
| Cortivazol | 7 | 7 |
| **R03BA : Glucocorticoïdes inhalés** | **860** | **1158** |
| Budesonide | 524 | 664 |
| Beclometasone | 357 | 446 |
| Fluticasone | 33 | 48 |
| **R01AD : Glucocorticoïdes voie nasale** | **2256** | **3119** |
| Tixocortol | 1560 | 1890 |
| Mometasone | 341 | 458 |
| Prednisolone | 225 | 255 |
| Naphazoline | 193 | 214 |
| Fluticasone | 122 | 156 |
| Triamcinolone | 102 | 129 |
| Budesonide | 92 | 120 |
| Beclometasone | 68 | 79 |
| Oxymetazoline | 36 | 41 |
| Flunisolide | 30 | 32 |
| **R06AB52 : Bethamethasone + dexchlorphéniramine** | **10** | **14** |
| **A07EA : Glucocorticoïdes voie intestinale** | **4** | **8** |
| Betamethasone | 3 | 6 |
| Budesonide | 1 | 1 |
| Hydrocortisone | 1 | 1 |
| **R03DX05 : Omalizumab** | **1** | **1** |

### 3.2.3. Description des enfants selon l'exposition

Les enfants sont décrits, selon le niveau d'exposition, dans le tableau 4 ci-après.

La prématurité et l'allaitement ne variaient pas significativement selon les groupes. En revanche, les enfants exposés *in utero* aux médicaments d'intérêt étaient significativement exposés à un nombre de principes actifs différents plus important pendant la grossesse, et ce de façon croissante selon le niveau d'exposition aux médicaments d'intérêt. Aussi les mères étaient plus âgées dans les groupes les plus exposés aux médicaments d'intérêt.

**Tableau 4. Description des enfants selon le niveau d'exposition *in utero* aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité (*n* = 9614).**

| | **0 délivrance *n* = 6473** | | **1 délivrance *n* = 1946** | | **2 délivrances *n* = 728** | | **≥3 délivrances *n* = 467** | | ***p*** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **n** | ***%*** | **n** | ***%*** | **n** | ***%*** | **n** | ***%*** | |
| **Sexe** | | | | | | | | | *0,03* |
| Garçon | 3329 | *51,43* | 945 | *48,56* | 397 | *54,53* | 240 | *51,39* | |
| Fille | 3144 | *48,57* | 1001 | *51,44* | 331 | *45,47* | 227 | *48,61* | |
| **Saison de naissance** | | | | | | | | | *<0,0001* |
| Eté | 1679 | *25,94* | 485 | *24,92* | 176 | *24,18* | 123 | *26,34* | |
| Automne | 1729 | *26,71* | 468 | *24,05* | 163 | *22,39* | 90 | *19,27* | |
| Hiver | 1523 | *23,53* | 473 | *24,31* | 179 | *24,59* | 105 | *22,48* | |
| Printemps | 1542 | *23,82* | 520 | *26,72* | 210 | *28,85* | 149 | *31,91* | |
| **Prématurité globale** | 418 | *6,46* | 113 | *5,81* | 47 | *6,46* | 31 | *6,64* | *0,76* |
| **Naissances uniques** | 6267 | | 1880 | | 702 | | 453 | | |
| Prématurité | 318 | *5,07* | 87 | *4,63* | 37 | *5,27* | 23 | *5,08* | *0,86* |
| **Naissances gémellaires** | 206 | | 66 | | 26 | | 14 | | *0,91* |
| Prématurité | 100 | *48,54* | 26 | *39,39* | 12 | *46,15* | 8 | *57,14* | *0,39* |
| **ALD chez la mère** | 152 | *2,35* | 58 | *2,98* | 28 | *3,85* | 39 | *8,35* | *<0,0001* |
| **Nombre de principes actifs délivrés pendant la grossesse** | | | | | | | | | *<0,0001* |
| 0 | 491 | *7,59* | 0 | *0,00* | 0 | *0,00* | 0 | *0,00* | |
| [1-5] | 2182 | *33,71* | 300 | *15,42* | 58 | *7,97* | 24 | *5,14* | |
| ]5-10] | 2259 | *34,90* | 799 | *41,06* | 233 | *32,01* | 101 | *21,63* | |
| ]10-15] | 1051 | *16,24* | 495 | *25,44* | 207 | *28,43* | 129 | *27,62* | |
| >15 | 490 | *7,57* | 352 | *18,09* | 230 | *31,59* | 213 | *45,61* | |
| **Age de la mère (ans)** | | | | | | | | | *<0,0001* |
| <25 | 838 | *12,95* | 241 | *12,38* | 71 | *9,75* | 33 | *7,07* | |
| [25-30[ | 1953 | *30,17* | 646 | *33,20* | 227 | *31,18* | 119 | *25,48* | |
| [30-35[ | 2375 | *36,69* | 654 | *33,61* | 243 | *33,38* | 175 | *37,47* | |
| >=35 | 1307 | *20,19* | 405 | *20,81* | 187 | *25,69* | 140 | *29,98* | |
| **Allaitement maternel** | 3429 | *70,40* | 1055 | *70,15* | 368 | *66,19* | 244 | *67,78* | *0,17* |

### 3.2.4. Survenue d'infections pendant la première année de vie

Certains médicaments anti-infectieux remboursés aux enfants présentaient une forme non adaptée à leur âge. Ces médicaments étaient probablement des médicaments prescrits pour la mère ou le père sur l'ordonnance de l'enfant et donc remboursés à tort à son nom. Nous ne les avons donc pas pris en compte dans la définition de l'évènement. Ils sont présentés dans l'annexe 3.

Le nombre moyen de délivrances de médicaments anti-infectieux la première année de vie était de 2,64 et s'étendait de 0 à 23 (écart type = 2,65 ; variance = 7,05). Dès lors nous pouvions soupçonner un phénomène de sur-dispersion car le rapport variance / espérance était supérieur à 1.

Le nombre moyen de délivrances de médicaments anti-infectieux la première année de vie était significativement différent dans les 4 groupes d'exposition ($p < 0.0001$, tableau 5).

**Tableau 5. Nombre moyen d'épisodes infectieux estimés chez les enfants en fonction du groupe d'exposition *in utero* aux médicaments diminuant l'immunité.**

| Exposition *in utero* aux médicaments diminuant l'immunité | n | **Nombre moyen d'épisodes infectieux estimés** | Ecart-type |
|---|---|---|---|
| a. 0 délivrance | 6473 | **2,39** | 2,44 |
| b. 1 délivrance | 1946 | **2,92** | 2,83 |
| c. 2 délivrances | 728 | **3,33** | 2,98 |
| d. ≥3 délivrances | 467 | **3,90** | 3,40 |

La figure 4 ci-après représente la distribution du nombre de délivrances de médicaments anti-infectieux la première année de vie, selon le niveau d'exposition *in utero* aux médicaments pouvant diminuer l'immunité. La distribution du nombre de délivrances d'anti-infectieux la première année de vie ne suivait pas une loi Normale. Ceci a confirmé le choix du modèle de régression pour la suite (modèle de Poisson).

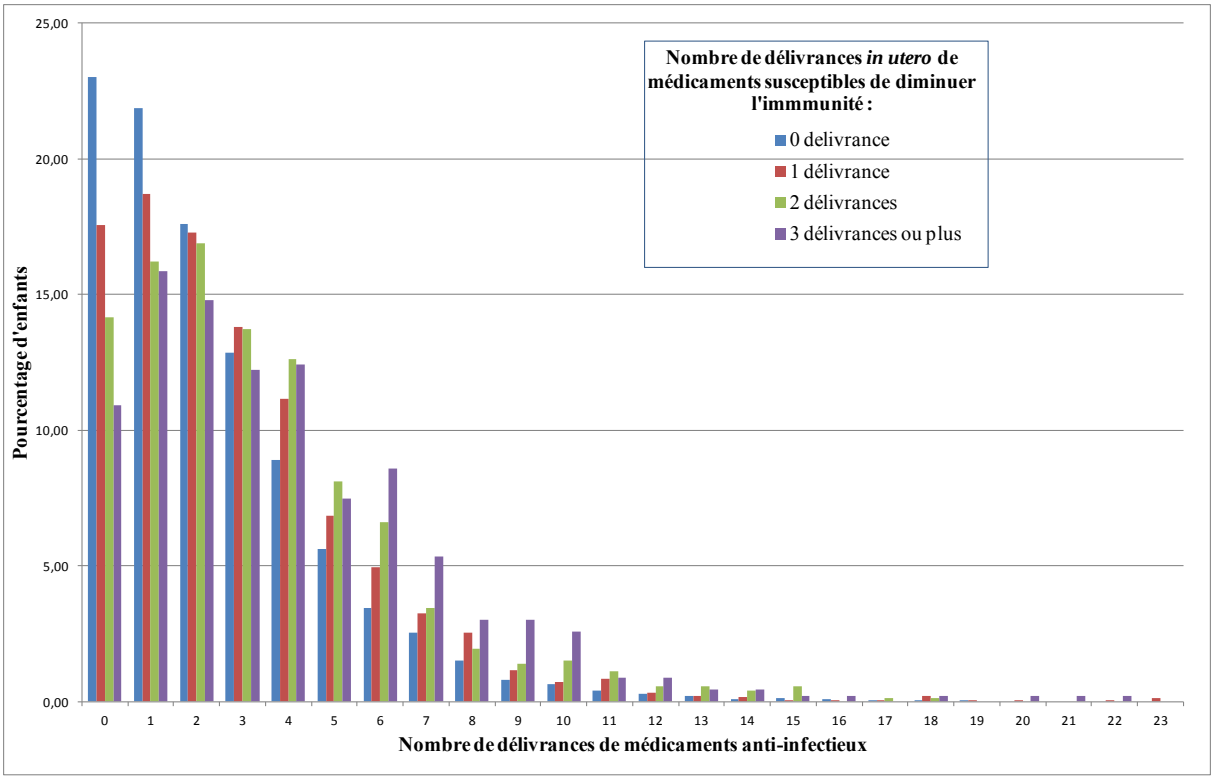



**Figure 4. Répartition du nombre de délivrances de médicaments anti-infectieux selon le groupe d'exposition.**

Les groupes d'enfants exposés *in utero* aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité comprenaient significativement plus d'enfants traités la première année de vie par des antibactériens à usage systémique, par anti-infectieux à usage ophtalmologique et otologiques, par antibiotiques antifongiques et chimiothérapies à usage dermatologique, par anti-infectieux pour traitement oral local et par anti-infectieux intestinaux (cf tableau 6 ci-après).

L'annexe 4 est une version plus détaillée du tableau 6, précisant le nombre d'enfants et le nombre moyen de délivrances par enfant pour chaque principe actif. On y voit notamment que le principe actif anti-infectieux le plus délivré dans la population à l'étude était l'amoxicilline. Dans presque 70 % des cas l'amoxicilline était associée à de l'acide clavulanique. L'amoxicilline était suivie de près par les associations ophtalmologiques à base d'acide borique et borate de sodium indiquées dans les infections conjonctivales. La cefpodoxime, céphalosporine de 3$^{ème}$ génération arrivait en 3$^{ème}$ position.

**Tableau 6. Classes d'anti-infectieux remboursés aux enfants la première année de vie : nombre d'enfants exposés et nombre de délivrances.**

| | 0 délivrance n = 6473 | | | 1 délivrance n = 1946 | | | 2 délivrances n = 728 | | | ≥ 3 délivrances n = 467 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Enfants | | Dél * | Enfants | | Dél * | Enfants | | Dél * | Enfants | | Dél * | |
| **Libellé ATC** | **n** | ***%*** | **Nombre moyen†** | **n** | ***%*** | **Nombre moyen†** | **n** | ***%*** | **Nombre moyen†** | **n** | ***%*** | **Nombre moyen†** | ***p* ‡** |
| **J01 :** Antibactériens à usage systémique | 3416 | ***52,8*** | 2,15 | 1168 | ***60,0*** | 2,34 | 475 | ***65,2*** | 2,50 | 336 | ***71,9*** | 2,85 | *<0,0001* |
| **J02 :** Antimycosiques à usage systémique | 5 | ***0,1*** | 1,00 | 1 | ***0,1*** | 5,00 | 2 | ***0,3*** | 1,50 | 2 | ***0,4*** | 0,50 | *NA* |
| **J04 :** Antimycobacteriens à usage systémique | 9 | ***0,1*** | 1,56 | 0 | ***0,0*** | | 0 | ***0,0*** | | 0 | ***0,0*** | - | *NA* |
| **J05 :** Antiviraux à usage systémique | 21 | ***0,3*** | 1,00 | 10 | ***0,5*** | 1,00 | 4 | ***0,5*** | 1,00 | 1 | ***0,2*** | 1,00 | *NA* |
| **D06 :** Antibiotiques et chimiothérapies à usage dermatologique | 535 | ***8,3*** | 1,19 | 186 | ***9,6*** | 1,31 | 79 | ***10,9*** | 1,22 | 56 | ***12,0*** | 1,27 | *0,004* |
| **P :** Antiparasitaires et insecticides | 45 | ***0,7*** | 1,13 | 21 | ***1,1*** | 1,19 | 7 | ***1,0*** | 1,00 | 4 | ***0,9*** | 1,00 | *NA* |
| **A01AB :** Anti-infectieux pour traitement oral local : miconazole | 508 | ***7,8*** | 1,16 | 177 | ***9,1*** | 1,25 | 80 | ***11,0*** | 1,16 | 57 | ***12,2*** | 1,21 | *0,0004* |
| **A07A :** Anti-infectieux intestinaux | 429 | ***6,6*** | 1,32 | 158 | ***8,1*** | 1,35 | 64 | ***8,8*** | 1,31 | 55 | ***11,8*** | 1,33 | *<0,0001* |
| **D01 :** Antifongiques à usage dermatologique | 1482 | ***22,9*** | 1,41 | 499 | ***25,6*** | 1,51 | 192 | ***26,4*** | 1,45 | 150 | ***32,1*** | 1,56 | *<0,0001* |
| **R01AX06 :** Mupirocine | 2 | ***0,0*** | 1,00 | 1 | ***0,1*** | 1,00 | 0 | ***0,0*** | | 0 | ***0,0*** | - | *NA* |
| **S01A-S01C :** Médicaments ophtalmologiques : anti-infectieux seuls ou associés | 2842 | ***43,9*** | 2,32 | 970 | ***49,8*** | 2,47 | 413 | ***56,7*** | 2,65 | 259 | ***55,5*** | 2,69 | *<0,0001* |
| **S02A-S02C :** Médicaments otologiques : anti-infectieux seuls ou associés | 564 | ***8,7*** | 1,31 | 200 | ***10,3*** | 1,33 | 92 | ***12,6*** | 1,39 | 75 | ***16,1*** | 1,48 | *<0,0001* |

* Délivrances d'anti-infectieux la première année de vie

† Nombre moyen de délivrances d'anti-infectieux la première année de vie par enfant exposé

‡ Comparaison du nombre d'enfants dans les 4 groupes

# 3.3.Exposition *in utero* aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité : risque accru d'infections dans la petite enfance ?

## 3.3.1. Analyse principale

Le tableau 7 présente les résultats bruts et ajustés de l'analyse de Quasi Poisson. En raison d'un phénomène de sur-dispersion, nous avons réalisé des régressions de Quasi Poisson.

L'existence d'une ALD chez la mère ainsi que la prématurité n'étaient pas associés au nombre de délivrances de médicaments anti infectieux la première année de vie.

L'exposition à un médicament potentiellement immunosuppresseur, toutes classes et voies d'administrations confondues, après ajustement sur l'âge des mères, le sexe et la saison de naissance de l'enfant, ainsi que le nombre de médicaments délivrés à la mère pendant la grossesse, était significativement associée au nombre de délivrances de médicaments anti-infectieux la première année de vie des enfants et ce de façon croissante selon l'intensité de l'exposition : $RR_{\text{1 délivrance VS 0}}$ = 1.12; IC 95% [1.07 - 1.18] / $RR_{\text{2 délivrances VS 0}}$ = 1.20; IC 95% [1.12 - 1.29] / $RR_{\text{3 délivrances ou plus VS 0}}$ = 1.35; IC 95% [1.24 - 1.46]. Ainsi, chez les enfants exposés aux médicaments pouvant diminuer l'immunité au cours de la grossesse, le nombre de délivrances d'anti-infectieux la première année de vie était en moyenne plus élevé que chez les enfants non exposés.

Par ailleurs le sexe féminin était associé à un nombre plus faible de délivrances de médicaments anti-infectieux la première année de vie par rapport au sexe masculin. Les petites filles présentaient en moyenne 1/0,94=1,07 fois moins de délivrances de médicaments anti-infectieux la première année de vie que les petits garçons (RRajusté = 0,94 ; IC 95% [0,90 ; 0,97]).

La saison de naissance était également associée au nombre de délivrances de médicaments anti-infectieux la première année de vie. Par rapport aux enfants nés en été les enfants nés en hiver et au printemps ont présenté significativement plus de délivrances d'anti-infectieux la première année de vie (RRa $_{\text{été vs hiver}}$ = 1,09 ; IC 95% [1,03 ; 1,15] et RRa $_{\text{été vs printemps}}$ = 1,12 ; IC 95% [1,06 ; 1,18). En revanche les enfants nés en automne ont présenté moins de délivrances d'anti-infectieux la première année de vie que ceux nés en été (RRa $_{\text{été vs automne}}$ = 0,92 ; IC 95% [0,87 ; 0,97]).

Enfin, le nombre de principes actifs différents délivrés à la mère pendant toute la grossesse (hormis les médicaments immunosuppresseurs d'intérêt) était significativement associé au nombre de délivrances de médicaments anti-infectieux la première année de vie de l'enfant. Les risques relatifs augmentent avec le nombre de médicaments différents délivrés à la mère pendant la grossesse suggérant que le nombre de médicaments anti-infectieux prescrits aux enfants la première année de vie augmente avec le nombre de médicaments différents délivrés à la mère pendant la grossesse.

**Tableau 7. Association entre exposition *in utero* aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité et infections la première année de vie : résultats des régressions de Quasi Poisson, bruts et ajustés.**

| | n | Délivrances d'anti-infectieux * | $RR_b$ † | IC 95% | $RR_a$ ‡ | IC 95% |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Médicaments susceptibles de diminuer l'immunité** § | | | | | | |
| 0 délivrance | 6473 | 2,39 | 1 | - | 1 | - |
| 1 délivrance | 1946 | 2,92 | 1,22 | [1,17 ; 1,29] | 1,12 | [1,07 ; 1,18] |
| 2 délivrances | 728 | 3,33 | 1,40 | [1,30 ; 1,50] | 1,20 | [1,12 ; 1,29] |
| 3 délivrances ou plus | 467 | 3,90 | 1,63 | [1,51 ; 1,77] | 1,35 | [1,24 ; 1,46] |
| **Sexe** | | | | | | |
| Garçon | 4911 | 2,73 | 1 | - | 1 | - |
| Fille | 4703 | 2,55 | 0,94 | [0,90 ; 0,97] | 0,94 | [0,90 ; 0,97] |
| **Age de la mère (ans)** | | | | | | |
| <25 | 1183 | 2,69 | 1 | - | 1 | - |
| [25-30[ | 2945 | 2,63 | 0,98 | [0,91 ; 1,04] | 0,97 | [0,91 ; 1,04] |
| [30-35[ | 3447 | 2,70 | 1,00 | [0,94 ; 1,07] | 1,00 | [0,94 ; 1,07] |
| >=35 | 2039 | 2,54 | 0,94 | [0,88 ; 1,02] | 0,91 | [0,85 ; 0,98] |
| **ALD chez la mère** | | | | | | |
| Non | 9337 | 2,63 | 1 | - | | |
| Oui | 277 | 3,09 | 1,17 | [1,05 ; 1,31] | | |
| **Prématurité** | | | | | | |
| Non | 9005 | 2,65 | 1 | - | | |
| Oui | 609 | 2,48 | 0,94 | [0,86 ; 1,02] | | |
| **Saison de naissance** | | | | | | |
| Eté | 2463 | 2,59 | 1 | - | 1 | - |
| Automne | 2450 | 2,34 | 0,90 | [0,85 ; 0,96] | 0,92 | [0,87 ; 0,97] |
| Hiver | 2280 | 2,77 | 1,07 | [1,01 ; 1,13] | 1,09 | [1,03 ; 1,15] |
| Printemps | 2421 | 2,88 | 1,11 | [1,05 ; 1,18] | 1,12 | [1,06 ; 1,18] |
| **Nombre de principes actifs différents associés pendant la grossesse** | | | | | | |
| 0 | 491 | 1,83 | 1 | - | 1 | - |
| [1-5] | 2564 | 2,17 | 1,19 | [1,06 ; 1,33] | 1,18 | [1,06 ; 1,32] |
| ]5-10] | 3392 | 2,58 | 1,41 | [1,27 ; 1,58] | 1,36 | [1,22 ; 1,52] |
| ]10-15] | 1882 | 2,90 | 1,59 | [1,42 ; 1,77] | 1,50 | [1,34 ; 1,68] |
| >15 | 1285 | 3,68 | 2,01 | [1,80 ; 2,26] | 1,82 | [1,62 ; 2,05] |

* Nombre moyen de délivrances d'anti-infectieux. † $RR_b$ : Risques Relatifs bruts issus de l'analyse univariable. ‡ $RR_a$ : Risques Relatifs ajustés issus de l'analyse multivariable. § Correspond au nombre de dates différentes auxquelles des médicaments susceptibles de diminuer l'immunité ont été délivrés aux mères pendant la grossesse.

## 3.3.2. Analyses de sensibilité

### 3.3.2.1. Allaitement maternel

La prise en compte de l'allaitement maternel dans une analyse de sensibilité réalisée sur 7291 enfants ne change pas substantiellement les résultats de l'analyse principale.

L'exposition à un médicament potentiellement immunosuppresseur, toutes classes et voies d'administrations confondues, après ajustement sur le sexe de l'enfant, la prématurité, la saison de naissance de l'enfant, le nombre de médicaments délivrés à la mère pendant la grossesse ainsi que l'allaitement maternel était significativement associée au nombre de délivrances de médicaments anti-infectieux la première année de vie des enfants et ce de façon croissante selon l'intensité de l'exposition, comme dans l'analyse principale : $RR_{1 \text{ délivrance VS } 0}$ = 1,09; IC 95% [1,03 – 1,16] / $RR_{2 \text{ délivrance VS } 0}$ = 1,21; IC 95% [1,12 – 1,31]/ $RR_{3 \text{ délivrance ou plus VS } 0}$ = 1,32; IC 95% [1,21 – 1,45]). L'allaitement est apparu comme protecteur vis-à-vis du nombre d'épisodes infectieux (RR = 0,92 ; IC 95% [0,88 – 0,96]).

### 3.3.2.2. Médicaments susceptibles de diminuer l'immunité administrés chez les enfants la première année de vie

Ce facteur de confusion potentiel n'a pas modifié les résultats de l'analyse principale : $RR_{1 \text{ délivrance VS } 0}$ = 1,12; IC 95% [1,07 – 1,18] / $RR_{2 \text{ délivrance VS } 0}$ = 1,20; IC 95% [1,12 – 1,29]/ $RR_{3 \text{ délivrance ou plus VS } 0}$ = 1,35; IC 95% [1,24 – 1,46]. En revanche les enfants exposés à ces médicaments présentaient moins de délivrances de médicaments anti-infectieux la première année de vie que les enfants non exposés : RR = 0,48 ; IC 95% [0,39 – 0,60].

# 4. Discussion

## 4.1.Principaux résultats

Notre étude montre que l'exposition *in utero* à des médicaments susceptibles de diminuer l'immunité augmenterait modérément, mais significativement, le nombre d'épisodes infectieux la première année de vie des enfants. Les principaux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité délivrés aux femmes pendant la grossesse dans notre étude étaient des corticoïdes.

## 4.2.Forces

Notre étude est la première envisagée en France étudiant les risques à long terme d'une exposition médicamenteuse *in utero* et utilisant les données de remboursement de l'assurance maladie pour apprécier l'état de santé des enfants après la naissance. La base EFEMERIS présente l'avantage de croiser les données des mères et de leurs propres enfants à un niveau individuel. Les données recueillies sont complètes (administratives, médicales et socio démographiques) et recueillies de façon prospective par les différents partenaires, excluant le biais de mémorisation. Nous avons étudié des médicaments délivrés uniquement sur ordonnance pour lesquels on suspecte une observance correcte : antibiotiques, corticoïdes… L'automédication avec ces produits ne peut être exclue mais si elle existe on l'estime faible. De plus, notre étude a été réalisée sur un échantillon de près de 10000 couples mère-enfant nous permettant de mettre en évidence des associations même faibles.

La présence de données médicales nous a permis de prendre en compte un facteur de confusion important : l'allaitement maternel. L'allaitement maternel exclusif pendant une

durée d'au moins trois mois diminue l'incidence et la gravité des infections dans les premiers mois de vie, en particulier des diarrhées aigües infectieuses mais également des infections de la sphère ORL (47). Il est possible que les mères exposées, donc malades, allaitent moins leurs enfants que les mamans non exposées, entrainant un biais de confusion car l'allaitement est un facteur protecteur contre les infections. Cependant nous avons réalisé une analyse de sensibilité prenant en compte l'allaitement maternel. L'allaitement apparait réellement protecteur contre la survenue d'infections la première année de vie et les résultats principaux concernant l'exposition aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité sont inchangés. Nous avons également pris en compte dans une analyse secondaire l'exposition des enfants eux-mêmes aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité. Ce facteur de confusion potentiel n'a pas modifié les résultats de l'analyse principale.

La population à l'étude était constituée de femmes (et leurs enfants) couverts par le régime général de l'assurance maladie, en Haute-Garonne. Nous ne disposions pas des données des femmes couvertes par la Mutualité Sociale Agricole, par le Régime Social des Indépendants ainsi que par d'autres régimes tels que celui des étudiants. Cependant, le régime général concerne environ quatre personnes sur cinq et finance 75% des dépenses de santé, ce qui représente une fraction importante de la population française (48). De plus, nous avons comparé les caractéristiques des enfants de notre étude à celles publiées dans l'enquête périnatale de 2010 (49). Malgré le fait que notre étude ne concerne qu'une petite fraction de la population française représentée par la Haute Garonne, la population étudiée est comparable à la population française.

## 4.3.Limites

Nous disposions des pathologies graves des mères nécessitant une prise en charge à 100% par l'assurance maladie. Cependant nous n'avions pas accès aux diagnostics précis d'autres pathologies, moins sévères, mais ayant pu mener aux prescriptions pendant la grossesse des médicaments étudiés. Nous ne pouvons pas exclure que la pathologie maternelle puisse perturber le développement de l'immunité de l'enfant. Cependant, nous n'avons pas retrouvé d'association entre l'existence d'une ALD chez la mère et le nombre de délivrances d'anti infectieux la première année de vie.

Il est possible que l'association retrouvée fasse l'objet d'une confusion résiduelle liée à des facteurs que nous n'avons pas pu prendre en compte malgré l'analyse multivariable. En particulier nous ne connaissions pas le mode de garde des enfants qui est un facteur associé aux infections. Les enfants gardés à la maison présentent moins d'infections que ceux gardés en collectivité (50–52). De même, nous n'avons pas pris en compte les consommations de tabac et d'alcool car ces données déclaratives sont peu fiables.

Notre étude souffre par ailleurs des limites inhérentes aux bases de données administratives. Nous ne pouvons pas savoir si les médicaments effectivement délivrés ont réellement été consommés par la patiente et/ou son enfant. De plus, pour la mère comme pour l'enfant, nous ne disposions pas des médicaments consommés lors d'une éventuelle hospitalisation. Ceci explique certainement le fait que la prématurité ne soit pas associée au nombre d'épisodes infectieux la première année de vie, les enfants nés prématurés restant hospitalisés plus longtemps que les enfants nés à terme, la durée de suivi pour ces enfants si l'on retire la période d'hospitalisation post natale est certainement plus courte que celle des autres enfants.

Le résultat de notre étude peut également être critiqué en raison de la définition de l'exposition qui prend en compte des voies locales dont le passage systémique pourrait être très faible. Cependant les médicaments corticoïdes administrés par voies nasale et inhalée présentent un passage systémique (53) et déterminent ainsi des effets indésirables généraux (54,55). Dès lors qu'il existe un passage systémique alors le médicament peut atteindre le compartiment fœtal.

Enfin, du fait de l'utilisation des médicaments comme « proxies » pour estimer le nombre d'épisodes infectieux, nous n'avons pas pu prendre en compte les épisodes d'origine virale ne nécessitant pas de médicament anti-infectieux. Ceci a probablement sous estimé le nombre d'épisodes infectieux la première année de vie dans les quatre groupes.

## 4.4.Discussion des résultats secondaires

Le nombre de délivrances de médicaments anti infectieux était plus faible chez les petites filles par rapport aux petits garçons. Ceci est en accord avec la fragilité déjà décrite des petits garçons par rapport aux petites filles (et pourtant peu documentée). Ainsi, dans une étude un peu ancienne étudiant l'évolution de la mortalité infantile en France entre 1950 et

1997, le taux de mortalité pendant toute la période est apparu plus élevé chez les garçons (56). Cette surmortalité masculine était globalement de l'ordre de 30 % et les causes de mortalité infantile étaient presque toutes plus fréquentes chez les garçons que chez les filles (et notamment les maladies infectieuses et parasitaires).

Nous avons montré que le nombre de délivrances de médicaments anti infectieux était associé, proportionnellement, au nombre de délivrances de médicaments à la mère pendant la grossesse. Ceci a été mis en évidence dans une étude réalisée aux Pays-Bas concernant les délivrances d'antibiotiques chez les enfants. Josta de Jong a montré que les parents d'enfants recevant des antibiotiques régulièrement consommaient eux-mêmes plus d'antibiotiques et de médicaments en général que les parents d'enfants ne recevant pas d'antibiotiques (57,58), suggérant que la consommation de médicaments par les parents pourrait influencer celle de leurs enfants.

Enfin, les médicaments susceptibles de diminuer l'immunité administrés chez les enfants la première année de vie sont apparus comme un facteur associé à un nombre d'infection moins important. Ceci nous apparait peu probable sur le plan pharmacologique. Il se peut que cette consommation concerne des enfants développant plutôt des infections virales, ces enfants ne présentent pas moins d'infections mais moins de délivrances de médicaments antibiotiques notamment.

## 4.5.Résultat principal : mise en perspective

Notre étude est la seule, à notre connaissance, à avoir étudié le risque infectieux la première année de vie chez des enfants exposés *in utero* aux médicaments pouvant diminuer l'immunité, tous confondus, et concernant plusieurs milliers d'enfants quel que soit leur état de santé à la naissance. Elle prend en compte les médicaments prescrits aux mères dans des indications diverses. Il n'existe pas, à ce jour, d'étude similaire nous permettant de comparer nos résultats.

Les travaux publiés concernent souvent des principes actifs en particulier utilisés dans des indications précises. La plupart du temps les études concernent peu d'enfants.

Concernant l'exposition *in utero* aux corticoïdes et le risque infectieux chez l'enfant, la plupart des études ont été réalisées chez des nouveau-nés prématurés et de petits poids de naissance avec des corticoïdes administrés aux mères par voie injectable dans une indication

principale : la maturation pulmonaire fœtale. Les résultats sont controversés. Certains auteurs mettent en évidence une augmentation du risque infectieux (59–61). D'autres, ne retrouvent pas d'augmentation du risque d'infections néonatales après traitement par corticoïdes en fin de grossesse (62–64). Au contraire, une revue Cochrane récente a mis en évidence que le traitement anténatal par corticoïdes afin d'accélérer la maturation pulmonaire était associé à un risque plus faible pour l'enfant de développer des infections pendant les premières 48 heures de vie (65). Des études ont également exploré les effecteurs de l'immunité après exposition *in utero* aux corticoïdes. Il n'a pas été mis en évidence d'anomalie particulière concernant la production, fonction et survie des lymphocytes T chez des enfants exposés au long cours à la dexamethasone haute dose (66). D'autres auteurs ont mis en évidence un effet suppresseur de la betamethasone haute dose par rapport aux cycles incomplets de betamethasone se manifestant par des concentrations plus faibles d'espèces réactives de l'oxygène et d'IL-6 (67). Des effets similaires sont retrouvés chez l'animal avec notamment une réduction dépendante du temps de la production d'IL-6 chez l'agneau prématuré exposé *in utero* à la betamethasone (68). Ceci a également été mis en évidence chez l'homme (69).

Plusieurs milliers de femmes enceintes transplantées ont été exposées aux immunosuppresseurs pendant leur grossesse. Compte tenu de la nécessité de ces médicaments dans cette indication et de la faible quantité de données concernant les effets d'une exposition *in utero*, un registre a été mis en place en 1991 : the National Transplantation Pregnancy Registry (70,71). Il doit notamment rendre compte des effets à long terme d'une telle exposition. Par ailleurs, d'autres publications rapportent des cas ou séries de cas d'enfants exposés *in utero* à la ciclosporine, au tacrolimus ou à l'azathioprine.

En 1993, Baarsma *et al* rapportaient le cas d'un enfant exposé *in utero* à la ciclosporine et suivi jusqu'à l'âge de 2 ans (72). Ses taux de lymphocytes étaient bas à la naissance mais il n'a pas présenté de déficit immunitaire fonctionnel majeur ni d'infection inhabituelle (72). Le suivi à long terme de 7 enfants exposés *in utero* à la ciclosporine a montré que la maturation et le développement des lymphocytes peut être altéré pendant les premières années de vie mais cela semble avoir un effet minime sur le développement du système immunitaire de l'enfant (73). En 2000, le suivi de 6 enfants exposés à la ciclosporine et à la méthylprednisolone *in utero* a mis en évidence une altération du développement et de la maturation des lymphocytes T, B et des cellules NK ainsi qu'une déplétion lymphocytaire B transitoire chez plusieurs enfants (74). En 2004 une étude cas-témoin comprenant 9 enfants exposés à la ciclosporine, à l'azathioprine ou à la dexamethasone et 14 témoins non exposés

nés de mère malades a été réalisée. Aucun des paramètres testés n'était significativement différent dans les deux groupes et tous les enfants ont correctement répondu à la vaccination contre le virus de l'hépatite B. Les auteurs concluent que l'exposition prénatale aux immunosuppresseurs semble ne pas altérer de façon majeure l'immunité de l'enfant (75). En 2008, les données issues du registre américain concernant 249 enfants nés de 187 mères transplantées rénales n'ont pas mis en évidence de déficit immunitaire chez les enfants (71). Ces données sont rassurantes. Cependant le nombre d'enfants exposés reste modéré et le suivi à long terme des enfants exposés reste indispensable pour confirmer les résultats de ces études.

Concernant le tacrolimus plusieurs centaines de femmes enceintes ont été exposées et il existe des données sur l'effet tératogène d'une exposition *in utero*. Cependant il existe peu de données concernant le risque infectieux post exposition *in utero*. Un cas rapporté en 2005 n'a pas mis en évidence d'infection inhabituelle chez l'enfant (76). Un cas récemment rapporté traite de l'immunodépression possible du nouveau-né exposé. Il s'agit d'un défaut transitoire d'activation des lymphocytes T chez un enfant exposé *in utero* au tacrolimus et ayant fait face à une réactivation du CMV pendant la grossesse (77).

Des cas anciens d'immunosuppression chez le nouveau-né et de leucopénies et/ou de pancytopénies ont été rapportés chez des enfants exposés *in utero* à l'azathioprine (34,78–80). Cependant, une étude plus récente réalisée sur 30 enfants exposés *in utero* à des thiopurines n'a pas mis en évidence d'effet délétère sur l'immunité des enfants suivis jusqu'à 6 ans (81).

Une étude réalisée par Motta *et al* ne met pas en évidence de différence significative entre 19 enfants exposés aux glucocorticoïdes seuls ou associés à l'azathioprine, la ciclosporine ou l'hydroxychloroquine versus 15 enfants non exposés vis-à-vis du nombre de lymphocytes, des pourcentages de lymphocytes B et T et de la production d'immunoglobulines (82).

Concernant les anti-TNFα (infliximab, adalimumab) les données de plus de 2000 femmes enceintes exposées ne mettent pas en évidence de trouble fonctionnel de l'immunité chez les enfants et sont donc rassurantes (38,40,83–85). Il reste le cas isolé du nouveau-né de 4 mois décédé d'une tuberculose disséminée post vaccination par le BCG, alors qu'il avait été exposé *in utero* à de l'infliximab (1). L'état immunitaire de cet enfant (existence d'un déficit immunitaire congénital ou acquis) n'avait cependant pas pu être contrôlé, le lien de causalité avec l'infliximab est incertain.

# Conclusion

Notre étude a montré que l'exposition *in utero* à des médicaments susceptibles de diminuer l'immunité augmenterait modérément, mais significativement, le nombre d'épisodes infectieux la première année de vie des enfants : $RR_{\text{1 délivrance VS 0}} = 1.12$; IC 95% [1.07 - 1.18] / $RR_{\text{2 délivrances VS 0}} = 1.20$; IC 95% [1.12 - 1.29] / $RR_{\text{3 délivrances ou plus VS 0}} = 1.35$; IC 95% [1.24 - 1.46]. Les principaux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité délivrés aux femmes pendant la grossesse dans notre étude étaient des corticoïdes.

Le schéma de l'étude nous a permis d'étudier le lien de causalité entre l'exposition et l'évènement. Il existe une plausibilité chronologique car l'exposition survient avant la survenue de l'évènement mais également pharmacologique puisque l'exposition à des médicaments pouvant perturber les paramètres immunitaires survient pendant la mise en place chez l'embryon ou le fœtus de son système immunitaire. Nous avons pris en compte les principaux biais, l'association est significative et enfin, nous retrouvons une relation entre l'intensité de l'exposition et la fréquence de la survenue d'infections.

Cependant cette augmentation est modérée et il serait intéressant d'investiguer les épisodes infectieux réels en prenant en compte les épisodes viraux ainsi que leur gravité pour apprécier la pertinence clinique de ce résultat.

Le recours aux corticoïdes reste précieux pendant la grossesse dans de nombreuses indications car ils présentent un bénéfice réel pour la mère et l'enfant. Cependant leur effet sur le développement de l'immunité de l'enfant doit être considéré et s'ajoute aux répercussions déjà connues de l'utilisation anténatale des corticoïdes telle que le retard de croissance intra utérin.

Sur le plan méthodologique, notre étude ouvre de nouvelles perspectives quant à l'étude des effets des médicaments administrés pendant la grossesse sur l'état de santé des enfants après la naissance. Un recueil annuel des données auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie concernant cette cohorte d'enfant va être réalisé afin d'obtenir un suivi plus important.

# Références


1. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2010;4(5):603‑5.

2. Hurault-Delarue C, Lacroix I, Vidal S, Montastruc J-L, Damase-Michel C. [Drugs in pregnancy: study in the EFEMERIS database (2004 to 2008)]. Gynecol Obstet Fertil. 2011;39(10):554‑8.

3. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. Lancet. 2000;356(9243):1735‑6.

4. Crespin S, Bourrel R, Hurault-Delarue C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L, Damase-Michel C. Drug prescribing before and during pregnancy in south west France: a retrolective study. Drug Saf. 2011;34(7):595‑604.

5. Beyens M-N, Guy C, Ratrema M, Ollagnier M. Prescription of drugs to pregnant women in France: the HIMAGE study. Therapie. 2003;58(6):505‑11.

6. Daw JR, Mintzes B, Law MR, Hanley GE, Morgan SG. Prescription drug use in pregnancy: a retrospective, population-based study in british columbia, Canada (2001-2006). Clin Ther. 2012;34(1):239‑49.e2.

7. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(1):51.e1‑8.

8. Encha-Razavi F, Escudier E. Embryologie humaine. De la molécule à la clinique. 4ème éd. Elsevier Masson; 2008.

9. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. Nat Rev Immunol. 2007;7(5):379‑90.

10. Nussbaum C, Sperandio M. Innate immune cell recruitment in the fetus and neonate. J Reprod Immunol. 2011;90(1):74‑81.

11. Durandy A. Développement de l'immunité spécifique au cours de la vie prénatale. Archives de Pédiatrie. 2001;8(9):979‑85.

12. Strunk T, Temming P, Gembruch U, Reiss I, Bucsky P, Schultz C. Differential maturation of the innate immune response in human fetuses. Pediatr Res. 2004;56(2):219‑26.

13. Kollmann TR, Crabtree J, Rein-Weston A, Blimkie D, Thommai F, Wang XY, et al. Neonatal innate TLR-mediated responses are distinct from those of adults. J Immunol. 2009;183(11):7150‑60.

14. Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system - from foetus to toddler. Acta Paediatr. 2012;101(2):120‑7.

15. Jones CA, Holloway JA, Warner JO. Phenotype of fetal monocytes and B lymphocytes during the third trimester of pregnancy. J Reprod Immunol. 2002;56(1-2):45‑60.

16. Hallwirth U, Pomberger G, Pollak A, Roth E, Spittler A. Monocyte switch in neonates: high phagocytic capacity and low HLA-DR expression in VLBWI are inverted during gestational aging. Pediatr Allergy Immunol. 2004;15(6):513‑6.

17. Davies NP, Buggins AG, Snijders RJ, Jenkins E, Layton DM, Nicolaides KH. Blood leucocyte count in the human fetus. Arch Dis Child. 1992;67(4 Spec No):399‑403.

18. Durandy A. Développement du système immunitaire spécifique chez le fœtus et le nouveau-né. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. 2000;40(1):65‑9.

19. Adkins B, Leclerc C, Marshall-Clarke S. Neonatal adaptive immunity comes of age. Nat Rev Immunol. 2004;4(7):553‑64.

20. Adkins B. Development of neonatal Th1/Th2 function. Int Rev Immunol. 2000;19(2-3):157‑71.

21. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. Immunosuppressants, tolerogens, and immunostimulants. Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. USA: Mc Graw Hill;2008. p 905-25.

22. Dejean C, Richard D. [Mechanisms of action of glucocorticoids]. Rev Med Interne. 2013;34(5):264‑8.

23. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroïds and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. USA: Mc Graw Hill;2008. p 1023-36.

24. Lechat P. FMPMC-PS - Pharmacologie - DCEM1 [Internet]. [cité le 17 octobre 2014]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.14.2.html

25. Hulin A. Mécanismes moléculaires de l'activité des immunosuppresseurs actuels en transplantation : rôles du pharmacien. Ann Pharm Fr. 2008;66(2):102‑14.

26. Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR, Seckl JR. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. Clin Endocrinol (Oxf). 1997;46(2):161‑6.

27. Le Jeunne C. Risques des médicaments anti-inflammatoires et immunosuppresseurs au cours de la grossesse. Rev Med Interne. 2011;32 Suppl 1:S31‑5.

28. Elefant E, Cournot M-P, Assari F, Vauzelle C. Immunosupresseurs utilisés dans les maladies systémiques : que faire en cas de grossesse. Presse Med. 2008;37(11):1620‑6.

29. Petersen MC, Nation RL, Ashley JJ, McBride WG. The placental transfer of betamethasone. Eur J Clin Pharmacol. 1980;18(3):245‑7.

30. Flechner SM, Katz AR, Rogers AJ, Van Buren C, Kahan BD. The presence of cyclosporine in body tissues and fluids during pregnancy. Am J Kidney Dis. 1985;5(1):60‑3.

31. Venkataramanan R, Koneru B, Wang CC, Burckart GJ, Caritis SN, Starzl TE. Cyclosporine and its metabolites in mother and baby. Transplantation. 1988;46(3):468‑9.

32. Jain A, Venkataramanan R, Fung JJ, Gartner JC, Lever J, Balan V, et al. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. Transplantation. 1997;64(4):559‑65.

33. Zheng S, Easterling TR, Hays K, Umans JG, Miodovnik M, Clark S, et al. Tacrolimus placental transfer at delivery and neonatal exposure through breast milk. Br J Clin Pharmacol. 2013;76(6):988‑96.

34. Polifka JE, Friedman JM. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. Teratology. 2002;65(5):240‑61.

35. Saarikoski S, Seppälä M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. Am J Obstet Gynecol. 1973;115(8):1100‑6.

36. De Boer NKH, Jarbandhan SVA, de Graaf P, Mulder CJJ, van Elburg RM, van Bodegraven AA. Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. Am J Gastroenterol. 2006;101(6):1390‑2.

37. M. Krensky A, B. Strom T, A. Bluestone J. Immunomodulators: immunosuppressive agents, tolerogens, and immunostimulants. The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. USA: Mc Graw Hill;2001. p. 1463-84.

38. Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, Pierik MJ, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(9):1053‑8.

39. Steenholdt C, Al-Khalaf M, Ainsworth MA, Brynskov J. Therapeutic infliximab drug level in a child born to a woman with ulcerative colitis treated until gestation week 31. J Crohns Colitis. 2012;6(3):358‑61.

40. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(10):1255‑8.

41. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(3):286‑92; quiz e24.

42. Heller MM, Wu JJ, Murase JE. Fatal case of disseminated BCG infection after vaccination of an infant with in utero exposure to infliximab. J Am Acad Dermatol. 2011;65(4):870.

43. 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. 2009;65(8):839‑46.

44. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Organ. 2010;88(1):31‑8.

45. Coxe S, West SG, Aiken LS. The analysis of count data: a gentle introduction to poisson regression and its alternatives. J Pers Assess. 2009;91(2):121‑36.

46. Bouche G, Lepage B, Migeot V, Ingrand P. Intérêt de la détection et de la prise en compte d'une surdispersion dans un modèle de Poisson : illustration à partir d'un exemple. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. 2009;57(4):285‑96.

47. Turck D. [Breast feeding: health benefits for child and mother]. Arch Pediatr. 2005;12 Suppl 3:S145‑65.

48. ameli.fr - Les différents régimes de l'Assurance Maladie [Internet]. [cité le 29 sept 2014]. Disponible sur: http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/connaitre-l-assurance-

maladie/missions-et-organisation/la-securite-sociale/les-differents-regimes-de-l-assurance-maladie.php

49. Les naissances en 2010 et leur évolution en 2003 - Drees - Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. [cité le 29 sept 2014]. Disponible sur: http://www.drees.sante.gouv.fr/les-naissances-en-2010-et-leur-evolution-en-2003,9625.html

50. Kamper-Jørgensen M, Wohlfahrt J, Simonsen J, Grønbaek M, Benn CS. Population-based study of the impact of childcare attendance on hospitalizations for acute respiratory infections. Pediatrics. 2006;118(4):1439‑46.

51. Lafuente Mesanza P, Lizarraga Azparren MA, Ojembarrena Martínez E, Gorostiza Garay E, Hernaiz Barandiarán JR, Olascoaga Arrate A, et al. [Influence of out-of-home day care on the incidence of infectious processes in 0-3-year-olds]. An Pediatr (Barc). 2008;68(1):30‑8.

52. Sannino N, Belkhayat M. Pathologies infectieuses et mode de garde des enfants d'âge préscolaire Synthèse bibliographique [Internet]. 2002 [cité 12 juin 2013]. Disponible sur: http://www.caf.fr/sites/default/files/cnaf/dossier_32_-_pathologies_et_modes_garde_enfant.pdf

53. Aronson JK. Corticosteroids—glucocorticoids, inhaled. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. Elsevier; 2006.

54. Isaksson M. Skin reactions to inhaled corticosteroids. Drug Saf. 2001;24(5):369‑73.

55. Janssens TSR et J-P. Effets secondaires systémiques et oropharyngés des corticostéroïdes inhalés. Rev Med Suisse. 2012;363(41):2219‑23.

56. Hatton F, Bouvier-Colle MH, Blondel B, Pequignot F, Letoullec A. [Trends in infant mortality in France: frequency and causes from 1950 to 1997]. Arch Pediatr. 2000;7(5):489‑500.

57. De Jong J, Bos JHJ, de Vries TW, de Jong-van den Berg LTW. Antibiotic use in children and the use of medicines by parents. Arch Dis Child. 2012;97(6):578‑81.

58. De Jong J. Antibiotics use in children. Pharmacoepidemiological, practical, social and environmental perspectives in the Netherlands. Thèse de doctorat. 2013, 109 p.

59. Vermillion ST, Soper DE, Chasedunn-Roark J. Neonatal sepsis after betamethasone administration to patients with preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol. 1999;181(2):320‑7.

60. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy. Am J Obstet Gynecol. 2000;183(4):810‑4.

61. Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. [Antenatal corticosteroid use and clinical evolution of preterm newborn infants]. J Pediatr (Rio J). 2004;80(4):277‑84.

62. Schmidt PL, Sims ME, Strassner HT, Paul RH, Mueller E, McCart D. Effect of antepartum glucocorticoid administration upon neonatal respiratory distress syndrome and perinatal infection. Am J Obstet Gynecol. 1984;148(2):178‑86.

63. Pratt L, Waschbusch L, Ladd W, Gangnon R, Hendricks SK. Multiple vs. single betamethasone therapy. Neonatal and maternal effects. J Reprod Med. 1999;44(3):257‑64.

64. Thorp JA, Jones AM, Hunt C, Clark R. The effect of multidose antenatal betamethasone on maternal and infant outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2001;184(2):196‑202.

65. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3):CD004454.

66. Airo' P, Scarsi M, Brucato A, Benicchi T, Malacarne F, Cavazzana I, et al. Characterization of T-cell population in children with prolonged fetal exposure to dexamethasone for anti-Ro/SS-A antibodies associated congenital heart block. Lupus. 2006;15(9):553‑61.

67. Caldas JPS, Vilela MMS, Braghini CA, Mazzola TN, Marba STM. Antenatal maternal corticosteroid administration and markers of oxidative stress and inflammation in umbilical cord blood from very low birth weight preterm newborn infants. J Pediatr (Rio J). 2012;88(1):61‑6.

68. Kramer BW, Ikegami M, Moss TJM, Nitsos I, Newnham JP, Jobe AH. Antenatal betamethasone changes cord blood monocyte responses to endotoxin in preterm lambs. Pediatr Res. 2004;55(5):764‑8.

69. Palojärvi A, Andersson S, Turpeinen U, Janér C, Petäjä J. Antenatal betamethasone associates with transient immunodepression in very low birth weight infants. Neonatology. 2013;104(4):275‑82.

70. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank AM, Ramirez CB, Maley WR, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. Clin Transpl. 2010;65‑85.

71. Armenti VT, Constantinescu S, Moritz MJ, Davison JM. Pregnancy after transplantation. Transplant Rev (Orlando). 2008;22(4):223‑40.

72. Baarsma R, Kamps WA. Immunological responses in an infant after cyclosporine A exposure during pregnancy. Eur J Pediatr. 1993;152(6):476‐7.

73. Pilarski LM, Yacyshyn BR, Lazarovits AI. Analysis of peripheral blood lymphocyte populations and immune function from children exposed to cyclosporine or to azathioprine in utero. Transplantation. 1994;57(1):133‐44.

74. Di Paolo S, Schena A, Morrone LF, Manfredi G, Stallone G, Derosa C, et al. Immunologic evaluation during the first year of life of infants born to cyclosporine-treated female kidney transplant recipients: analysis of lymphocyte subpopulations and immunoglobulin serum levels. Transplantation. 2000;69(10):2049‐54.

75. Cimaz R, Meregalli E, Biggioggero M, Borghi O, Tincani A, Motta M, et al. Alterations in the immune system of children from mothers treated with immunosuppressive agents during pregnancy. Toxicol Lett. 2004;149(1-3):155‐62.

76. Ducarme G, Théron-Gérard L, Duvoux C, Uzan M, Poncelet C. Pregnancy after liver transplantation with tacrolimus. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007;133(2):249‐50.

77. Von Au M, Schnitzler P, Pöschl J, Koch L, Kräusslich H-G, Böhler T. Delayed detection of cytomegalovirus-specific T-helper cells in a preterm infant following intrauterine exposure to tacrolimus. Clin Lab. 2012;58(7-8):811‐5.

78. DeWitte DB, Buick MK, Cyran SE, Maisels MJ. Neonatal pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone. J Pediatr. 1984;105(4):625‐8.

79. Coté CJ, Meuwissen HJ, Pickering RJ. Effects on the neonate of prednisone and azathioprine administered to the mother during pregnancy. J Pediatr. 1974;85(3):324‐8.

80. Davison JM, Dellagrammatikas H, Parkin JM. Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients. Br J Obstet Gynaecol. 1985;92(3):233‐9.

81. De Meij TGJ, Jharap B, Kneepkens CMF, van Bodegraven AA, de Boer NKH, Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Long-term follow-up of children exposed intrauterine to maternal thiopurine therapy during pregnancy in females with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(1):38‐43.

82. Motta M, Ciardelli L, Marconi M, Tincani A, Gasparoni A, Lojacono A, et al. Immune system development in infants born to mothers with autoimmune disease, exposed in utero to immunosuppressive agents. Am J Perinatol. 2007;24(8):441‐7.

83. Mahadevan U, Kane SV, Church JA, Vasiliauskas EA, Sandborn WJ, Dubinsky MC. The Effect of Maternal Peripartum Infliximab Use On Neonatal Immune Response. Gastroenterology. 2008;134(4):A‐69.

84. Nielsen OH, Loftus EV, Jess T. Safety of TNF-α inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. BMC Med. 2013;11:174.

85. Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. Ann N Y Acad Sci. 2014;1317:32‐8.

# Annexes

## Annexe 1. Commandes SAS des modèles, réponse à l'objectif principal.

- Analyse univariable

```
proc genmod data=enfants.analyse;
class NB_IS_DEL_C (ref=first) / param=ref;
model ANTI_INFECTIEUX_NB_DEL = NB_IS_DEL_C / dist=poisson link=log
scale=pearson type3;
where deces_avt_un_an ne 1;
estimate 'RR_IS1' int 0 NB_IS_DEL_C 1 0 0 / exp;
estimate 'RR_IS2' int 0 NB_IS_DEL_C 0 1 0 / exp;
estimate 'RR_IS3' int 0 NB_IS_DEL_C 0 0 1 / exp;
run;
```

- Analyse multivariable (avant procédure de sélection des variables pas à pas descendante)

```
proc genmod data=enfants.analyse;
class age_mere_c (ref='a.< 25 ans') NB_IS_DEL_C (ref=first) sexe_e
(ref='1') prematurite2 (ref='0')
saison_naiss (ref=first) NB_PA_ASSOCIES_C (ref=first) / param=ref;
model ANTI_INFECTIEUX_NB_DEL =
NB_IS_DEL_C
sexe_e
age_mere_c
prematurite2
ald_mere
saison_naiss
NB_PA_ASSOCIES_C / dist=poisson link=log type3 scale=pearson;
where deces_avt_un_an ne 1;run;
```

- Analyse multivariable : modèle final

```
proc genmod data=enfants.analyse;
class age_mere_c (ref='a.< 25 ans') NB_IS_DEL_C (ref=first) sexe_e
(ref='1')
saison_naiss (ref=first) NB_PA_ASSOCIES_C (ref=first) / param=ref;
model ANTI_INFECTIEUX_NB_DEL =
NB_IS_DEL_C
sexe_e
age_mere_c
/*prematurite2*/
/*ald_mere*/
saison_naiss
NB_PA_ASSOCIES_C / dist=poisson link=log type3 scale=pearson;
where deces_avt_un_an ne 1;
estimate 'RR_IS1' int 0 NB_IS_DEL_C 1 0 0 / exp;
estimate 'RR_IS2' int 0 NB_IS_DEL_C 0 1 0 / exp;
estimate 'RR_IS3' int 0 NB_IS_DEL_C 0 0 1 / exp;
estimate 'RR_Sexe' int 0 sexe_e 1 / exp;
estimate 'RR_Age1' int 0 age_mere_c 1 0 0 / exp;
```

```
estimate 'RR_Age2' int 0 age_mere_c 0 1 0 / exp;
estimate 'RR_Age3' int 0 age_mere_c 0 0 1 / exp;
estimate 'RR_SaisAut' int 0 saison_naiss 1 0 0 / exp;
estimate 'RR_SaisHiv' int 0 saison_naiss 0 1 0 / exp;
estimate 'RR_SaisPri' int 0 saison_naiss 0 0 1 / exp;
estimate 'RR_NbPa1' int 0 NB_PA_ASSOCIES_C 1 0 0 0 / exp;
estimate 'RR_NbPa2' int 0 NB_PA_ASSOCIES_C 0 1 0 0 / exp;
estimate 'RR_NbPa3' int 0 NB_PA_ASSOCIES_C 0 0 1 0 / exp;
estimate 'RR_NbPa4' int 0 NB_PA_ASSOCIES_C 0 0 0 1 / exp;run;
```

## Annexe 2. Autorisation de la CNIL.

CNIL

Le Vice-Président délégué

Madame Isabelle LACROIX
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE TOULOUSE - FACULTE DE MEDECINE
PHARMACOLOGIE CLINIQUE
37 ALLEE JULES GUESDE
31073 - TOULOUSE CEDEX

Paris, le 27 FEV. 2013

N/Réf. : EGY/EM/AR132095

Objet : NOTIFICATION D'AUTORISATION

**Décision DR-2013-060 autorisant CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE TOULOUSE - FACULTE DE MEDECINE à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité l'extension de l'étude par la collecte des données de prescription de médicaments durant la première année de vie des enfants (Demande d'autorisation n° 905064V4)**

Madame,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

MISE EN PLACE ET EXPLOITATION D'UNE BASE DE DONNEES PERMETTANT L'EVALUATION DU RISQUE LIE A LA PRISE DE MEDICAMENTS PENDANT LA GROSSESSE – BASE EFEMERIS

**EVALUATION DU RISQUE DE SURVENUE DE PATHOLOGIE DANS LA PETITE ENFANCE APRES EXPOSITION AUX MEDICAMENTS IN UTERO : ETUDE MENEE PENDANT UN AN A PARTIR DE LA BASE EFEMERIS**

Ce traitement relève de la procédure des articles 54 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Les services de notre Commission ont étudié les conditions définies dans le dossier de formalités préalables déposé à l'appui de cette demande et notamment celles relatives à l'exercice effectif des droits des participants à l'étude.

Après avoir examiné les catégories de données traitées et les destinataires, je vous rappelle que conformément au 3ème alinéa de l'article 55, la présentation des résultats du traitement de données ne peut, en aucun cas, permettre l'identification directe ou indirecte des personnes concernées.

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
8 rue Vivienne CS 30223 75083 PARIS Cedex 02 - Tél: 01 53 73 22 22 - Fax: 01 53 73 22 00 - www.cnil.fr
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

En application des articles 15 et 69 de la loi précitée et de la délibération n° 2009-674 du 26 novembre 2009 portant délégation d'attributions de la Commission nationale de l'informatique et des libertés à son président et à son vice-président délégué, j'autorise la mise en œuvre de ce traitement.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de mes salutations distinguées.

Emmanuel de GIVRY

**Annexe 3. Médicaments anti-infectieux exclus, ne rentrant pas en compte dans le nombre de délivrances d'anti-infectieux la première année de vie.**

| SPECIALITE | Nombre de délivrances |
|---|---|
| SYNAGIS 100 mg poudre et solvant pour solution injectable | 174 |
| SYNAGIS 50 mg poudre et solvant pour solution injectable | 79 |
| PAROEX 0,12% SOL PR BDB FL 300ML 1/300 ML | 14 |
| FLUVERMAL CPR 6 | 3 |
| TAMIFLU 30MG GELULE 10 | 3 |
| AZITHROMYCINE BGA 250MG CPR 6 | 2 |
| ELUDRIL SOL PR BDB FL 90ML 1/90 ML | 2 |
| LOCERYL 5% VERNIS MEDICAMENTEUX 1/2,5 ML | 2 |
| ACICLOVIR BGA 200MG CPR 25 | 1 |
| AMOX/AC CLAV MYL 500MG/62,5MG AD CPR 24 | 1 |
| AMOX/AC CLAV SDZ 500MG/62,5MG AD CPR 24 | 1 |
| AMOX/AC CLAV TVS 500/62,5MG AD 24 | 1 |
| AMOXICILLINE ARW 500MG GELULE 12 | 1 |
| AMOXICILLINE BGA 500MG GELULE 12 | 1 |
| AMOXICILLINE MYL 1G CPR DISP 14 | 1 |
| AMOXICILLINE MYL 1G CPR DISP 6 | 1 |
| AMOXICILLINE SDZ 500MG GELULE 12 | 1 |
| AMOXICILLINE TVC 1G CPR DISP 14 | 1 |
| ATRIPLA CPR 30 | 1 |
| AZITHROMYCINE SDZ 250MG CPR 6 | 1 |
| CEFIXIME BGA 200MG CPR 8 | 1 |
| CHLORHEX/CHLOROBUT BGA SOL BDB 90ML 1/90 ML | 1 |
| CHLORHEX/CHLOROBUT MYL SOL BDB 90ML 1/90 ML | 1 |
| CICLOPIROX BGA 8% VERNIS 1/3 ML | 1 |
| CICLOPIROX MYL 8% VERNIS 1/3 ML | 1 |
| CLARITHROMYCINE ARW LM 500MG CPR 10 | 1 |
| CLARITHROMYCINE SDZ 500 MG CPR 14 | 1 |
| ERYTHROCINE 1G GRANULES SACHET 10/9,5 G | 1 |
| FASIGYNE 500MG CPR 4 | 1 |
| FUCIDINE 250MG CPR 10 | 1 |
| GIVALEX SOL BAIN DE BOUCHE FL GOB 1/125 ML | 1 |
| LOGIFLOX 400MG CPR 3 | 1 |
| ORELOX 100MG CPR 10 | 1 |
| SUSTIVA 600 mg comprime pellicule | 1 |
| TAMIFLU 75MG GELULE 10 | 1 |
| TAVANIC 500MG CPR 5 | 1 |
| TETRALYSAL 300MG GELULE 28 | 1 |
| VALACICLOVIR WTR 500MG CPR 10 | 1 |

**Annexe 4. Anti-infectieux remboursés aux enfants la première année de vie selon l'exposition *in utero* aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité : nombre d'enfants et nombre de délivrances par principe actif (pages 86 à 90).**

| | **0 délivrance n = 6473** | | | | **1 délivrance n = 1946** | | | | **2 délivrances n = 728** | | | | **≥ 3 délivrances n = 467** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Libellé ATC | Nombre d'enfants | *%* | Nb délivrances | **Moy** | Nombre d'enfants | *%* | Nb délivrances | **Moy** | Nombre d'enfants | *%* | Nb délivrances | **Moy** | Nombre d'enfants | *%* | Nb délivrances | **Moy** |
| **J01 : Antibactériens à usage systémique** | **3416** | ***52,77*** | **7341** | **2,15** | **1168** | ***60,02*** | **2736** | **2,34** | **475** | ***65,25*** | **1188** | **2,50** | **336** | ***71,95*** | **959** | **2,85** |
| **Beta lactamines, pénicillines** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Amoxicilline | 2305 | ***35,61*** | 3712 | **1,61** | 817 | ***41,98*** | 1371 | **1,68** | 315 | ***43,27*** | 558 | **1,77** | 236 | ***50,54*** | 445 | **1,89** |
| Dont associée à acide clavulanique | 1572 | ***24,29*** | 2273 | **1,45** | 575 | ***29,55*** | 867 | **1,51** | 235 | ***32,28*** | 358 | **1,52** | 158 | ***33,83*** | 263 | **1,66** |
| Oxacilline | 6 | ***0,09*** | 6 | **1,00** | 1 | ***0,05*** | 1 | **1,00** | 1 | ***0,14*** | 1 | **1,00** | 1 | ***0,21*** | 2 | **2,00** |
| Phenoxymethylpenicilline | 7 | ***0,11*** | 44 | **6,29** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 1 | ***0,14*** | 1 | **1,00** | 1 | ***0,21*** | 6 | **6,00** |
| **Céphalosporine de 3ème génération** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cefpodoxime | 1533 | ***23,68*** | 2157 | **1,41** | 565 | ***29,03*** | 827 | **1,46** | 256 | ***35,16*** | 372 | **1,45** | 180 | ***38,54*** | 304 | **1,69** |
| Cefixime | 462 | ***7,14*** | 565 | **1,22** | 146 | ***7,50*** | 196 | **1,34** | 77 | ***10,58*** | 110 | **1,43** | 48 | ***10,28*** | 69 | **1,44** |
| Ceftriaxone | 25 | ***0,39*** | 27 | **1,08** | 5 | ***0,26*** | 6 | **1,20** | 5 | ***0,69*** | 5 | **1,00** | 2 | ***0,43*** | 3 | **1,50** |
| **Macrolides** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Josamycine | 231 | ***3,57*** | 271 | **1,17** | 88 | ***4,52*** | 100 | **1,14** | 40 | ***5,49*** | 50 | **1,25** | 30 | ***6,42*** | 37 | **1,23** |
| Clarithromycine | 141 | ***2,18*** | 160 | **1,13** | 57 | ***2,93*** | 63 | **1,11** | 17 | ***2,34*** | 27 | **1,59** | 14 | ***3,00*** | 16 | **1,14** |
| Azithromycine | 32 | ***0,49*** | 35 | **1,09** | 15 | ***0,77*** | 18 | **1,20** | 11 | ***1,51*** | 13 | **1,18** | 3 | ***0,64*** | 4 | **1,33** |
| Erythromycine | 10 | ***0,15*** | 13 | **1,30** | 7 | ***0,36*** | 8 | **1,14** | 1 | ***0,14*** | 1 | **1,00** | 2 | ***0,43*** | 2 | **1,00** |
| Roxithromycine | 9 | ***0,14*** | 10 | **1,11** | 4 | ***0,21*** | 4 | **1,00** | 1 | ***0,14*** | 1 | **1,00** | 3 | ***0,64*** | 4 | **1,33** |
| **Sulfamides associés** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sulfamethoxazole + Trimethoprime | 49 | ***0,76*** | 70 | **1,43** | 24 | ***1,23*** | 26 | **1,08** | 10 | ***1,37*** | 11 | **1,10** | 10 | ***2,14*** | 12 | **1,20** |
| Sulfafurazole + Erythromycine | 54 | ***0,83*** | 64 | **1,19** | 22 | ***1,13*** | 26 | **1,18** | 5 | ***0,69*** | 5 | **1,00** | 11 | ***2,36*** | 14 | **1,27** |

| | **0 délivrance n = 6473** | | | | **1 délivrance n = 1946** | | | | **2 délivrances n = 728** | | | | **≥ 3 délivrances n = 467** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Libellé ATC | Nombre d'enfants | *%* | Nb délivrances | **Moy** | Nombre d'enfants | *%* | Nb délivrances | **Moy** | Nombre d'enfants | *%* | Nb délivrances | **Moy** | Nombre d'enfants | *%* | Nb délivrances | **Moy** |
| **Céphalosporine de 1ère génération** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cefaclor | 48 | ***0,74*** | 80 | **1,67** | 23 | ***1,18*** | 47 | **2,04** | 7 | ***0,96*** | 13 | **1,86** | 10 | ***2,14*** | 26 | **2,60** |
| Cefadroxil | 8 | ***0,12*** | 8 | **1,00** | 2 | ***0,10*** | 2 | **1,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | | 0 | ***0,00*** | 0 | **0** |
| **Céphalosporine de 2ème génération** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cefuroxime | 48 | ***0,74*** | 52 | **1,08** | 16 | ***0,82*** | 18 | **1,13** | 8 | ***1,10*** | 10 | **1,25** | 6 | ***1,28*** | 6 | **1,00** |
| **Fusidanines** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Acide fusidique | 22 | ***0,34*** | 24 | **1,09** | 14 | ***0,72*** | 15 | **1,07** | 6 | ***0,82*** | 6 | **1,00** | 6 | ***1,28*** | 6 | **1,00** |
| **Aminosides** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gentamicine | 8 | ***0,12*** | 9 | **1,13** | 3 | ***0,15*** | 3 | **1,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 1 | ***0,21*** | 2 | **2,00** |
| Tobramycine | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 1 | ***0,05*** | 1 | **1,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | |
| **Fluoroquinolones** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ciprofloxacine | 1 | ***0,02*** | 1 | **1,00** | 1 | ***0,05*** | 1 | **1,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | |
| **J02 : Antimycosiques à usage systémique** | **5** | ***0,08*** | **5** | **1,00** | **1** | ***0,05*** | **5** | **5,00** | **2** | ***0,27*** | **3** | **1,50** | **2** | ***0,43*** | **1** | **0,50** |
| Fluconazole | 4 | ***0,06*** | 4 | **1,00** | 1 | ***0,05*** | 5 | **5,00** | 2 | ***0,27*** | 3 | **1,50** | 2 | ***0,43*** | 1 | **0,50** |
| Itraconazole | 1 | ***0,02*** | 1 | **1,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** |
| **J04 : Antimycobacteriens à usage systémique** | **9** | ***0,14*** | **14** | **1,56** | **0** | ***0,00*** | **0** | **0,00** | **0** | ***0,00*** | **0** | **0,00** | **0** | ***0,00*** | **0** | **0,00** |
| Isoniazide | 4 | ***0,06*** | 4 | **1,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** |
| Rifampicine | 9 | ***0,14*** | 10 | **1,11** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** |
| **J05 : Antiviraux à usage systémique** | **21** | ***0,32*** | **21** | **1,00** | **10** | ***0,51*** | **10** | **1,00** | **4** | ***0,55*** | **4** | **1,00** | **1** | ***0,21*** | **1** | **1,00** |

| | **0 délivrance n = 6473** | | | | **1 délivrance n = 1946** | | | | **2 délivrances n = 728** | | | | **≥ 3 délivrances n = 467** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Libellé ATC | Nombre d'enfants | *%* | Nb délivrances | **Moy** | Nombre d'enfants | *%* | Nb délivrances | **Moy** | Nombre d'enfants | *%* | Nb délivrances | **Moy** | Nombre d'enfants | *%* | Nb délivrances | **Moy** |
| Aciclovir | 20 | ***0,31*** | 20 | **1,00** | 7 | ***0,36*** | 7 | **1,00** | 2 | ***0,27*** | 2 | **1,00** | 1 | ***0,21*** | 1 | **1,00** |
| Oseltamivir | 1 | ***0,02*** | 1 | **1,00** | 2 | ***0,10*** | 2 | **1,00** | 2 | ***0,27*** | 2 | **1,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** |
| Zidovudine | 0 | ***0,00*** | 0 | | 1 | ***0,05*** | 1 | **1,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** |
| **D06 : Antibiotiques et chimiothérapies à usage dermatologique** | **535** | ***8,27*** | **636** | **1,19** | **186** | ***9,56*** | **243** | **1,31** | **79** | ***10,85*** | **96** | **1,22** | **56** | ***11,99*** | **71** | **1,27** |
| Acide fusidique | 405 | ***6,26*** | 456 | **1,13** | 145 | ***7,45*** | 189 | **1,30** | 61 | ***8,38*** | 71 | **1,16** | 47 | ***10,06*** | 57 | **1,21** |
| Mupirocine | 122 | ***1,88*** | 143 | **1,17** | 42 | ***2,16*** | 44 | **1,05** | 16 | ***2,20*** | 19 | **1,19** | 8 | ***1,71*** | 9 | **1,13** |
| Sulfadiazine argentique | 22 | ***0,34*** | 24 | **1,09** | 3 | ***0,15*** | 3 | **1,00** | 4 | ***0,55*** | 5 | **1,25** | 3 | ***0,64*** | 3 | **1,00** |
| Aciclovir | 11 | ***0,17*** | 11 | **1,00** | 6 | ***0,31*** | 7 | **1,17** | 1 | ***0,14*** | 1 | **1,00** | 1 | ***0,21*** | 1 | **1,00** |
| Metronidazole | 0 | ***0,00*** | 0 | | 0 | ***0,00*** | 0 | | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 1 | ***0,21*** | 1 | **1,00** |
| **P : Antiparasitaires et insecticides** | **45** | ***0,70*** | **51** | **1,13** | **21** | ***1,08*** | **25** | **1,19** | **7** | ***0,96*** | **7** | **1,00** | **4** | ***0,86*** | **4** | **1,00** |
| Flubendazole | 30 | ***0,46*** | 34 | **1,13** | 18 | ***0,92*** | 21 | **1,17** | 7 | ***0,96*** | 7 | **1,00** | 4 | ***0,86*** | 4 | **1,00** |
| Chloroquine | 6 | ***0,09*** | 8 | **1,33** | 2 | ***0,10*** | 2 | **1,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** |
| Ivermectine | 4 | ***0,06*** | 4 | **1,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** |
| Metronidazole | 3 | ***0,05*** | 3 | **1,00** | 1 | ***0,05*** | 2 | **2,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** |
| Pyrantel | 2 | ***0,03*** | 2 | **1,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** |
| **A01AB : Anti-infectieux pour traitement oral local : miconazole** | **508** | ***7,85*** | **587** | **1,16** | **177** | ***9,10*** | **222** | **1,25** | **80** | ***10,99*** | **93** | **1,16** | **57** | ***12,21*** | **69** | **1,21** |
| **A07A : Anti-infectieux intestinaux** | **429** | ***6,63*** | **567** | **1,32** | **158** | ***8,12*** | **214** | **1,35** | **64** | ***8,79*** | **84** | **1,31** | **55** | ***11,78*** | **73** | **1,33** |
| Amphotericine B | 297 | ***4,59*** | 371 | **1,25** | 116 | ***5,96*** | 138 | **1,19** | 55 | ***7,55*** | 68 | **1,24** | 38 | ***8,14*** | 46 | **1,21** |
| Nystatine | 160 | ***2,47*** | 196 | **1,23** | 56 | ***2,88*** | 76 | **1,36** | 13 | ***1,79*** | 16 | **1,23** | 23 | ***4,93*** | 27 | **1,17** |
| **D01 : Antifongiques à usage** | **1482** | ***22,90*** | **2085** | **1,41** | **499** | ***25,64*** | **752** | **1,51** | **192** | ***26,37*** | **278** | **1,45** | **150** | ***32,12*** | **234** | **1,56** |

| | 0 délivrance n = 6473 | | | | 1 délivrance n = 1946 | | | | 2 délivrances n = 728 | | | | ≥ 3 délivrances n = 467 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Libellé ATC | Nombre d'enfants | *%* | Nb délivrances | **Moy** | Nombre d'enfants | *%* | Nb délivrances | **Moy** | Nombre d'enfants | *%* | Nb délivrances | **Moy** | Nombre d'enfants | *%* | Nb délivrances | **Moy** |
| **dermatologique** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Econazole | 627 | ***9,69*** | 771 | **1,23** | 229 | ***11,77*** | 284 | **1,24** | 72 | ***9,89*** | 85 | **1,18** | 63 | ***13,49*** | 81 | **1,29** |
| Ketoconazole | 574 | ***8,87*** | 698 | **1,22** | 159 | ***8,17*** | 206 | **1,30** | 78 | ***10,71*** | 96 | **1,23** | 62 | ***13,28*** | 82 | **1,32** |
| Ciclopirox | 262 | ***4,05*** | 310 | **1,18** | 100 | ***5,14*** | 123 | **1,23** | 36 | ***4,95*** | 41 | **1,14** | 28 | ***6,00*** | 32 | **1,14** |
| Isoconazole | 93 | ***1,44*** | 107 | **1,15** | 37 | ***1,90*** | 45 | **1,22** | 19 | ***2,61*** | 19 | **1,00** | 8 | ***1,71*** | 9 | **1,13** |
| Bifonazole | 56 | ***0,87*** | 66 | **1,18** | 22 | ***1,13*** | 26 | **1,18** | 6 | ***0,82*** | 7 | **1,17** | 8 | ***1,71*** | 8 | **1,00** |
| Miconazole | 32 | ***0,49*** | 33 | **1,03** | 17 | ***0,87*** | 21 | **1,24** | 9 | ***1,24*** | 11 | **1,22** | 5 | ***1,07*** | 8 | **1,60** |
| Sertaconazole | 26 | ***0,40*** | 27 | **1,04** | 12 | ***0,62*** | 15 | **1,25** | 5 | ***0,69*** | 5 | **1,00** | 9 | ***1,93*** | 9 | **1,00** |
| Terbinafine | 33 | ***0,51*** | 38 | **1,15** | 9 | ***0,46*** | 11 | **1,22** | 7 | ***0,96*** | 7 | **1,00** | 3 | ***0,64*** | 3 | **1,00** |
| Oxiconazole | 18 | ***0,28*** | 12 | **0,67** | 11 | ***0,57*** | 16 | **1,45** | 2 | ***0,27*** | 2 | **1,00** | 2 | ***0,43*** | 2 | **1,00** |
| Omoconazole | 8 | ***0,12*** | 9 | **1,13** | 2 | ***0,10*** | 2 | **1,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** |
| Fenticonazole | 3 | ***0,05*** | 3 | **1,00** | 1 | ***0,05*** | 1 | **1,00** | 2 | ***0,27*** | 2 | **1,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** |
| **R01AX06 : Mupirocine** | **2** | ***0,03*** | **2** | **1,00** | **1** | ***0,05*** | **1** | **1,00** | **0** | ***0,00*** | **0** | | **0** | ***0,00*** | **0** | **0,00** |
| **S01A-S01C : Médicaments ophtalmologiques : anti-infectieux seuls ou associés** | **2842** | ***43,91*** | **6586** | **2,32** | **970** | ***49,85*** | **2396** | **2,47** | **413** | ***56,73*** | **1095** | **2,65** | **259** | ***55,46*** | **697** | **2,69** |
| Acide borique + Borate de sodium | 1844 | ***28,49*** | 2665 | **1,45** | 642 | ***32,99*** | 956 | **1,49** | 272 | ***37,36*** | 422 | **1,55** | 179 | ***38,33*** | 289 | **1,61** |
| Rifamycine | 1318 | ***20,36*** | 1756 | **1,33** | 461 | ***23,69*** | 636 | **1,38** | 221 | ***30,36*** | 299 | **1,35** | 121 | ***25,91*** | 167 | **1,38** |
| Tobramycine | 490 | ***7,57*** | 617 | **1,26** | 162 | ***8,32*** | 224 | **1,38** | 76 | ***10,44*** | 106 | **1,39** | 42 | ***8,99*** | 59 | **1,40** |
| Norfloxacine | 332 | ***5,13*** | 455 | **1,37** | 127 | ***6,53*** | 168 | **1,32** | 52 | ***7,14*** | 77 | **1,48** | 37 | ***7,92*** | 53 | **1,43** |
| Acide fusidique | 253 | ***3,91*** | 301 | **1,19** | 107 | ***5,50*** | 123 | **1,15** | 47 | ***6,46*** | 60 | **1,28** | 32 | ***6,85*** | 48 | **1,50** |
| Cethexonium | 223 | ***3,45*** | 248 | **1,11** | 92 | ***4,73*** | 108 | **1,17** | 37 | ***5,08*** | 45 | **1,22** | 22 | ***4,71*** | 29 | **1,32** |
| Ofloxacine | 121 | ***1,87*** | 135 | **1,12** | 39 | ***2,00*** | 47 | **1,21** | 10 | ***1,37*** | 10 | **1,00** | 10 | ***2,14*** | 14 | **1,40** |
| Neomycine | 98 | ***1,51*** | 108 | **1,10** | 37 | ***1,90*** | 42 | **1,14** | 21 | ***2,88*** | 25 | **1,19** | 10 | ***2,14*** | 11 | **1,10** |
| Picloxydine | 105 | ***1,62*** | 131 | **1,25** | 28 | ***1,44*** | 42 | **1,50** | 18 | ***2,47*** | 23 | **1,28** | 11 | ***2,36*** | 11 | **1,00** |
| Polymyxine b | 67 | ***1,04*** | 76 | **1,13** | 18 | ***0,92*** | 21 | **1,17** | 13 | ***1,79*** | 16 | **1,23** | 5 | ***1,07*** | 5 | **1,00** |

| | **0 délivrance n = 6473** | | | | **1 délivrance n = 1946** | | | | **2 délivrances n = 728** | | | | **≥ 3 délivrances n = 467** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Libellé ATC | Nombre d'enfants | *%* | Nb délivrances | **Moy** | Nombre d'enfants | *%* | Nb délivrances | **Moy** | Nombre d'enfants | *%* | Nb délivrances | **Moy** | Nombre d'enfants | *%* | Nb délivrances | **Moy** |
| Azithromycine | 33 | ***0,51*** | 37 | **1,12** | 15 | ***0,77*** | 17 | **1,13** | 4 | ***0,55*** | 5 | **1,25** | 6 | ***1,28*** | 6 | **1,00** |
| Bacitracine | 30 | ***0,46*** | 33 | **1,10** | 10 | ***0,51*** | 10 | **1,00** | 4 | ***0,55*** | 6 | **1,50** | 3 | ***0,64*** | 4 | **1,33** |
| Colistimethate sodique | 30 | ***0,46*** | 33 | **1,10** | 10 | ***0,51*** | 20 | **2,00** | 4 | ***0,55*** | 6 | **1,50** | 3 | ***0,64*** | 4 | **1,33** |
| Ciprofloxacine | 24 | ***0,37*** | 29 | **1,21** | 5 | ***0,26*** | 8 | **1,60** | 4 | ***0,55*** | 6 | **1,50** | 1 | ***0,21*** | 1 | **1,00** |
| Oxytetracycline | 23 | ***0,36*** | 24 | **1,04** | 5 | ***0,26*** | 5 | **1,00** | 5 | ***0,69*** | 5 | **1,00** | 1 | ***0,21*** | 1 | **1,00** |
| Framycetine | 15 | ***0,23*** | 17 | **1,13** | 3 | ***0,15*** | 3 | **1,00** | 2 | ***0,27*** | 2 | **1,00** | 3 | ***0,64*** | 3 | **1,00** |
| Aciclovir | 13 | ***0,20*** | 14 | **1,08** | 2 | ***0,10*** | 2 | **1,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 1 | ***0,21*** | 1 | **1,00** |
| Gentamicine | 7 | ***0,11*** | 10 | **1,43** | 1 | ***0,05*** | 2 | **2,00** | 1 | ***0,14*** | 1 | **1,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** |
| Ganciclovir | 1 | ***0,02*** | 1 | **1,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** |
| Trifluridine | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 1 | ***0,05*** | 2 | **2,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** | 0 | ***0,00*** | 0 | **0,00** |
| **S02A-S02C : Médicaments otologiques : anti-infectieux seuls ou associés** | **564** | ***8,71*** | **737** | **1,31** | **200** | ***10,28*** | **265** | **1,33** | **92** | ***12,64*** | **128** | **1,39** | **75** | ***16,06*** | **111** | **1,48** |
| Polymyxine b | 290 | ***4,48*** | 356 | **1,23** | 106 | ***5,45*** | 126 | **1,19** | 51 | ***7,01*** | 62 | **1,22** | 42 | ***8,99*** | 54 | **1,29** |
| Neomycine | 279 | ***4,31*** | 340 | **1,22** | 103 | ***5,29*** | 122 | **1,18** | 51 | ***7,01*** | 61 | **1,20** | 41 | ***8,78*** | 53 | **1,29** |
| Ofloxacine | 268 | ***4,14*** | 335 | **1,25** | 96 | ***4,93*** | 124 | **1,29** | 40 | ***5,49*** | 52 | **1,30** | 31 | ***6,64*** | 48 | **1,55** |
| Rifamycine | 44 | ***0,68*** | 46 | **1,05** | 15 | ***0,77*** | 15 | **1,00** | 13 | ***1,79*** | 14 | **1,08** | 9 | ***1,93*** | 9 | **1,00** |
| Nystatine + Oxytetracycline | 15 | ***0,23*** | 16 | **1,07** | 4 | ***0,21*** | 4 | **1,00** | 1 | ***0,14*** | 1 | **1,00** | 1 | ***0,21*** | 1 | **1,00** |

# Abstract/Résumé

**AUTHOR:** Lucie PALOSSE-CANTALOUBE **2015 / TOU 3 / 2003**

**TITLE:** Infections during the first year of life after *in utero* exposure to drugs acting on immunity

**THESIS SUPERVISOR:** Dr Christine Damase-Michel

---

**ABSTRACT**

Antenatal exposure to immunosuppressive drugs has been associated to alteration of immunity biological parameters. However little is known on the potential effects of *in utero* exposure to these drugs on newborn immunity.
The objective was to evaluate the association between *in utero* exposure to drugs that potentially exhibit immunosuppressive activity and occurrence of infections during the first year of life.
We conducted a cohort study on prescription data of pregnant women and their children registered in the EFEMERIS cohort (France), during a one-year period. We classified children exposure according to the number of reimbursements of immunosuppressive drugs during pregnancy. The number of infectious episodes of the children during the first year of life was estimated through the number of anti-infectious drug deliveries. The association between the number of infectious episodes and *in utero* exposure to the studied drugs was estimated by a Quasi-Poisson regression. Sex, season of birth, mother age and number of drugs received by the mother during pregnancy were considered as confounding factors.
Study population included 9,614 children among which 3,141 had been exposed during pregnancy to drugs acting on immunity. Glucocorticoïds were the most concerned medications. The mean number of infectious episodes during the first year of life increased with the number of potentially immunosuppressive drugs delivered during pregnancy. After adjustment on confounding factors, *in utero* exposure was significantly associated with the number of anti-infectious drugs delivered during the first year of life (adjusted $RR_{\text{1 reimbursement VS 0}} = 1.12$; IC 95% [1.07 - 1.18] / $RR_{\text{2 reimbursements VS 0}} = 1.20$; IC 95% [1.12 - 1.29] / $RR_{\text{3 or more reimbursements VS 0}} = 1.35$; IC 95% [1.24 - 1.46]).
Intrauterine exposure to drugs exhibiting an immunosuppressive effect was associated with an increased susceptibility to infections in early childhood.

---

**ADMINISTRATIVE DISCIPLINE:** PHARMACY

---

**KEY-WORDS:** Pregnancy, Immunosuppressive agents, Infant, Infection, Immune system, Cohort study, Pharmacoepidemiology

---

**INSTITUTION:** Université Paul Sabatier Toulouse III - Faculté des Sciences Pharmaceutiques - 35 Chemin des Maraîchers - 31062 TOULOUSE Cedex 09.

**AUTEUR :** Lucie PALOSSE-CANTALOUBE **2015 / TOU 3 / 2003**

**TITRE :** Exposition *in utero* aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité et risque d'infections chez l'enfant.

**DIRECTEUR DE THESE :** Dr Christine Damase-Michel

---

**RESUME**

Les données de la littérature suggèrent que l'exposition *in utero* à des agents immunosuppresseurs pourrait altérer certains paramètres de l'immunité.
L'objectif était d'évaluer l'association entre l'exposition *in utero* aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité et la survenue d'infections la première année de vie chez l'enfant.
Nous avons réalisé une étude de cohorte sur les données de remboursements de médicaments des femmes enceintes de la cohorte EFEMERIS (Haute-Garonne ; France) et de leurs enfants nés entre le 1er juillet 2010 et le 30 juin 2011. Nous avons classé les enfants en quatre groupes : non exposés, 1 remboursement de médicaments susceptibles de diminuer l'immunité, 2 remboursements, 3 ou plus. Nous avons estimé le nombre d'épisodes infectieux durant la première année de vie (critère de jugement principal) par le nombre de dates différentes auxquelles des médicaments anti-infectieux leur ont été délivrés. Le risque d'infections associé à l'exposition *in utero* aux médicaments d'intérêt a été modélisé par une régression de Quasi Poisson. Le sexe, la saison de naissance, l'âge de la mère et le nombre de principes actifs différents délivrés à la mère pendant la grossesse ont été pris en compte comme variables d'ajustement.
La population de l'étude était constituée de 9614 enfants parmi lesquels 3141 avaient été exposés pendant la grossesse à des médicaments susceptibles de diminuer l'immunité. Les principaux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité délivrés aux femmes pendant la grossesse étaient des corticoïdes. Le nombre moyen d'épisodes infectieux la première année de vie augmentait avec le nombre de délivrances de médicaments susceptibles de diminuer l'immunité. Après ajustement, l'exposition *in utero* aux médicaments susceptibles de diminuer l'immunité était significativement associée au nombre d'épisodes infectieux la première année de vie : $RR_{\text{1 délivrance VS 0}}$ = 1,12; IC 95% [1,07 – 1,18] / $RR_{\text{2 délivrances VS 0}}$ = 1,20; IC 95% [1,12 – 1,29] / $RR_{\text{3 délivrances ou plus VS 0}}$ = 1,35; IC 95% [1,24 – 1,46].
Dans notre étude l'exposition *in utero* à des médicaments susceptibles de diminuer l'immunité était associée à un nombre d'épisodes infectieux accru la première année de vie.

---

**DISCIPLINE administrative :** PHARMACIE

---

**MOTS-CLES :** Grossesse, Médicaments immunosuppresseurs, Enfant, Infection, Système immunitaire, Etude de cohorte, Pharmacoépidémiologie

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :** Université Paul Sabatier Toulouse III - Faculté des Sciences Pharmaceutiques - 35 Chemin des Maraîchers - 31062 TOULOUSE Cedex 09.