




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com



Article original

## Premières données épidémiologiques sur le phloroglucinol et exposition au cours du premier trimestre de grossesse

*First epidemiologic data about phloroglucinol exposure during first trimester of pregnancy*

I. Lacroix<sup>a,\*</sup>, C. Hurault-Delarue<sup>a</sup>, S. Kessler<sup>b</sup>, C. Guitard<sup>c</sup>, S. Vidal<sup>d</sup>, C. Albouy-Cossard<sup>e</sup>, J.-L. Montastruc<sup>a</sup>, C. Damase-Michel<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Inserm U1027, service de pharmacologie clinique, centre Midi-Pyrénées de pharmacovigilance, de pharmacoépidémiologie et d'information sur le médicament, université de Toulouse, 37, allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France

<sup>b</sup> Centre de diagnostic anténatal, hôpital Paule-de-Viguier, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse cedex 9, France

<sup>c</sup> Protection maternelle et infantile, conseil général de la Haute-Garonne, 1, boulevard de la Marquette, 31090 Toulouse, France

<sup>d</sup> Caisse primaire d'assurance maladie de la Haute-Garonne, 3, boulevard Léopold-Escande, 31093 Toulouse cedex 9, France

<sup>e</sup> Centre d'études des sécurités du système d'information (CNAMTS), immeuble Bery, 9, rue Michel-Labrousse, 31100 Toulouse, France

### INFO ARTICLE

#### Historique de l'article :

Reçu le 10 décembre 2010

Accepté le 20 février 2011

Disponible sur Internet le 19 août 2011

#### Mots clés :

Phloroglucinol  
 Grossesse  
 Malformation  
 Pharmaco-épidémiologie  
 EFEMERIS

### R É S U M É

**Objectif.** – En France, le phloroglucinol est largement utilisé chez la femme enceinte. Pourtant, aucune donnée humaine n'a été publiée sur l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse. Nous avons donc réalisé une étude, à partir de la base de données EFEMERIS, pour évaluer le risque tératogène potentiel du phloroglucinol.

**Matériel et méthodes.** – EFEMERIS est une base de données incluant les médicaments délivrés au cours de la grossesse (données de la Caisse primaire d'assurance maladie de la Haute-Garonne) et les issues de grossesse (données de la protection maternelle et infantile et du Centre de diagnostic anténatal du CHU de Toulouse). Elle concerne les femmes ayant accouché ou subi une interruption médicale de grossesse en Haute-Garonne entre le 1<sup>er</sup> juillet 2004 et le 30 juin 2008.

**Résultats.** – Cinq mille cent trente-deux nouveau-nés ont été exposés pendant l'organogenèse au phloroglucinol (12,7 %) et ont été comparés aux 35 223 témoins non exposés. Les femmes exposées au phloroglucinol ont eu plus de médicaments délivrés au cours de l'organogenèse que les témoins :  $6,4 \pm 4,3$  versus  $2,4 \pm 3,3$  ( $p < 10^{-4}$ ). On observe un taux de malformations de 2,5 % dans le groupe exposé au phloroglucinol pendant l'organogenèse ( $n = 126$ ) contre 2,3 % dans le groupe témoin ( $n = 804$ ) (OR = 1,1 [0,9 ; 1,3]). La puissance de cette étude, portant sur plus de 5000 femmes exposées au premier trimestre, permet d'écarter un risque multiplié par 1,3 de malformations lors d'exposition au phloroglucinol au cours de l'organogenèse.

**Conclusion.** – Cette première étude pharmaco-épidémiologique sur les effets tératogènes potentiels du phloroglucinol retrouve des données rassurantes et confirme que le phloroglucinol peut être utilisé pendant la grossesse si besoin.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### A B S T R A C T

**Objective.** – Phloroglucinol is used to prevent gastric, intestine or urogenital spasms. In France, many pregnant women are exposed to phloroglucinol for which no data are available about its use in pregnancy. The present study, using EFEMERIS database, investigates potential teratogenic risk of phloroglucinol in pregnancy.

**Materials and methods.** – EFEMERIS is a database including prescribed and delivered drugs during pregnancy (data from Caisse Primaire d'Assurance Maladie of Haute-Garonne) and outcomes (data from Maternal and Infant Protection Service and from Antenatal diagnostic Centre). Women delivered from July 1st 2004 to June 30th 2008 in Haute-Garonne and registered in the French Health Insurance Service were included into EFEMERIS database. We compared pregnancy outcomes and newborn health

#### Keywords:

Phloroglucinol  
 Pregnancy  
 Malformation  
 Pharmacoepidemiology  
 EFEMERIS

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : lacroix@cict.fr (I. Lacroix).

between women exposed to phloroglucinol during organogenesis and non-exposed women. Malformations were classified according to Eurocat classification.

**Results.** – Five thousand one hundred and thirty-two newborns (12.7%) exposed during organogenesis to phloroglucinol were compared to 35,223 controls (non exposed newborns). The mean number of different drugs prescribed during the first trimester of pregnancy per woman was higher in women exposed to phloroglucinol than in non-exposed women ( $6.4 \pm 4.3$  versus  $2.4 \pm 3.3$ ,  $P < 10^{-4}$ ). Among newborns, 126 (2.5%) had a malformation versus 804 (2.3%) in control newborns (OR = 1.1, [0.9–1.3]). The present study was powered to find a 1.3 fold increase in the overall rate of major anomalies.

**Discussion and conclusion.** – This first epidemiologic study about phloroglucinol in pregnancy does not support evidence of a teratogenic risk for phloroglucinol in humans.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Le phloroglucinol est un médicament antispasmodique indiqué dans le traitement adjuvant des contractions au cours de la grossesse en association au repos. D'après une étude réalisée à partir des données de prescriptions de médicaments de l'Assurance maladie, plus d'un tiers des femmes enceintes a une prescription de phloroglucinol au cours de leur grossesse [1]. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du phloroglucinol. En clinique, l'utilisation relativement répandue du phloroglucinol [1,2] n'a révélé aucun risque malformatif à ce jour. Toutefois, nous n'avons retrouvé aucune donnée publiée concernant l'exposition à ce médicament au cours du premier trimestre de grossesse. Or, seules des études épidémiologiques permettent de détecter une augmentation du risque malformatif, notamment lorsqu'elle est faible.

Nous avons donc réalisé une étude pour évaluer le risque tératogène potentiel du phloroglucinol.

## 2. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte de type exposés/non exposés réalisée à partir de la base de données EFEMERIS [1]. EFEMERIS est constituée des données de prescription de médicaments remboursés et délivrés aux femmes enceintes (de la Caisse primaire d'assurance maladie de la Haute-Garonne) et des issues de grossesse (données des certificats de santé obligatoires à huit jours et neuf mois enregistrées par la Protection maternelle et infantile et du Centre de diagnostic anténatal de Toulouse pour les interruptions médicales de grossesse). EFEMERIS concerne des femmes ayant accouché ou subi une interruption médicale de grossesse pendant une période de quatre ans (du 1<sup>er</sup> juillet 2004 au 30 juin 2008) en Haute-Garonne et inclut actuellement 40 355 paires « femme-issu de grossesse ». EFEMERIS renferme les données suivantes : dates de début et fin de grossesse, âge de la patiente, activité professionnelle, médicaments prescrits et délivrés pendant la grossesse, date de délivrance des médicaments, date et cause des interruptions médicales de grossesse, état de santé des nouveau-nés (poids, taille, malformations diagnostiquées dans les neuf premiers mois de vie).

Nous avons comparé les issues de grossesse de toutes les femmes exposées au phloroglucinol au cours de l'organogenèse (J0 à J56) à celles des femmes non exposées pendant cette période. Lors de la description des populations, nous présentons les variables quantitatives en moyenne  $\pm$  l'écart-type et les variables qualitatives en effectifs et pourcentages. Nous avons comparé la prévalence des malformations dans les deux groupes. Les cas de malformation ont été classés selon l'European Registration of Congenital Anomalies (Eurocat). Une régression logistique a été utilisée pour calculer les odds ratios (OR) (avec un intervalle de confiance de 95 %) et comparer la prévalence des malformations chez les enfants exposés in utero au phloroglucinol à celle de la population témoin. Nous avons tenu compte, dans l'analyse multivariée, des

variables associées de façon significative à une augmentation du taux de malformations dans l'analyse univariée. Le logiciel SAS version 9.2 et un seuil de significativité de 5 % ont été utilisés pour la mise en œuvre des analyses statistiques.

## 3. Résultats

Cinq mille cent trente-deux nouveau-nés ont été exposés pendant l'organogenèse au phloroglucinol (soit 12,7 % de la population constituant EFEMERIS) et ont été comparés aux 35 223 témoins non exposés. L'âge des mères est comparable dans les deux groupes :  $30,2 \pm 5$  ans. Le taux de femmes ayant une activité professionnelle est également comparable (78,7 % pour les femmes exposées au phloroglucinol durant l'organogenèse versus 79,1 % pour le groupe témoin) avec aucune différence concernant le type d'activité. Les femmes exposées au phloroglucinol ont eu plus de médicaments prescrits et délivrés au cours de l'organogenèse que les témoins :  $6,4 \pm 4,3$  versus  $2,4 \pm 3,3$  ( $p < 10^{-4}$ ). Ce nombre plus élevé ne concerne pas une classe ATC particulière mais toutes les classes. On note que les femmes exposées au phloroglucinol ont eu plus souvent des prescriptions d'acide folique au cours de l'organogenèse que les autres (16,6 % versus 11,9 %,  $p < 0,0001$ ).

Les nouveau-nés ont des poids, taille et périmètre crânien comparables entre les deux groupes (Tableau 1). Le taux de prématurité est supérieur dans le groupe des enfants exposés au phloroglucinol (6,5 % versus 4,9 %,  $p < 0,0001$ ).

On observe un taux de malformations de 2,5 % dans le groupe exposé au phloroglucinol pendant l'organogenèse ( $n = 126$ ) contre 2,3 % dans le groupe témoin ( $n = 804$ ) (OR = 1,1 [0,9 ; 1,3]). Les taux d'interruption médicale de grossesse sont également comparables (0,7 % versus 0,5 %). Les taux des différents types de malformations sont présentés dans le Tableau 2.

Lors d'une analyse univariée, nous avons recherché les éventuels facteurs confondants pouvant avoir un impact significatif sur le taux de malformations dans notre population. Nous avons constaté que les enfants atteints d'une malformation étaient plus souvent prématurés que les autres (8,2 % versus 5 % ;  $p < 10^{-4}$ ) et avaient des mères d'âge moyen légèrement mais significativement plus élevé ( $30,7 \pm 5,2$  versus  $30,2 \pm 5$  ;  $p = 0,007$ ). Nous avons donc réalisé une analyse multivariée en ajustant le calcul des OR sur ces variables. Après ajustement sur ces variables et également sur la

**Tableau 1**  
Description des nouveau-nés.

	Nouveau-nés « exposés » au phloroglucinol pendant organogenèse $n = 5132$	Nouveau-nés « non exposés » au phloroglucinol $n = 35\ 223$
Durée de grossesse (semaines)	$37,3 \pm 2,3$	$37,5 \pm 2,2$
Prématurité	333 (6,5 %)	1710 (4,9 %)
Poids du nouveau-né (g)	$3235,6 \pm 518$	$3269,0 \pm 510$
Taille du nouveau-né (cm)	$49,1 \pm 2,5$	$49,2 \pm 2,5$
Périmètre crânien (cm)	$34,4 \pm 2,1$	$34,5 \pm 2,1$

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3950166>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3950166>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)