



HAL
open science

Sécurité d'utilisation de la metformine au cours de la grossesse : étude pharmaco-épidémiologique à partir du système national des données de santé

Amelle Mouffak

► To cite this version:

Amelle Mouffak. Sécurité d'utilisation de la metformine au cours de la grossesse : étude pharmaco-épidémiologique à partir du système national des données de santé. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02986770

HAL Id: dumas-02986770

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02986770>

Submitted on 3 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2020

**SÉCURITÉ D'UTILISATION DE LA METFORMINE
AU COURS DE LA GROSSESSE : ÉTUDE PHARMACO-ÉPIDEMIOLOGIQUE
À PARTIR DU SYSTÈME NATIONAL DES DONNÉES DE SANTÉ**

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIÈRE PRATIQUE ET RECHERCHE

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Amelle MOUFFAK

[Données à caractère personnel]

MÉMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 21/10/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur le Professeur Pierrick BEDOUCH

Membres :

Monsieur le Docteur Sébastien CHANOINE (directeur de thèse)

Madame la Professeure Alice PANCHAUD (codirectrice de thèse)

Monsieur le Docteur Julien BEZIN

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2019 - 2020

ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUC	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WIM	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU -PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emerite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, TheMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOUESSIDJEW	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institute for Advanced Biosciences
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maitre de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maitre de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pierrick Bedouch,

Merci d'avoir accepté la présidence de ce jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir donné la chance de travailler sur un projet de pharmaco-épidémiologie aussi conséquent. C'est un honneur pour moi de pouvoir vous présenter mon travail aujourd'hui.

A Monsieur le Docteur Sébastien Chanoine,

Merci de m'avoir accordé ta confiance, et de m'avoir encadrée dans ce projet qui aura été un réel défi. Je te remercie pour ta patience à toute épreuve depuis plus de deux ans, pour tes conseils, ta disponibilité et tes nombreuses relectures malgré ton emploi du temps bien chargé.

A Madame la Professeure Alice Panchaud,

Je te remercie d'avoir accepté de me confier cet ambitieux projet. Merci pour ton enthousiasme et tes conseils avisés à chacune de nos réunions.

A Monsieur le Docteur Julien Bezin,

Je te remercie d'avoir accepté d'évaluer mon travail pour la deuxième fois. C'est un honneur de pouvoir bénéficier à nouveau de ton expertise en pharmaco-épidémiologie. Merci pour ton aide, tes conseils et ta bienveillance tout au long de mon année de master 2 qui aura été une des plus enrichissantes de mes études.

A tous les pharmaciens et médecins qui m'ont successivement accueillie dans leur service et accompagnée dans ma formation.

A l'équipe du CRPV de Grenoble, merci pour votre gentillesse et vos conseils avisés. Merci de m'avoir si souvent laissée traverser la rue pour aller travailler sur ce projet.

Un grand merci également à Céline et Philippe, pour ce dernier semestre des plus enrichissants. Merci pour votre bonne humeur quotidienne et pour votre souplesse qui m'a permis de travailler ma thèse dans des conditions optimales.

À tous les co-internes que j'ai rencontrés au fil de ces quatre années d'internat. En particulier à Sophie et Mélanie, merci d'avoir été à mes côtés pour mes premiers pas en tant qu'interniste. Lolo, Bebe, Aude, Alex et tous les autres internes rencontrés à Thonon, merci pour cet été 2016 mémorable. Justine, merci pour ces joyeux moments lyonnais, bordelais et grenoblois partagés.

Aux Taillefériens, Jean-Didier, Manon, Mayssam, Arnaud, Elisa, Hélène, merci de m'avoir chaleureusement accueillie parmi vous pour ces quelques mois d'année recherche. Merci pour les pauses thé salvatrices et de m'avoir écoutée parler maintes fois de mes problèmes de data management en herbe.

A Pauline, Romain et Julianne, pour ces belles années ou mois de collocation partagés.

A Aurélie, Guillaume et Jody, merci pour votre précieuse amitié qui dure malgré la distance et nos emplois du temps chargés. A nos belles années de lycée et premières années étudiantes partagées.

A Julien, merci d'avoir pris le soin de m'épauler dans mon parcours depuis que j'ai commencé à préparer le concours de l'internat. Merci pour toute l'aide, les conseils et le soutien que tu as pris le temps de m'apporter. Samia et toi avez été de vrais guides pour moi, je vous en suis extrêmement reconnaissante.

A Henri et Lola, pour le beau-F et la belle-S en or que vous êtes, merci pour votre bonne humeur et votre humour.

A mes parents, pour la merveilleuse enfance que vous m'avez offerte, pour votre soutien à toute épreuve et votre amour incommensurable. Merci de m'avoir donné toutes les clés pour réussir dans la vie, je vous dois tant.

A mes sœurs adorées, parfois loin des yeux mais toujours dans mon cœur. Merci d'être toujours là pour moi, je vous dois aussi ma réussite.

A ma grande famille de cousines, cousins, tantes, oncles et grands-parents, pour toute votre affection.

A Matthieu, merci d'être à mes côtés depuis maintenant plus de dix ans, de prendre soin de moi tous les jours en attendant patiemment que j'arrive au bout de ces études sans fin. Il me tarde de profiter pleinement de la vie avec toi.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
TABLE DES MATIERES	7
LISTE DES TABLEAUX.....	8
LISTE DES FIGURES.....	9
LISTE DES ANNEXES	10
LISTE DES ABREVIATIONS	11
CONTEXTE ET JUSTIFICATION.....	13
1. Diabète prégestationnel	13
2. Antidiabétiques oraux : quelle place pendant la grossesse ?.....	14
3. Etudes pharmaco-épidémiologiques chez la femme enceinte	17
4. Le SNDS : Système national de données de santé	18
OBJECTIF DU TRAVAIL DE THESE.....	24
PRÉSENTATION DE L'ARTICLE : RÉSUMÉ.....	25
1. Introduction	26
2. Methods	27
3. Results	33
4. Discussion.....	40
5. Conclusion.....	43
CONCLUSION	44
REFERENCES.....	46
ANNEXES	53

LISTE DES TABLEAUX

Table 1. Baseline maternal characteristics	35
Table 2. Prevalence of birth defects among live births, stillbirths and therapeutic abortion after GW 20 ⁺⁰	37
Table 3. Pregnancy outcomes distribution	39
Table 4. Characteristics of live birth deliveries.....	39

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Les composantes du Système national des données de santé (source : Institut national des données de santé)	19
Figure 2. Study flow diagram.....	34
Figure 3. Adjusted relative risks of birth defects among live births, stillbirths and therapeutic abortion after GW 20 ⁺⁰	38

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Autorisations réglementaires	53
Annexe 2. Liste des tables et variables utilisées dans le Datamart de consommation inter-régimes (DCIR).....	56
Annexe 3. Liste des tables et variables utilisées dans le champ médecine, chirurgie, obstétrique (MCO) du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)....	57
Annexe 4. Liste des variables utilisées dans la cartographie des pathologies.....	58
Annexe 5. Liste des codes utilisés pour l'identification des issues de grossesse.....	58
Annexe 6. Diagramme de flux d'identification des grossesses débutées en 2016.....	59
Annexe 7. Liste des codes utilisés pour l'identification des médicaments antidiabétiques.....	60
Annexe 8. Liste des codes utilisés pour l'identification des autres médicaments.....	61
Annexe 9. Liste des codes utilisés pour l'identification et la classification des malformations congénitales.....	62
Annexe 10. Liste des codes utilisés pour l'identification des complications liées au diabète .	63
Annexe 11. Risk of birth defects among live births, stillbirths and therapeutic abortion after GW 20 ⁺⁰	64

LISTE DES ABREVIATIONS

95%CI	95% confidence interval
ACS	Aide l'acquisition d'une complémentaire santé
ADO	Antidiabétique oral
ALD	Affection de longue durée
BD	Birth defect
BDMA	Base de données médico-administratives
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEREES	Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé
CIM-10	Classification internationale des maladies, 10 ^{ème} révision
CMU-C	Couverture maladie universelle complémentaire
CNAM	Caisse nationale de l'Assurance Maladie
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
DCIR	Datamart de consommation inter-régimes
DG	Diabète gestationnel
DPG	Diabète prégestationnel
EUROCAT	European surveillance of congenital anomalies
GW	Gestational week (since conception)
HbA1c	Hémoglobine glyquée
ICD-10	International classification of diseases, 10 th revision
NIGLD	Non-insulin glucose-lowering drug
NIR	Numéro d'inscription au répertoire
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
Pre-GDM	Pregestational diabetes
PCOS	Polycystic ovary syndrome

RR	Relative risk
SLM	Section locale mutualiste
SNDS	Système national des données de santé
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie
T1	First trimester

CONTEXTE ET JUSTIFICATION

1. Diabète prégestationnel

1.1. Définition et épidémiologie

A l'inverse du diabète gestationnel (DG) qui débute ou est diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, le diabète prégestationnel (DPG) se définit par la présence d'un diabète antérieur à une grossesse. L'enquête nationale périnatale de 2016 a estimé la prévalence du DPG de type 1 et de type 2 à respectivement 0,3% et 0,2% chez les femmes majeures ayant accouché d'un enfant vivant en France métropolitaine (1). En raison de l'augmentation de l'incidence de l'obésité, de l'âge maternel plus avancé lors des grossesses (2) et de l'augmentation de la prévalence du diabète chez les jeunes (3,4), l'incidence du DPG est en constante augmentation (5–7).

1.2. Conséquences et modalités de prise en charge

Quel que soit le type de diabète, une grossesse chez une femme diabétique est une grossesse à risque, dont le pronostic est lié au degré de contrôle glycémique, de la conception jusqu'à l'accouchement. Un mauvais équilibre glycémique pendant la grossesse est associé à un risque accru de complications maternelles (hypertension artérielle gravidique, pré-éclampsie, aggravation des rétinopathies, des néphropathies...), mais également fœtales (fausse couche spontanée, macrosomie, prématurité, malformations congénitales...) (8). Le risque malformatif est particulièrement majoré en cas de DPG en raison de la tératogénicité du glucose. La préparation de la grossesse est par conséquent une étape primordiale pour les patientes présentant un DPG, dont l'objectif est de minimiser les conséquences néfastes du diabète sur la grossesse. Ainsi la grossesse, et par conséquent la contraception, sont des sujets qui doivent être abordés précocement avec les patientes diabétiques en âge de procréer. La préparation de la grossesse doit s'inscrire dans un parcours de soins pluridisciplinaire. Outre

le bilan des complications préconceptionnelles, elle repose sur plusieurs axes : l'équilibration glycémique, la prise en charge des comorbidités (obésité, hypertension artérielle, dyslipidémie...), et la supplémentation en acide folique (9). Lorsque les mesures hygiéno-diététiques (nutrition, activité physique) seules ne permettent pas d'atteindre l'objectif glycémique fixé, le traitement du DPG est fondé sur l'insulinothérapie. En vie réelle, il reste fréquent que la grossesse ne soit pas planifiée (surtout chez les femmes diabétiques de type 2) et que la prise en charge du diabète ne soit adaptée qu'après la découverte de la grossesse, parfois tardivement après le premier trimestre (10–12).

Le nombre croissant de femmes concernées par un DPG et les problèmes de santé associés à cette pathologie font de sa prise en charge un enjeu de santé publique.

2. Antidiabétiques oraux : quelle place pendant la grossesse ?

2.1. Etat des lieux

Actuellement, aucun antidiabétique oral (ADO) n'a d'autorisation de mise sur le marché chez la femme enceinte. Malgré cela, de plus en plus de femmes enceintes sont exposées aux ADO au cours de leur grossesse (13–15). Cela confirme la nécessité de disposer de preuves robustes sur leur innocuité et leur efficacité dans cette population, notamment pour la metformine qui est de loin l'ADO le plus utilisé chez les femmes enceintes (14,15). Bien que les données publiées sur l'utilisation du glibenclamide et de la metformine semblent rassurantes (16–20), des études complémentaires sont nécessaires pour que leur usage en pratique clinique puisse être considéré comme sans risque au cours de la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre, chez les femmes atteintes de DPG. En effet, la majorité des études réalisées sur la sécurité d'utilisation de la metformine pendant la grossesse concerne des femmes exposées après le premier trimestre de grossesse dans le cadre d'un DG (16), ou des femmes exposées au cours du premier trimestre dans un contexte de syndrome

des ovaires polykystiques (17). En 2014, le nombre d'études incluant des femmes diabétiques de type 2 exposées au cours du premier trimestre de grossesse était insuffisant pour pouvoir procéder à une méta-analyse (17). En 2017, une méta-analyse conduite à partir de données d'essais cliniques soulignait encore la faible quantité et qualité des données disponibles pour évaluer l'intérêt des ADO chez les femmes atteintes de DPG (21).

2.2. *Recommandations internationales*

Depuis 2008, les recommandations du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (22,23) indiquent que la metformine peut être utile pendant la grossesse pour améliorer l'équilibre glycémique dans les situations d'insulinorésistance, et pour les femmes qui refusent l'insulinothérapie. Elles préconisent cependant l'arrêt de tous les autres ADO.

Dans ses recommandations de 2010, le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (24) mentionne que les femmes diabétiques exposées à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémifiants en début de grossesse doivent être informées du fait que ces médicaments ne semblent pas être associés à un risque tératogène, ni de fausse couche précoce.

Dans le guide de pratique clinique sur la prise en charge du DG publié par le ministère de la santé néozélandais en 2014, la metformine et le glibenclamide font partie des thérapeutiques qui peuvent être proposées aux femmes atteintes de DG lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas à obtenir un contrôle glycémique satisfaisant (25). La décision de recourir à une thérapie orale ou à l'insuline doit tenir compte de l'évaluation clinique, ainsi que des préférences de la patiente et de sa capacité à suivre et à surveiller son traitement.

Les recommandations de l'*American Diabetes Association* (ADA) sur la prise en charge du DPG de 2008 (26) indiquent que les ADO doivent être arrêtés et une insulinothérapie initiée avant la conception pour obtenir un contrôle glycémique acceptable. Pour les femmes dont le traitement par voie orale n'a pas été arrêté avant le début de la grossesse, la metformine et le glibenclamide peuvent être poursuivis jusqu'à la mise en place de l'insulinothérapie, afin d'éviter le risque d'hyperglycémie sévère dont l'effet tératogène est avéré. Autrement, jusqu'à ce que les preuves d'efficacité et de tolérance soient suffisantes, la metformine ne doit être utilisée pendant la grossesse que dans le cadre d'essais contrôlés correctement menés.

L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) (27) recommande également l'arrêt des ADO avant la grossesse et l'initiation d'une insulinothérapie. L'utilisation d'ADO pendant la grossesse doit être limitée et individualisée jusqu'à ce que des données sur l'innocuité et l'efficacité de ces médicaments soient disponibles. Pour les femmes diabétiques de type 2 chez qui l'insulinothérapie n'est pas envisageable (refus de la patiente, incapacité de la patiente à s'administrer l'insuline en toute sécurité, manque de moyens financiers), la metformine (et plus rarement le glibenclamide) constitue un choix raisonnable à discuter avec la patiente.

Dans son dernier guide de pratique clinique sur la prise en charge du diabète de type 2, le *Royal Australian College of General Practitioners* souligne que si la metformine est utilisée à l'échelle internationale comme un traitement hypoglycémiant de première ligne chez les femmes atteintes de DG, elle n'a pas été approuvée dans cette indication en Australie et que par conséquent la prise en charge du DG repose sur le respect des règles hygiéno-diététiques et l'insulinothérapie (28). La poursuite ou l'initiation d'un traitement par metformine chez une patiente atteinte de DPG ne doit être envisagée qu'après information complète de la patiente et sous la supervision d'un spécialiste.

2.3. Recommandations françaises

Selon les recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) sur le DG datant de 2010, l'utilisation d'ADO n'est pas recommandée au cours de la grossesse (29).

D'après le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), selon l'avis des spécialistes qui prennent en charge la patiente, la metformine peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse (30) et le glibenclamide à partir du deuxième trimestre (31).

A ce jour, il n'existe donc pas de consensus international sur l'utilisation des ADO au cours de la grossesse. Malgré les réserves qui existent sur l'utilisation de la metformine pendant la grossesse, cet ADO est dans certains pays envisagé et utilisé comme une alternative à l'insulinothérapie.

3. Etudes pharmaco-épidémiologiques chez la femme enceinte

Pour des raisons éthiques, les femmes enceintes sont presque systématiquement exclues des essais cliniques. L'innocuité d'un médicament au cours de la grossesse demeure donc souvent inconnue au moment de sa mise sur le marché (32). Les informations nécessaires à l'établissement du profil de sécurité des médicaments au cours de la grossesse ne sont recueillies qu'après commercialisation, suite à l'utilisation intentionnelle ou non du médicament par les femmes enceintes (traitement nécessaire ou grossesse non planifiée). En Europe, la plupart des projets de recherche sur la tératogénicité des médicaments sont menés à partir de registres de femmes enceintes ou de bases de données créées par des centres d'information sur le médicament (33). La taille limitée de ces cohortes ne permet cependant pas toujours d'avoir une puissance suffisante pour étudier des événements de faible prévalence. Avec les progrès de la technologie informatique, la recherche pharmaco-épidémiologique exploitant les bases de données médico-administratives (BDMA) est de plus

en plus utilisée depuis la dernière décennie pour réaliser des études de phase IV. Cette approche est particulièrement adaptée à l'étude de la sécurité des médicaments pendant la grossesse puisqu'elle couvre de larges populations, et permet ainsi d'identifier des risques de faible prévalence. En France, la création du Système national des données de santé (SNDS) a permis de regrouper et de mettre à disposition l'ensemble des BDMA collectées par des organismes publics, afin de constituer une référence pour la recherche épidémiologique en Santé. Cette base unique en Europe permet de retracer le parcours de soins de la quasi-totalité de la population française à partir de données individualisées et enregistrées selon des codifications standardisées (34). Elle constitue une avancée considérable pour analyser l'état de santé de la population (35–37), et l'exploitation de ses données présente un réel potentiel pour évaluer l'utilisation, l'efficacité et la sécurité des médicaments chez les femmes enceintes (38–42).

4. Le SNDS : Système national de données de santé

Ce chapitre est destiné à fournir au lecteur un aperçu succinct de l'organisation du SNDS et des entrepôts de données exploitées au cours de ce travail.

4.1. Contexte réglementaire

Créé en 2017 dans le cadre de la loi de modernisation de notre système de santé (43), le SNDS a pour vocation de centraliser les données des principales BDMA (44). Il permet d'ores et déjà de relier les données du Système national d'information inter régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et les données du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC), et intégrera prochainement les données relatives au handicap et un échantillon représentatif des données de remboursement des organismes d'Assurance Maladie complémentaires.

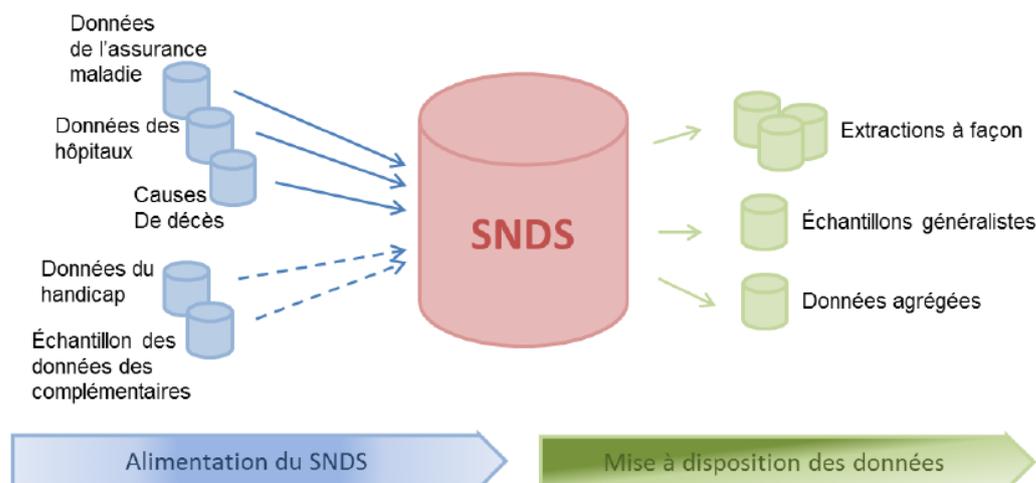


Figure 1. Les composantes du Système national des données de santé (source : Institut national des données de santé)

Le SNDS ne comporte aucune donnée relative aux patients qui soit directement identifiante : une fonction de pseudonymisation est appliquée à chaque champ identifiant le patient, rendant impossible le lien entre la nouvelle valeur, appelée pseudonyme, et la valeur réelle du champ. Bien qu'elle soit irréversible, cette pseudonymisation n'est pas suffisante pour assurer l'anonymat des personnes, car la combinaison de plusieurs variables dites « sensibles » peut aboutir à la ré-identification d'un individu. Afin de protéger les libertés et droits fondamentaux des personnes, l'accès aux données comportant un risque de ré-identification est strictement encadré, et un système de sécurité a été développé pour assurer une protection contre l'identification indirecte des personnes (habilitation, profil, portail sécurisé...).

La loi prévoit la possibilité de demander un accès à une extraction de données du SNDS pour des projets de recherche, des études et des évaluations présentant un caractère d'intérêt public dans le domaine de la santé (43). Après obtention d'un avis favorable du Comité d'expertise pour les recherches, les études et des évaluations dans la domaine de la santé

(CEREES), puis d'une autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), un échantillon de données ciblé est extrait et mis à disposition pour une durée déterminée, sur un environnement sécurisé, avec des accès limités aux personnes habilitées. L'export de ces données ne peut se faire que sur la base d'une convention de mise à disposition préalablement conclue entre la Caisse nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) et le responsable de traitement. Le projet présenté dans cette thèse a ainsi fait l'objet d'une demande d'accès aux données du SNDS auprès de l'Institut national des données de santé (INDS) en décembre 2018 (n° de dossier TPS 264470), pour obtenir un avis favorable du CEREES le 17 janvier 2019. L'autorisation de la CNIL a été obtenue le 5 mars 2019 (demande d'autorisation n°919028). La convention de mise à disposition des données a été signée le 29 mai 2019, pour une mise à disposition effective des données en juillet 2019. En raison d'anomalies et d'erreurs dans les données mises à disposition, il a été nécessaire de demander des corrections de l'extraction à trois reprises (2^{ème} extraction obtenue en mars 2020, 3^{ème} en juillet 2020 et 4^{ème} en août 2020).

4.2. Le SNIIRAM : Système national d'information inter régimes de l'Assurance Maladie

Le SNIIRAM est un entrepôt de données pseudonymisées regroupant les informations issues des remboursements effectués par l'ensemble des régimes de l'Assurance Maladie pour les soins du secteur libéral. L'une de ses principales finalités est de contribuer à une meilleure gestion des politiques de santé, notamment par l'identification des parcours de soins des patients, par le suivi et l'évaluation de l'état de santé des patients et leurs conséquences sur la consommation de soins, par l'analyse de la couverture sociale des patients et enfin par la surveillance de la consommation de soins en fonction de différents indicateurs de santé publique ou de risque (45). Il contient des informations détaillées sur les soins remboursés comme leur nature (consultations, actes biologiques ou techniques, médicaments ou

dispositifs médicaux délivrés), leur date d'exécution, ou encore les dépenses qui y sont liées. Les résultats des actes biologiques et médicaux, ainsi que les diagnostics posés lors des consultations ne sont en revanche pas renseignés. Il contient également des informations relatives aux bénéficiaires dont l'âge, le sexe, le lieu de résidence, la notion de bénéficiaire d'une complémentaire santé solidaire (couverture maladie universelle complémentaire [CMU-C] ou aide à l'acquisition d'une complémentaire santé [ACS]) et la notion de prise en charge pour une affection de longue durée (ALD). Les données du SNIIRAM sont organisées et restituées par la CNAM sous formes de magasins de données ayant différents niveaux d'agrégation (données agrégées ou individuelles). Le Datamart de consommation inter-régime (DCIR) est la base de données individuelles la plus exhaustive. Il contient les données du régime général, de la mutualité sociale agricole, du régime social des indépendants et de quelques régimes spéciaux. Depuis 2005, les données du DCIR sont chaînables aux données hospitalières du PMSI.

4.3. Le PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

L'objectif principal du PMSI est de produire des informations sur l'activité médicale des établissements hospitaliers à des fins d'allocation budgétaire (tarification à l'activité). Dans ce cadre, tout séjour hospitalier dans un établissement de santé, public ou privé, fait l'objet d'un recueil systématique et standardisé d'informations médicales et administratives. Le PMSI contient ainsi des données administratives relatives au séjour (identification de l'établissement, durée de séjour, mode d'entrée et de sortie) et au patient (sexe, âge, code géographique de résidence), et des informations médicales (diagnostic principal, ensemble des diagnostics reliés et associés, actes médicaux réalisés) codées de façon standardisée. Les diagnostics sont codés selon la 10^{ème} révision de la Classification internationale des maladies (CIM-10), tandis que les actes médicaux sont codés selon la Classification communes des actes médicaux (CCAM). Le PMSI est segmenté selon les quatre champs de l'activité

hospitalière : médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (MCO), soins de suite et de réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD) et psychiatrie (PSY).

Depuis 2001, il est possible de chaîner les différentes hospitalisations d'un même patient grâce à un numéro anonyme (46). Un numéro de chaînage mère-enfant permettant de relier les données d'une mère et de son enfant a également été introduit depuis 2011 pour les accouchements ayant eu lieu dans un établissement public et depuis 2012 pour l'ensemble des accouchements. Le taux de chaînage mère-enfant pour l'ensemble des accouchements était de 94% en 2014 (38).

4.4. Cartographie des pathologies

Depuis 2012, la CNAM met à disposition une « cartographie des pathologies ». Cette cartographie consiste à identifier annuellement les patients pris en charge pour des pathologies chroniques ou des événements de santé fréquents ou graves ou coûteux, parmi les bénéficiaires du régime général (sections locales mutualistes [SLM] comprises) consommant des soins, soit environ 57 millions d'assurés. Cette base est construite à partir des données du SNDS, grâce à des algorithmes tenant compte principalement des codes ALD, des codes d'hospitalisation et des médicaments délivrés. Au total, 56 pathologies ou groupes de pathologies (dont le diabète) ont été créés. La cartographie contient également des informations sociodémographiques individuelles (sexe, âge, date de naissance) ainsi que des informations liées aux droits (CMU-C, ACS) et à l'environnement (département de résidence, indice de déprivation) des bénéficiaires. La version la plus récente de la cartographie (version G6) couvre les années 2012 à 2017, toutefois les algorithmes de repérage d'une pathologie pour une année n peuvent utiliser des données sur une période antérieure à l'année n allant jusqu'à 5 ans (années n à $n-4$).

4.5. Identifiants disponibles et suivi des bénéficiaires

Chaque assuré social se voit attribuer dès sa naissance un numéro d'inscription au répertoire (NIR) par l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). Cet identifiant individuel unique, plus communément appelé numéro de sécurité sociale, est utilisé dans les différentes BDMA nationales. Afin de protéger l'identité des patients et garantir la confidentialité des données, cet identifiant est irréversiblement pseudonymisé par un procédé cryptographique appelé FOIN (fonction d'occultation de l'identifiant nominatif).

Dans l'ensemble des bases du SNDS, chaque bénéficiaire est identifiable par un numéro crypté, appelé pseudo-NIR. Le pseudo-NIR est construit à partir de trois éléments : le NIR de l'assuré ouvrreur de droit, la date de naissance du bénéficiaire et le code sexe du bénéficiaire. Alors que l'un des enjeux du SNDS est le chaînage des différentes prestations liées à un même bénéficiaire, l'utilisation du pseudo-NIR pose deux difficultés. La première est qu'au cours de sa vie, un bénéficiaire aura autant de pseudo-NIR qu'il aura d'ouvreur de droit différents. Cette situation concerne notamment les enfants qui peuvent être assurés par leurs deux parents, puis qui deviennent eux-mêmes propres assurés à l'âge adulte. La deuxième est que des jumeaux de même sexe rattachés au même assuré ouvrreur de droit auront par définition le même pseudo-NIR. Pour répondre à ces difficultés, une deuxième variable identifiante, correspondant au NIR pseudonymisé de chaque bénéficiaire, a été mise à disposition dans le SNDS. Ce deuxième identifiant, véritablement unique pour un individu durant toute sa vie, permet de joindre entre eux les différents pseudo-NIR d'un même individu à partir de 2010. Il est disponible pour les grands régimes de l'Assurance Maladie que sont le régime général, le régime social des indépendants, et la mutualité sociale agricole, mais il n'est quasiment pas renseigné pour les SLM (47).

OBJECTIF DU TRAVAIL DE THESE

Ce travail de thèse s'inscrit dans un projet de recherche pharmaco-épidémiologique visant à exploiter les données du SNDS pour évaluer la sécurité d'utilisation de la metformine chez la femme enceinte. Le SNDS offre la possibilité de créer des cohortes spécifiques et de large ampleur, qui pourraient permettre de surmonter les deux principales limites présentes dans les études observationnelles conduites sur ce sujet, à savoir le manque de puissance et le biais d'indication. Parmi les différentes questions auxquelles ce projet de recherche est destiné à répondre, cette thèse se limite à la réalisation d'une étude de faisabilité évaluant le risque malformatif associé à l'utilisation de la metformine en début de grossesse.

PRÉSENTATION DE L'ARTICLE : Résumé

SAFETY OF METFORMIN EXPOSURE DURING THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY: AN
OBSERVATIONAL COHORT STUDY IN THE FRENCH NATIONWIDE HEALTHCARE DATA SYSTEM

Objective: This study aims to evaluate the risk for birth defects associated with first-trimester exposure to metformin.

Methods: A cohort of women with a pregnancy starting in 2016 was created using data from the French nationwide healthcare data system. The risk of birth defects among pregnant women exposed to metformin during the first trimester for pregestational diabetes was compared to the risk among: 1) women with pregestational diabetes treated with insulin alone during the first trimester, and 2) non-diabetic women not exposed to any antidiabetic drug during pregnancy.

Results: The risk of birth defects was 6.7% (27/405) in pregnancies exposed to metformin, 10.6% (145/1376) in those exposed to insulin and 6.2% (29 243/473 021) in the group of women with no diabetes. Compared to the diabetic reference group treated exclusively with insulin, the adjusted relative risk (aRR) of birth defects overall and cardiac birth defects associated with metformin exposure were 0.64 (95%CI, 0.42-0.96) and 0.43 (95%CI, 0.20-0.98) respectively. Relative to the non-diabetic reference group, the aRR of birth defects overall and cardiac birth defects were 1.07 (95%CI, 0.74-1.54) and 1.49 (95%CI, 0.71-3.11) respectively.

Conclusion: Evidence from this large study suggests that metformin does not increase the risk of birth defects in children of women treated with metformin in early pregnancy for pregestational diabetes and that the underlying disease appears to play an important role in the occurrence of birth defects.

Keywords: metformin, pregnancy, diabetes, pharmacoepidemiology, teratogen

1. Introduction

Metformin is an oral hypoglycemic agent that has successfully been used since the 1950s, as first line pharmacotherapy to treat type 2 diabetes (48). This biguanide decreases blood glucose concentration through various mechanisms: it reduces hepatic glucose production, enhances insulin sensitivity in hepatic and peripheral tissues, and increases absorption of peripheral glucose (49). Although the use of metformin during pregnancy has not been formally approved, it is sometimes used as an alternative to insulin therapy in the treatment of gestational diabetes mellitus in several countries (18,23,50). Like insulin, metformin has been shown to prevent adverse maternal and neonatal outcomes associated with hyperglycemia (51). However, metformin crosses the placental barrier (52) and evidence regarding the safety of its use in early pregnancy is still limited (17).

The increasing maternal age at conception (2) and the increasing prevalence of type 2 diabetes in youth (3,4), result in an ever-rising number of pregestational diabetes (pre-GDM) cases, defined as diabetes existing prior to pregnancy. Consequently, a growing number of women may be exposed to metformin during pregnancy (14).

Recently, a European multicenter, prospective, observational cohort study based on women who contacted teratogen information services, found an increased risk of major birth defects (BD) and pregnancy losses in women exposed to metformin during the first trimester compared to the unexposed women (5.1% vs. 2.1% and 20.8% vs. 10.8% respectively) (53). However, after stratification by indication, the risk of major BD only remained higher for women taking metformin for pre-GDM, suggesting a significant confounding role of underlying diabetes. This study emphasizes the importance and need to have an appropriate control group to minimize channeling bias. In order to overcome this difficulty, we aimed to conduct a similar study using data from the French nationwide healthcare data system

(*Système national des données de santé* [SNDS]), which virtually covers the whole French population (47).

The objective of the present study was to evaluate the risk of BD after exposure to metformin during the first trimester (T1) among women with pre-GDM compared to: 1) women with pre-GDM treated with insulin alone during T1, and 2) women without diabetes not treated by any diabetes medication.

2. Methods

2.1. Study design and data source

We conducted a cohort study in women who became pregnant between January 1st, 2016 and December 31st, 2016, using data from the SNDS. The SNDS is a claim database containing individual and linkable healthcare data on approximately 99% of the French population, from birth (or immigration) date to death (or emigration) date (44). It centralizes data from several national databases including the outpatient claims database (*Système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie* [SNIIRAM]), the hospital discharge summaries database (*Programme de médicalisation des systèmes d'information* [PMSI]) and the national death registry (*Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès* [CépiDC]). Thus, this database includes: (i) sociodemographic data; (ii) date and cause of long-term diseases (*affections de longue durée* [ALD]) eligible for full reimbursement; (iii) data on outpatient reimbursed medical healthcare such as dispensed medicines or medical devices, medical acts (without medical indications) and lab tests (without results); (iv) data on public and private hospitalizations including the date and length of stay, primary, linked and associated diagnoses coded according to the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) and medical procedures performed during hospital stays coded according to the common classification of medical acts (*Classification commune des actes médicaux*

[CCAM]). The SNDS also includes, for each year since 2012, a dataset called medical cartography (i.e. *cartographie des pathologies*) of the beneficiaries affiliated to the general health insurance scheme, according to some pathologies, conditions, or medication use.

This study was authorized through two French legal Ethic Committees: Expertise Committee for Research, Studies and Evaluations in the field of Health (CEREES Dossier TPS 264470, approval on January 17th, 2019) and the National Commission for Data Protection and Liberties (CNIL authorization No. 1026158, approval on March 5th, 2019).

2.2. Population source

The population source consisted of all women of childbearing age (12 to 55 years) who started a pregnancy in France between January 1st, 2016 and December 31st, 2016. All pregnancy outcomes were considered, except for those that could not be identified like anonymized abortions, illegal abortions (regarded as very marginal in France) or early abortions without need of medical attention. Pregnancies were identified and dated using an algorithm similar to those developed by the French national health insurance (*Caisse nationale de l'Assurance Maladie* [CNAM]) and Bordeaux's DRUGS-SAFE platform (54,55). The date of conception was estimated from the date of pregnancy outcome using the gestational age provided in the databases. Week of gestation was defined from the time of conception. Pregnancy was conventionally divided into three trimesters: first trimester running from the conception date to gestational week (GW) 13⁺⁰; second trimester from GW 13⁺¹ to GW 26⁺⁰ and third trimester from GW 26⁺¹ onwards. As some women may have had multiple pregnancies during the study period, we considered pregnancy as the unit of analysis. Thus, a single woman could appear several times in the source population for distinct pregnancies, as long as she met the eligibility criteria.

2.3. Study population

The study population consisted of an exposed group and two reference groups. Common eligibility criteria were: all women had to be (i) simultaneously in the medical cartographies of the year preceding the conception, the year of conception and the year of end of pregnancy (if different) in order to identify the maternal diabetes status, and (ii) protected by the general health insurance scheme to ensure complete availability of data throughout the study period. Regardless of the group, women were excluded if they (i) had a recent history of cancer according to the medical cartography of the year of conception, or (ii) were exposed to any of the following known major teratogens: retinoids, mycophenolate, thalidomide, valproic acid, danazol, during pregnancy or within the previous three months, or (iii) were exposed to an angiotensin-II receptor blockers or an angiotensin-converting enzyme inhibitors during the second or third trimester of pregnancy. Profiles corresponding to possible twin mothers were excluded because of the risk of mixing up their data. Also, multiple pregnancies were excluded because they are independently associated with an increased risk of adverse pregnancy outcomes (56,57).

The exposed group, named “T1-metformin-exposed group”, included all pregnant women with pre-GDM already treated before pregnancy (i.e. women identified as diabetic in both medical cartographies of the year of conception and the previous year, who received at least one reimbursement for an antidiabetic drug within 210 days prior to the estimated conception date for drug packages sized for a 30 day treatment or within 270 days in case of reimbursement for drug packages sized for a 90 day treatment), exposed to metformin during the first trimester (i.e. between GW 2⁺¹ and 13⁺⁰), but not exposed to any other non-insulin glucose-lowering drugs (NIGLDs) during pregnancy (including sulfonylureas, alpha-glucosidase inhibitors, thiazolidinediones, dipeptidylpeptidase-4 inhibitors, glinides and glucagon-like peptide-1 analogues).

The first control group, named “T1-insulin-exposed” group, included all pregnant women with pre-GDM already treated before pregnancy but exposed to insulin alone during the first trimester and not exposed to any NIGLDs at any time during pregnancy.

The second control group, named “non-diabetic group”, included all women without diabetes (i.e. not diabetic according to both medical cartographies of the year of conception and the previous year), not treated by any diabetes medication, neither during pregnancy nor in the six months prior to conception.

2.4. Exposure

Drug exposure was defined from out-of-hospital drug reimbursements, which are coded in the SNIIRAM from the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system. Metformin exposure was defined as ATC-code A10BA02 (monotherapy). Insulin exposure was defined as ATC-code A10A. All ATC-codes used for the identification of other antidiabetic drugs are listed in Annex 7. The SNDS database does not directly provide treatment durations, but in France treatments are only issued for either 30 days or 90 days. Consequently, we considered that a woman was exposed to a given drug for a period of 30 days or 90 days from its date of dispensation. Gestational timing of exposure is critical to assess drug-induced teratogenicity because the organogenesis happens during T1. Thus, given that metformin treatments are only issued for 30 days, a woman was considered as exposed to metformin during T1 if she received at least one reimbursement of metformin either in the two weeks prior to conception or during T1. T1-insulin-exposure was as defined in the same manner.

2.5. Metformin discontinuation

Discontinued use of metformin before pregnancy was defined as at least one reimbursement in the 12-month period preceding the estimated date of conception with no ongoing treatment at conception. Discontinued use of metformin during pregnancy was defined as an absence of treatment renewal within 45 days prior to the end of the pregnancy. To estimate the trimester in which the treatment was discontinued, we considered it as stopped 45 day after the last reimbursement.

2.6. Outcomes

The outcome of interest was the risk of BD which was defined on the basis of inpatient diagnosis codes in the infant record within the first three months following the date of birth. Thus BD could only be searched for pregnancies resulting in births (live births, stillbirths, and therapeutic abortions after GW 20⁺⁰) with possible linkage between maternal and neonatal data. BD were subcategorized into major and minor anomalies according to the European surveillance of congenital anomalies guidelines (EUROCAT Guide 1.4) (58). We also defined 10 subgroups of BD, including nervous system, ear, eye, face and neck, cardiovascular, respiratory, orofacial clefts, digestive, genital, urinary, musculoskeletal, and other defects. All codes used for the identification and classification of BD are listed in Annex 9.

2.7. Covariates

A broad range of covariates were extracted such as: maternal age, presence of one or more comorbidities other than diabetes (among those identified in the medical cartography), use of antihypertensive medication, periconceptional use of folic acid, subscription to the complementary universal health insurance (*couverture maladie universelle complémentaire* [CMU-C], free complementary health insurance for low income individuals) or to the complementary health insurance acquisition aid system (*aide à l'acquisition d'une complémentaire santé* [ACS], financial aid for purchasing a complementary health insurance

cover), size of the urban unit of residence and ≥ 1 hospitalization in the six months prior to conception. To take account of confounding by pre-GDM, a set of proxy variables was identified to estimate the severity of the diabetes including: the number of pharmacological class of antidiabetic drugs used (≥ 2), ≥ 1 hospitalization with ICD-10 code for diabetes complications in the six months prior to conception and the diabetes ALD status. These covariates were measured before pregnancy to avoid any pregnancy-induced bias. All variables and codes used for the identification of the above-mentioned covariates are provided in Annexes 2, 3, 4, 7, 8 and 10.

2.8. Statistical analysis

Baseline characteristics of pregnant women and pregnancy outcomes were described according to the exposure status. Categorical data were expressed as frequencies and percentages, and continuous data presented using means \pm standard deviations or medians with interquartile ranges (IQR).

We calculated crude relative risks (cRRs) for all BD, major BD, minor BD and cardiovascular BD with their 95% confidence intervals (95%CI) for the T1-metformin-exposed group *vs.* each reference groups. Adjusted relative risks (aRRs) were estimated using generalized linear models (Proc GenMod - modified Poisson regression model with log link function). For the adjusted analysis, we accounted for all above-mentioned covariates (excluding those identified to capture diabetes severity for the analysis *vs.* non-diabetic women). Subjects with partially missing data were excluded for a full case analysis.

All analyses were performed using SAS enterprise Guide, version 7.15 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

3. Results

3.1. Cohort size, exposure and maternal characteristics

The cohort included 684 245 pregnancies (673 548 women), including 2,419 with treated pre-GDM and 681,826 with no history of diabetes and no exposure to any antidiabetic drug (Figure 2). Of those with pre-GDM, 535 were T1-metformin-exposed pregnancies and 1,884 were T1-insulin-exposed pregnancies. Mother-infant linkage was obtained for 502 971 (95.45%) of the deliveries (respectively 96%, 88% and 84% for live births, stillbirths and therapeutic abortions after GW 20+0). Of all births successfully linked to a pregnancy, 28 234 (5.6%) live births were excluded because they had no health care consumption, in the PMSI or in the SNIIRAM, within their first three months of life. Thus, after linkage, our study population included 474 802 pregnancies, including 405 T1-metformin-exposed pregnancies, 1376 T1-insulin-exposed pregnancies and 473 021 pregnancies of non-diabetic women.

Among the 812 women already treated with metformin before pregnancy, 279 (34.36%), 410 (50.49%), 37 (4.56%) and 6 (0.74%) respectively stopped metformin before pregnancy, during the first, the second and the third trimester. 75 women started metformin during pregnancy.

Baseline maternal characteristics are summarized in Table 1. Women affected by pre-GDM had more comorbidities (other than diabetes) than non-diabetic women (respectively 18.9% and 21.0% for T1-metformin-exposed women and T1-insulin-exposed women vs. 7.2% for non-diabetic women). T1-metformin-exposed women were older, more frequently obese and more frequently treated by antihypertensive drugs than women treated with insulin alone and non-diabetic women. Periconceptional folic acid supplementation appeared to be more frequent in women with pre-GDM. A higher proportion of T1-metformin-exposed women benefits from CMU-C or ACS compared to T1-insulin-exposed women and to non-diabetic women. T1-metformin-exposed women were less frequently hospitalized in the 6 months

prior to conception (13.8%) than T1-insulin-exposed women (18.6%), but more often than non-diabetic women (5.5%).

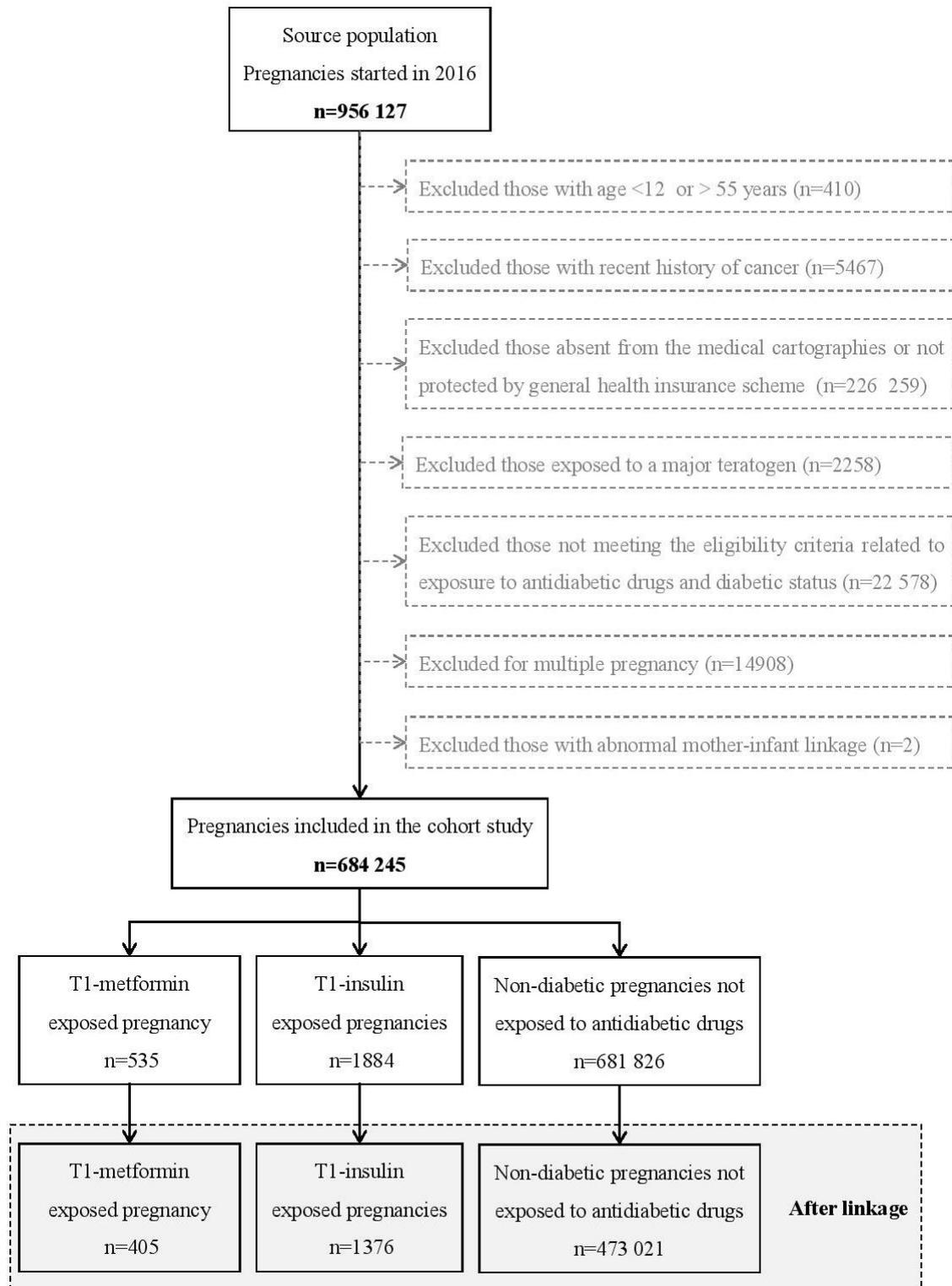


Figure 2. Study flow diagram

Table 1. Baseline maternal characteristics

	Metformin (+/- insulin) (n = 535)		Reference groups			
			Insulin (alone) (n = 1884)		No diabetes and no diabetes medications (n = 681826)	
Maternal age (years), n (%)						
< 25	24	(4.49)	370	(19.64)	151981	(22.29)
[25-35]	332	(62.06)	1230	(65.29)	445922	(65.40)
> 35	179	(33.46)	284	(15.07)	83923	(12.31)
≥ 1 comorbidity (except diabetes), n (%)	101	(18.88)	395	(20.97)	49030	(7.19)
Obesity, n (%)	44	(8.22)	93	(4.94)	1529	(0.22)
Antihypertensive medication use in the year prior to conception, n (%)	99	(18.50)	202	(10.72)	19159	(2.81)
≥ 1 hospitalization in the 6 months prior to conception, n (%)	74	(13.83)	350	(18.58)	37431	(5.49)
≥ 1 hospitalization with diabetes complication in the 6 months prior to conception, n (%)	9	(1.68)	172	(9.13)	6	(0.00)
Diabetes ALD, n (%)	295	(55.14)	1238	(65.71)	17	(0.00)
Use of >2 antidiabetic pharmacological classes in the 6 months prior to conception, n (%)	22	(4.11)	55	(2.92)	5	(0.00)
Periconceptional use of folic acid, n (%)	293	(54.77)	1055	(56.00)	248175	(36.40)
Subscription to CUM-C or ACS in the year of conception, n (%)	193	(36.07)	511	(27.12)	165757	(24.31)
Size of the urban unit, of residence, n (%)						
Major cities	297	(55.51)	887	(47.18)	320726	(47.43)
Middle-size cities	170	(31.78)	652	(34.61)	235644	(34.56)
Rural communes and COM	68	(12.71)	341	(18.14)	119860	(17.72)
Missing	0	(0.00)	4	(0.21)	5596	(0.82)

Abbreviations: ALD, long-term disease (*affection de longue durée*); ACS, complementary healthcare aid; COM, Overseas communities; CUM-C, complementary universal health insurance; HbA1c, glycated haemoglobin; SD, standard deviation

3.2. Birth defect and pregnancy outcomes

Proportions of offspring with birth defects are presented in Table 2. The risk of major BD and cardiovascular defects were similar between T1-metformin-exposed women and non-diabetic women (cRR, 1.29; 95%CI, 0.80-2.09 and cRR, 1.78; 95%CI, 0.85-3.71 respectively) and lower when compared to the T1-insulin-exposed women (0.51; 95%CI, 0.31-0.86 and 0.40; 95%CI, 0.19-0.88 respectively) (Annex 11). As shown in Figure 3, similar magnitudes of associations on the risks of BD were observed after adjustment for potential confounder (for T1-metformin-exposed women vs. non-diabetic women, aRR for major BD was 1.21 [95%CI, 0.75-1.95] and aRR for cardiovascular BD was 1.49 [95%CI, 0.71-3.11]; for T1-metformin-exposed women vs. T1-insulin-exposed women aRR for major BD was 0.49 [95%CI, 0.29-0.83], and aRR for cardiovascular BD was 0.4 [95%CI, 0.20-0.98]). An overview of all calculated RRs with the respective 95%CI is given in Annex 11.

Details on pregnancy outcomes are shown in Table 3 and Table 4. Spontaneous abortions occurred more frequently in women affected by pre-GDM whereas early terminations of pregnancy before GW 12⁺⁰, in particular drug-induced abortion (data not shown), were less frequent among those women compared to non-diabetes women. Rate of delivery by cesarean section and preterm infant were higher for women with pre-GDM compared to non-diabetes women.

Table 2. Prevalence of birth defects among live births, stillbirths and therapeutic abortion after GW 20⁺

	Reference groups					
	Metformin (+/- insulin) (n =405)		Insulin (only) (n = 1376)		No diabetes and no diabetes medications (n = 473021)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
All birth defects	27	(6.67)	145	(10.54)	29243	(6.18)
Major birth defects	16	(3.95)	106	(7.70)	14482	(3.06)
Minor birth defects	18	(4.44)	53	(3.85)	17054	(3.61)
Birth defects by system						
Nervous system	1	(0.25)	3	(0.22)	1094	(0.23)
Eye, ear, face and neck	1	(0.25)	5	(0.36)	879	(0.19)
Cardiovascular	7	(1.73)	59	(4.29)	4589	(0.97)
Respiratory	0	(0.00)	6	(0.44)	744	(0.16)
Orofacial clefts	1	(0.25)	2	(0.15)	567	(0.12)
Digestive	5	(1.23)	19	(1.38)	6828	(1.44)
Genital	2	(0.49)	12	(0.87)	2548	(0.54)
Urinary	2	(0.49)	8	(0.58)	2533	(0.54)
Musculoskeletal	10	(2.47)	37	(2.69)	10121	(2.14)
Other	1	(0.25)	6	(0.44)	2466	(0.52)

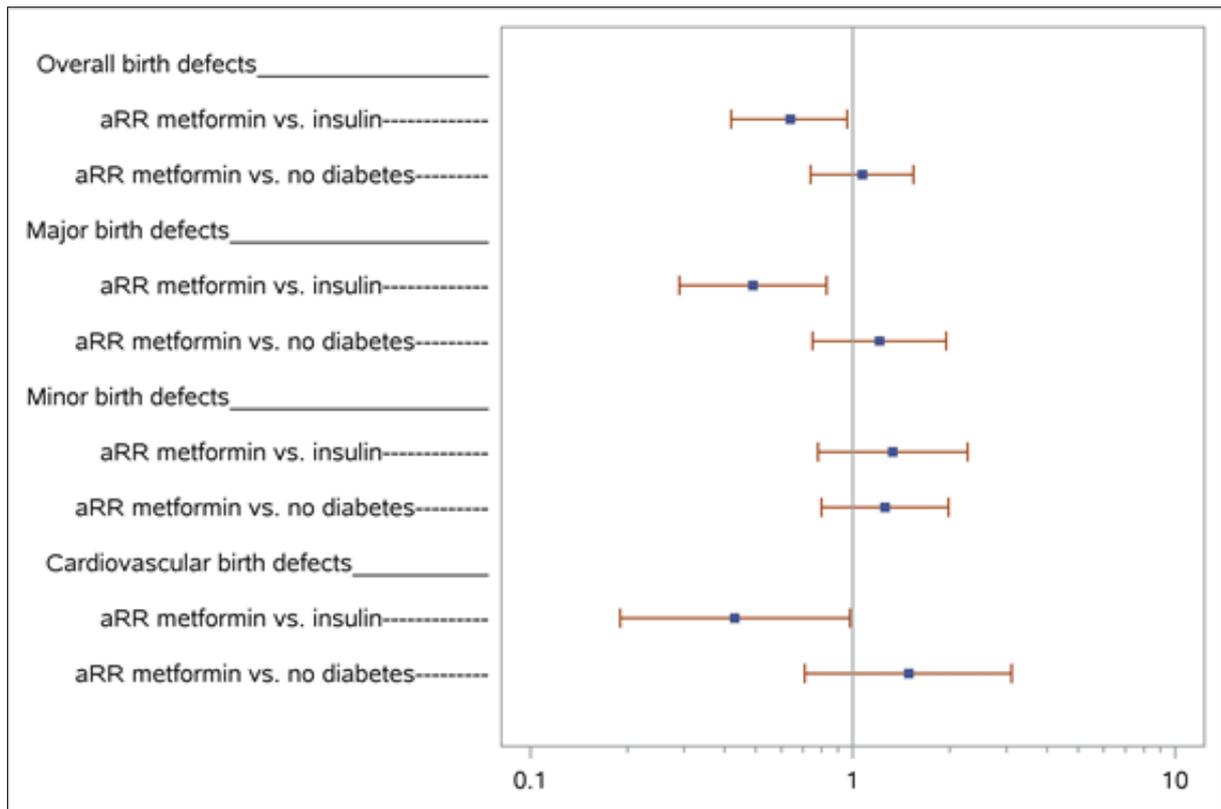


Figure 3. Adjusted relative risks of birth defects among live births, stillbirths and therapeutic abortion after GW 20⁺⁰

aRR are adjusted for maternal age (≤ 24 ; 25–35, ≥ 36), comorbidities other than diabetes (yes/no), obesity (yes/no), use of antihypertensive medication (yes/no), ≥ 1 hospitalization in the 6 months prior to conception (yes/no), periconceptional use of folic acid (yes/no), subscription to CUM-C or ACS in the year of conception (yes/no), and size of the urban unit of residence (major cities; middle-size cities; rural communes and COM).

RR for metformin vs. insulin are, in addition, adjusted for diabetes ALD status (yes/no), use of >2 antidiabetic pharmacological classes (yes/no) and diabetes complication (yes/no).

Those with missing data on these covariates were excluded from the calculation of RRs.

Table 3. Pregnancy outcomes distribution

	Metformin (+/- insulin) (n = 535)		Reference groups			
			Insulin (only) (n = 1884)		No diabetes and no diabetes medications (n = 682052)	
Type of pregnancy outcome	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Live births	454	(84.86)	1504	(79.83)	520399	(76.34)
Stillbirths	2	(0.37)	25	(1.33)	2522	(0.37)
Therapeutic abortions after GW 20 ⁺⁰	1	(0.19)	16	(0.85)	1999	(0.29)
Therapeutic abortions between GW 12 ⁺¹ and 19 ⁺⁶	2	(0.37)	17	(0.90)	3033	(0.44)
Terminations of pregnancy before GW 12 ⁺⁰	54	(10.09)	262	(13.91)	140366	(20.59)
Spontaneous abortions	10	(1.87)	34	(1.80)	6542	(0.96)
Others*	12	(2.24)	26	(1.38)	6965	(1.02)

* Ectopic pregnancy, hydatidiform mole or other abnormal products of conception.

Abbreviation: GW, gestational week since conception

Table 4. Characteristics of live birth deliveries

	Metformin (+/- insulin) (n = 454)		Reference groups			
			Insulin (only) (n = 1504)		No diabetes and no diabetes medications (n = 520399)	
Gestational age at delivery (GW), median (IQR)	36	(35-37)	36	(35-36)	37	(36-38)
Preterm (<35 GW), n (%)	61	(13.44)	372	(24.73)	28393	(5.46)
Delivery mode, n (%)						
Vaginal uncomplicated	210	(46.26)	499	(33.18)	362556	(69.67)
Assisted delivery	34	(7.49)	175	(11.64)	57313	(11.01)
Cesarean section	209	(46.04)	828	(55.05)	98166	(18.86)
Missing	1	(0.22)	2	(0.13)	2364	(0.45)

Abbreviations: GW, gestational week since conception; IQR, interquartile range

4. Discussion

According to our results, metformin has no teratogenic effect since T1-exposed-women have no increased risk of BD compared to non-diabetic women. Similar trends were found for the risk of overall BD, major BD and cardiovascular BD. Unsurprisingly, risk factors of BD like obesity (59) or hypertension medication use (60,61) were more frequent in T1-metformin-exposed women, who are usually women treated for type 2 diabetes. Despite this, their offspring have a lower risk of major BD than those of T1-insulin-exposed women. However, the fact that more T1-insulin-exposed women have been hospitalized with diabetes complications suggests that they have more severe diabetes

Ours findings are in line with the literature. Both meta-analyses that assessed the risk of congenital anomaly associated with T1-metformin-exposure in humans concluded that there is currently no evidence of any major teratogenic effect (16,17). These meta-analyses were however based on very small samples from studies that were not specifically designed to evaluate the risk of BD; therefore, a significant teratogenic effect could not be excluded. Besides, because most of the studies conducted on the safety of metformin use in early pregnancy involved women affected with polycystic ovary syndrome (PCOS), the number of women treated for pre-GDM was not sufficient to perform a meta-analysis among diabetic women. Only few studies intended to assess the risk of specific BD associated with T1-metformin exposure. A recent observational cohort study, based on 392 pregnant women exposed to metformin, found an elevated risk of cardiac defects associated with T1-metformin-exposure (53). However, their reference group consisted only in women not exposed to antidiabetic drug and as in our study, this association was not statistically significant (odds ratio [OR], 1.53; 95%CI, 0.43–5.72). Beside, this risk was especially high for diabetic women (OR, 2.40; 95%CI 0.72–8.41 for diabetic women *vs.* OR, 1.50; 95%CI, 0.31–6.20 for women affected by PCOS), suggesting a confounding role of diabetes.

A recent published case-control study found a signal for pulmonary valve atresia (OR, 3.54; 95%CI, 1.05–12.00) (62). However, according to the authors, this signal could be a chance finding because of the many comparisons made, or might suggest some residual confounding by indication since pulmonary valve atresia has previously been associated with poorly controlled maternal diabetes (63,64). A second case-control study found modestly increased risks for anorectal defects (OR, 3.2; 95%CI, 1.1–8.9), oral cleft (OR, 2.3; 95%CI, 1.2–4.6) and limb defects (OR, 2.9; 95%CI, 1.1–7.7) in offspring of women exposed to metformin for diabetes (65). Nevertheless, these risks have not been attributed to a teratogenic effect of metformin since they were even higher in offspring exposed only to insulin, and that other studies showed that diabetes increases the risk for those BD (64,66).

As observed in previous studies, a large proportion of patients discontinued metformin before or during T1 (15,19,53). It probably reflects concern regarding the safety of metformin use during pregnancy and supports the fact that more evidence is needed to reassure both women and prescribers. Although insulin is considered safe for use in pregnancy, its use is more challenging for patients and could lead to compliance issues. While in women suffering from insulin resistance in particular, metformin used in combination with insulin could lead to reduction of maternal insulin doses needed for good glycemic control, leading to better compliance and reduced maternal weight gain. A clinical trial is currently underway to evaluate the benefits of using metformin in adjunction to insulin in pregnant women with type 2 diabetes (67).

Study strengths and limitations

The present study has several strengths and limitations, mostly related to the nature of the database used. Our study population was restricted to women affiliated to the general health insurance scheme (excluding local mutualist sections) to ensure complete availability of data throughout the study period (47). Still, the SNDS remains one of the world's largest continuous claims databases which allowed us to conduct one of the largest cohort studies assessing the risk

of BD associated with first-trimester use of metformin. Moreover, the SNDS gave us the opportunity to create a reference group composed of women treated for similar conditions as women exposed to metformin, in order to account for confounding by indication. Excluding women exposed to any NIGLD other than metformin also prevented potential confounding effects related to the use of drugs whose safety during pregnancy has not yet been established. Diabetes was identified using a validated algorithm able to detect pharmacologically treated diabetes with a sensitivity of 99.3% and a specificity of 99.8% (68). Its only limitation was to erroneously include women treated by metformin for PCOS.

As conventionally done in studies using claims databases, drug exposure was defined from reimbursement data. Such definition ensures that there is no risk of recall bias. However, we cannot be sure that women to whom metformin was dispensed actually took it and for how long after the reimbursement date (69).

The richness of the SNDS enabled us to account for various potential confounders including socio-economic, socio-demographic and environmental data, but this database is still limited in terms of clinical and paraclinical data. Despite the adjusted analysis made, risks of BD remained almost the same, suggesting that residual confounding by the underlying diabetes is still present, even between T1-metformin-exposed women and T1-insulin-exposed women. It is well-known that the risk of BD is closely linked to the glycemic control in women with pre-GDM (70). Consequently, it is often difficult to distinguish whether a congenital malformation is a consequence of the disease or of drug exposure. Controlling for glycated haemoglobin (HbA1c) would have been the most effective solution (71,72) but this information was not available in the SNDS.

Finally, because the SNDS is not specifically designed for the monitoring of BD, the coding quality is insufficient to identify malformations exhaustively (38,73). Thus, our results should not be interpreted in terms of absolute risks of BD. As the methodology for identifying

BD was the same for all groups, an underestimation of the incidence rates of BD should not impact RR measurements. However it could lead to loss of statistical power.

5. Conclusion

In summary, this study confirms the feasibility of using the SNDS to assess the safety of drugs in early pregnancy. Evidence from this large study suggests that pregnant women with pre-gestational diabetes and treated by metformin are not at increased risk for having a child with a birth defect then pregnant women without diabetes. The protective association observed when comparing women exposed to metformin to women exposed to insulin appears to be due to the underlying diabetes.

THÈSE SOUTENUE PAR : Amelle MOUFFAK

TITRE :

SÉCURITÉ D'UTILISATION DE LA METFORMINE AU COURS DE LA GROSSESSE : ÉTUDE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUE À PARTIR DU SYSTÈME NATIONAL DES DONNÉES DE SANTÉ

CONCLUSION :

La prise en charge du diabète associé à la grossesse est un enjeu majeur de Santé publique au vu de son incidence croissante et des conséquences qui en découlent. A ce jour, aucun antidiabétique non insulinique n'a d'autorisation de mise sur le marché chez la femme enceinte en France. L'utilisation de la metformine pendant la grossesse a malgré tout considérablement augmenté au cours de la dernière décennie à travers le monde. Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la metformine sont nombreuses et rassurantes, mais restent de qualité insuffisante pour permettre une utilisation sans risque au cours de la grossesse. Pour de nombreux cliniciens, le risque de déséquilibrer un diabète prégestationnel de type 2 en arrêtant un traitement par metformine sans substitution adéquate reste néanmoins une préoccupation majeure

Notre étude, qui est l'une des rares à avoir utilisé les données du Système national des données de santé (SNDS) pour évaluer la tératogénicité d'un médicament, apporte des preuves supplémentaires sur la sécurité d'utilisation de la metformine en début de grossesse. D'après nos observations, les enfants exposés *in utero* à la metformine ne présentent pas de risque de malformations congénitales significativement augmenté par rapport aux enfants non exposés de femmes non diabétiques. Nos résultats montrent en revanche que les enfants exposés *in utero* à la metformine ont moins de risque de malformations congénitales que les enfants de femmes diabétiques traitées uniquement par insuline. Bien que l'absence d'ajustement sur l'HbA1c limite l'interprétation de nos résultats, il est probable que la différence de risque observée entre

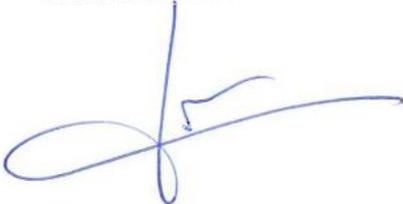
les enfants exposés *in utero* à la metformine et ceux exposés uniquement à l'insuline soit liée au diabète sous-jacent.

Malgré ses limites, cette étude confirme la pertinence d'utiliser les données de chaînage mère-enfant dans le SNDS pour étudier les risques tératogènes médicamenteux, notamment dans des populations spécifiques. Le SNDS ne cesse par ailleurs d'être amélioré, en termes d'accessibilité et d'architecture, pour faciliter la réalisation de projets de recherche en Santé publique notamment. La création fin 2019 de la Plateforme des données de santé, également appelée « *Health Data Hub* » (HDH), s'inscrit justement dans une dynamique d'enrichissement du SNDS. L'un des premiers objectifs du HDH vise à élargir les données du SNDS à un vaste ensemble d'informations cliniques (incluant les données des cohortes). Ces améliorations permettront sans doute, à terme, de pouvoir mieux appréhender et minimiser les biais de confusion liés au degré de sévérité d'une maladie comme le diabète.

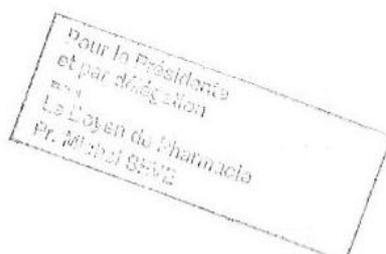
VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 8/6/16

LE DOYEN
Michel SEVE



LE DIRECTEUR DE THESE :
Dr. Sébastien CHANOINE



REFERENCES

1. Coulm B, Bonnet C, Blondel B, Vanhaesebrouck A, Vilain A, Fresson J, et al. Enquête nationale périnatale. Rapport 2016. Les naissances et les établissements, situation et évolution depuis 2010. [Internet]. INSERM, DRESS; 2017 [cité 27 sept 2018] p. 317. Disponible sur: http://www.epopé-inserm.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf
2. OECD Social Policy Division, Directorate of Employment, Labour and Social Affairs. SF2.3: Age of mothers at childbirth and age-specific fertility [Internet]. 2019 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: https://www.oecd.org/els/family/SF_2_3_Age_mothers_childbirth.pdf
3. Lévy-Marchal C, Fagot-Campagna A, Daniel M. Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant [Internet]. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire (InVS); 2007 [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=11131
4. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*. 2014;311(17):1778-86.
5. Bell R, Bailey K, Cresswell T, Hawthorne G, Critchley J, Lewis-Barned N, et al. Trends in prevalence and outcomes of pregnancy in women with pre-existing type I and type II diabetes. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2008;115(4):445-52.
6. Mackin ST, Nelson SM, Kerssens JJ, Wood R, Wild S, Colhoun HM, et al. Diabetes and pregnancy: national trends over a 15 year period. *Diabetologia*. 2018;61(5):1081-8.
7. Feig DS, Hwee J, Shah BR, Booth GL, Bierman AS, Lipscombe LL. Trends in Incidence of Diabetes in Pregnancy and Serious Perinatal Outcomes: A Large, Population-Based Study in Ontario, Canada, 1996–2010. *Diabetes Care*. juin 2014;37(6):1590-6.
8. Bécard M, Vambergue A, Coulon C, Fermont C, Pirard F, Fontaine P, et al. Diabète prégestationnel et grossesse. *EMC - Obstétrique*. 2010;5(3):1-9.
9. Cosson E. Diabètes et grossesse. *EMC - Endocrinol-Nutr*. 2019;16(3):1-18.
10. Boulot P, Chabbert-Buffet N, d'Ercole C, Floriot M, Fontaine P, Fournier A, et al. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(11):2990-3.
11. Hiéronimus S, Cupelli C, Durand-Réville M, Bongain A, Fénichel P. [Pregnancy and type 2 diabetes: which fetal prognosis?]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2004;32(1):23-7.

12. Jannot-Lamotte MF, Hamzaoui S, Raccach D, Gamberre M. Diabète de type 2 et grossesse : pronostic maternel et fœtal. *Lett Gynécologue*. 2009;(n° 341-342):16-21.
13. Lawrence JM, Andrade SE, Avalos LA, Beaton SJ, Chiu VY, Davis RL, et al. Prevalence, Trends, and Patterns of Use of Antidiabetic Medications Among Pregnant Women, 2001-2007: *Obstet Gynecol*. 2013;121(1):106-14.
14. Knox CA, Delaney JAC, Winterstein AG. Anti-diabetic drug utilization of pregnant diabetic women in us managed care. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14(28):1-8.
15. Charlton RA, Klungsøyr K, Neville AJ, Jordan S, Pierini A, de Jong-van den Berg LTW, et al. Prescribing of Antidiabetic Medicines before, during and after Pregnancy: A Study in Seven European Regions. *PloS One*. 2016;11(5):e0155737.
16. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2006;86(3):658-63.
17. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Litta P, Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):656-69.
18. Kitwitee P, Limwattananon S, Limwattananon C, Waleekachonlert O, Ratanachotpanich T, Phimphilai M, et al. Metformin for the treatment of gestational diabetes: An updated meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109(3):521-32.
19. Scherneck S, Schlinke N, Beck E, Grupe K, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: A prospective cohort study. *Reprod Toxicol*. 2018;81:79-83.
20. Moretti ME, Rezvani M, Koren G. Safety of glyburide for gestational diabetes: a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Ann Pharmacother*. 2008;42(4):483-90.
21. Tieu J, Coat S, Hague W, Middleton P, Shepherd E. Oral anti-diabetic agents for women with established diabetes/impaired glucose tolerance or previous gestational diabetes planning pregnancy, or pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD007724.
22. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in pregnancy: Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period [Internet]. Londres: RCOG Press; 2008 [cité 15 juill 2019]. 39 p. (NICE Guidelines). Disponible sur: https://www.ascalema.es/wp-content/uploads/2014/08/011KO_Diabetes-in-pregnancy-2008.pdf
23. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in pregnancy: Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period [Internet]. Londres: NICE; 2015 [cité 15 juill 2019]. 55 p. (NICE

- Guidelines). Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-pdf-51038446021>
24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), NHSQuality Improvement. Management of diabetes. A national clinical guideline. [Internet]. Edimbourg: SIGN; 2010 [cité 19 juill 2019]. 161 p. Disponible sur: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign116.pdf>
 25. Ministry of Health. Screening, diagnosis and management of gestational diabetes in New Zealand: a clinical practice guideline [Internet]. 2014 [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/screening-diagnosis-management-of-gestational-diabetes-in-nz-clinical-practice-guideline-dec14-v2.pdf>.
 26. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*. 2008;31(5):1060-79.
 27. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. déc 2018;132(6):e228-48.
 28. The Royal Australian College of General Practitioners. General practice management of type 2 diabetes: 2016–18. [Internet]. 2016 [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/management-of-type-2-diabetes/reproductive-health/gestational-diabetes>
 29. Collège national des gynécologues et, obstétriciens français. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique. Trente-quatrième journées nationales, Paris 8-11 décembre 2010. Recommandations pour la pratique clinique : le diabète gestationnel. [Internet]. Paris: CNGOF; 2010 [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: http://www.cngof.fr/component/rsfiles/aperçu?path=Clinique/RPC/RPC%20COLLEGE/2010/RPC_DIABETE_2010.pdf
 30. Centre de référence sur les agents tératogènes. Metformine - Grossesse et allaitement [Internet]. 2018 [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: https://lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=12
 31. Centre de référence sur les agents tératogènes. Glibenclamide/glyburide - Grossesse et allaitement [Internet]. 2018 [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=870
 32. Mitchell AA. Systematic Identification of Drugs That Cause Birth Defects — A New Opportunity. *N Engl J Med*. 2003;349(26):2556-9.

33. Panchaud A, Baud D, Vial T, Bernard N, Amar E, Winterfeld U, et al. Pregnancy Outcome following Maternal Exposure to Metformin: Preliminary Results of a Collaborative ENTIS and Motherisk Study. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100(7):521.
34. Cour des comptes. Les données personnelles de santé gérées par l'assurance maladie : Une utilisation à développer, une sécurité à renforcer [Internet]. Cour des comptes; 2016 mars [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/20160503-donnees-personnelles-sante-gerees-assurance-maladie.pdf>
35. Billionnet C, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Mitanchez D, Hartemann A, et al. O61 Diabète pregestationnel (type 1 et 2) et grossesse : données de la population française 2011. *Diabetes Metab.* 2014;40(Suppl 1):A15.
36. Billionnet C, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Mitanchez D, Hartemann A, et al. O62 Diabète gestationnel et grossesse : données de la population française 2011. *Diabetes Metab.* 2014;40(Suppl 1):A15.
37. Piffaretti C, Looten V, Rey S, Fresson J, Fagot-Campagna A, Tuppin P. Prises en charge de la grossesse au travers de la consommation de soins des femmes ayant accouché en France en 2015 : une étude observationnelle à l'aide du système national des données de santé (SNDS). *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2018;66(Suppl 1):S14-5.
38. ANSM. Exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France [Internet]. Rapport, juillet 2017; Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fb3faa8c4a5c5c5dedfc1423213c219d.pdf
39. Raguideau F, Blotière PO, Coste J, Zureik M, Dray-Spira R, Weill A. Persistance d'un niveau élevé d'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes : les résultats d'une étude observationnelle sur les données du Sniiram/PMSI. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2017;65(Suppl 1):S24.
40. Demailly R, Escolano S, Quantin C, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Prescription drug use during pregnancy in France: a study from the national health insurance permanent sample. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(9):1126-34.
41. Luu M, Benzenine E, Doret M, Michiels C, Quantin C, Bardou M. L'utilisation des antiTNF α pendant la grossesse augmente le risque de complications chez les femmes atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Cohorte rétrospective sur le Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (EVASION). *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2018;66(Suppl 1):S21.

42. ANSM, Ehrhardt C, Dray-Spira R, Zureik M, Blotiere PO, Weill A, et al. Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du Sniiram [Internet]. Rapport, août 2016; [cité 27 sept 2018]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/(offset)/0)
43. Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. JORF 2016;0022.
44. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(8):954-62.
45. Arrêté du 11 avril 2002 relatif à la mise en œuvre du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie.
46. Circulaire DHOS/PMSI n° 2001-106 du 22 février 2001 relative au chaînage des séjours en établissements de santé dans le cadre du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) Bulletin officiel du ministère chargé de la santé n° 2001/13 p. 197- 210.
47. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* 2017;65(Suppl 4):S149-167.
48. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2012;55(6):1577-96.
49. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med.* 2002;137(1):25-33.
50. Zhao LP, Sheng XY, Zhou S, Yang T, Ma LY, Zhou Y, et al. Metformin versus insulin for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(5):1224-34.
51. Li G, Zhao S, Cui S, Li L, Xu Y, Li Y. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(1):111-20.
52. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;83(5):1575-8.

53. Panchaud A, Rousson V, Vial T, Bernard N, Baud D, Amar E, et al. Pregnancy outcomes in women on metformin for diabetes or other indications among those seeking teratology information services. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(3):568-78.
54. Blotière PO, Weill A, Dalichampt M, Billionnet C, Mezzarobba M, Raguideau F, et al. Development of an algorithm to identify pregnancy episodes and related outcomes in health care claims databases: An application to antiepileptic drug use in 4.9 million pregnant women in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(7):763-70.
55. Bénard-Larivière A, Pambrun E, Sutter-Dallay A-L, Gautier S, Hurault-Delarue C, Damase-Michel C, et al. Patterns of antidepressant use during pregnancy: a nationwide population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(8):1764-75.
56. Li S-J, Ford N, Meister K, Bodurtha J. Increased risk of birth defects among children from multiple births. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003;67(10):879-85.
57. Mastroiacovo P, Castilla EE, Arpino C, Botting B, Cocchi G, Goujard J, et al. Congenital malformations in twins: an international study. *Am J Med Genet*. 1999;83(2):117-24.
58. European Surveillance of Congenital Anomalies. EUROCAT guide 1.4 and reference documents. [Internet]. [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/data-collection/guidelines-for-data-registration_en
59. Callaway LK, Prins JB, Chang AM, McIntyre HD. The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. *Med J Aust*. 2006;184(2):56-9.
60. Hoeltzenbein M, Tissen-Diabaté T, Fietz A-K, Zinke S, Kayser A, Meister R, et al. Increased rate of birth defects after first trimester use of angiotensin converting enzyme inhibitors - Treatment or hypertension related? An observational cohort study. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:65-71.
61. van Gelder M, Van Bennekom C, Louik C, Werler M, Roeleveld N, Mitchell A. Maternal hypertensive disorders, antihypertensive medication use, and the risk of birth defects: a case-control study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2015;122(7):1002-9.
62. Given JE, Loane M, Garne E, Addor M-C, Bakker M, Bertaut-Nativel B, et al. Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study. *BMJ*. 2018;361:k2477.
63. Garne E, Loane M, Dolk H, Barisic I, Addor M-C, Arriola L, et al. Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(3):134-40.

64. Tinker SC, Gilboa SM, Moore CA, Waller DK, Simeone RM, Kim SY, et al. Specific birth defects in pregnancies of women with diabetes: National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(2):176.e1-176.e11.
65. Dukhovny S, Van Bennekom CM, Gagnon DR, Hernandez Diaz S, Parker SE, Anderka M, et al. Metformin in the first trimester and risks for specific birth defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res.* 2018;110(7):579-86.
66. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):237.e1-237.e9.
67. on behalf of the MiTy Collaborative Group, Feig DS, Murphy K, Asztalos E, Tomlinson G, Sanchez J, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multi-center randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):173.
68. Fuentes S, Cosson E, Mandereau-Bruno L, Fagot-Campagna A, Bernillon P, Goldberg M, et al. Identifying diabetes cases in health administrative databases: a validation study based on a large French cohort. *Int J Public Health.* 2019;64(3):441-50.
69. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* 2010;58(4):286-90.
70. Reece EA. Diabetes-Induced Birth Defects: What Do We Know? What Can We Do? *Curr Diab Rep.* 2012;12(1):24-32.
71. Lucas MJ, Leveno KJ, Williams ML, Raskin P, Whalley PJ. Early pregnancy glycosylated hemoglobin, severity of diabetes, and fetal malformations. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(2):426-31.
72. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1920-5.
73. Benevent J, Araujo M, Hurault-Delarue C, Montastruc J-L, Sommet A, Lacroix I, et al. Pharmacoepidemiology in pregnancy. *Thérapie.* avr 2019;74(2):289-300.

ANNEXES

Annexe 1. Autorisations réglementaires



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR, DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION

Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CEREES)

AVIS D'ÉVALUATION du CEREES

Session du 17 janvier 2019

Conformément aux dispositions en vigueur du décret d'application de la loi Informatique et Libertés (décret n° 2005-1309 du 20 octobre 2005 pris pour l'application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés).

Dossier n° INDS : TPS 264470	Date de saisine du CEREES : 31/12/2018
Organisme responsable du traitement : Laboratoire TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS Université Grenoble Alpes	
Titre figurant sur le résumé du protocole reçu par le CEREES : Sécurité du médicament chez la femme enceinte : étude pharmaco-épidémiologique portant sur la metformine à partir des bases médico-administratives françaises.	
AVIS FAVORABLE	
Remarques justificatives associées à l'avis rendu : - La taille de la population d'étude n'est pas précisée, le calcul de puissance n'est pas réalisé. - La prévalence d'utilisation de la Metformine pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse n'est pas indiquée : il serait peut être possible d'en avoir une estimation à partir de l'EGB ? - Les chercheurs s'intéressent aux interruptions de grossesses et aux malformations congénitales majeures pendant la première année de vie de l'enfant. Pourquoi ne pas envisager un suivi sur une période plus longue (ex. : apparitions de malformations après la première année de vie ?). - Le calendrier présenté dans le dossier doit être actualisé. - Parmi les limites identifiées pour cette étude, il convient d'ajouter les aléas du codage pour diagnostiquer les MCM et le fait que les fausses couches spontanées ne nécessitant pas d'hospitalisation sont par définition absentes du champ de l'étude.	

- L'avis d'évaluation rendu par le CEREES pour ce dossier est transmis au promoteur de la recherche et à la CNIL par l'INDS.
- Dans le cas où l'avis est réservé, le responsable de traitement ou, par délégation, le responsable scientifique est invité, dans les meilleurs délais, à signifier à l'INDS s'il souhaite procéder à une modification de son dossier pour un nouvel examen par le CEREES ou s'il demande que l'Institut dépose en l'état son étude auprès de la CNIL pour autorisation.
- Si la première option est retenue, un nouveau délai d'examen d'un mois suivra la réception, par le CEREES, de son dossier modifié. Le dossier modifié se présentera comme le dossier précédent sous forme révisée, laissant figurer sous forme « barré » les éléments supprimés et en mode surlignage les éléments modifiés ou ajoutés. Par ailleurs, l'ensemble du dossier revu sera accompagné d'une lettre d'introduction présentant de façon synthétique le travail de révision réalisé.
- Si, à l'issue de la procédure, la CNIL décide d'autoriser le projet, le présent avis sera publié par l'INDS.

Pour le CEREES, le président
Le 23 janvier 2019

La Présidente

Monsieur Patrick LEVY
Président
Université Grenoble Alpes
621 avenue Centrale
38400 Saint-Martin-d'Hères

Paris, le **28 FEV. 2019**

N/Réf. : MLD/VCS/AR192824

Objet: AUTORISATION

Décision DR-2019-054 autorisant l'UNIVERSITE GRENOBLE-ALPES à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité une étude portant sur la sécurité des médicaments pendant la grossesse, nécessitant l'accès aux données du SNIIRAM, composante du Système national des données de santé (SNDS) pour les années 2012 à 2017. (Demande d'autorisation n° 919028)

Monsieur le Président,

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

ÉTUDE PORTANT SUR LA SÉCURITÉ DES MÉDICAMENTS PENDANT LA GROSSESSE, NÉCESSITANT L'ACCÈS AUX DONNÉES DU SNIIRAM, COMPOSANTES DU SYSTÈME NATIONAL DES DONNÉES DE SANTÉ (SNDS) POUR LES ANNÉES 2012 À 2017

Ce traitement, qui présente une finalité d'intérêt public, relève de la procédure des articles 54, 61 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Les services de notre Commission ont étudié les caractéristiques de votre dossier, en particulier le protocole de l'étude et les modalités d'information et d'exercice des droits des personnes concernées.

S'agissant de données provenant exclusivement du Système national des données de santé (SNDS), les personnes concernées sont informées de la réutilisation possible de leurs données de santé à caractère personnel selon des modalités définies par l'article R.1461-9 du code de la santé publique.

Je prends acte que les données seront consultées au sein du portail de la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM). Je vous rappelle que le traitement des données du SNDS et ses composantes devra s'effectuer en conformité avec les dispositions des articles L. 1461-1 à L. 1461-7 du code de la santé publique. En particulier, les mesures de sécurité devront être conformes au référentiel de sécurité prévu par l'arrêté du 22 mars 2017.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

3 Place de Fontenoy, TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07 - 01 53 73 22 22 - www.cnil.fr

Les données personnelles nécessaires à l'accomplissement des missions de la CNIL sont traitées dans des fichiers destinés à son usage exclusif. Les personnes concernées peuvent exercer leurs droits Informatique et Libertés en s'adressant au délégué à la protection des données (DPO) de la CNIL via un formulaire en ligne ou par courrier postal. Pour en savoir plus : www.cnil.fr/donnees-personnelles.

Les données seront mises à disposition durant dix-huit mois, à compter de la date d'accès effectif à celles-ci. Cette durée n'excède pas celle nécessaire aux finalités pour lesquelles les données sont collectées et traitées, conformément aux dispositions de l'article 5-1-e du Règlement général sur la protection des données.

Je vous rappelle que lorsque le résultat du traitement de données est rendu public, l'identification directe ou indirecte des personnes concernées doit être impossible, conformément à l'article 56 de la loi précitée.

En application de l'article 15 de la loi précitée et de la délibération n° 2014-073 du 4 février 2014 portant délégation d'attributions de la Commission 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, Monsieur le Président, l'expression de mes salutations distinguées.


Marie-Laure DENIS

Annexe 2. Liste des tables et variables utilisées dans le Datamart de consommation inter-régimes (DCIR)

Tables utilisées		Variables utilisées (hors chaînage des données)		Variables utilisées pour le chaînage entre tables
Nom	Libellé	Nom	Libellé	
IR_BEN_R	Référentiel des bénéficiaires	BEN_NAI_ANN BEN_NAI_MOI	Année de naissance Mois de naissance	Identifiant patient (NUM_ENQ) pour le chaînage avec ER_PHA_F
IR_IMB_R	Référentiel médicalisé des bénéficiaires	MED_MTF_COD IMB_ALD_DTD IMB_ALD_DTF	Code CIM-10 de l'ALD Date de début de l'ALD Date de fin de l'ALD	Identifiant patient (NUM_ENQ) pour le chaînage avec ER_PHA_F
IR_PHA_R	Référentiel des médicaments	PHA_ATC_C07 PHA_CND_TOP	Code de la classe thérapeutique ATC Top grand conditionnement	Code CIP13 du médicament délivré (PHA_CIP_C13) pour le chaînage avec ER_PHA_F
ER_PRS_F	table principale des prestations	BEN_AMA_COD BEN_RES_COM BEN_RES_DPT BEN_RNG_GEM BEN_SEX_COD EXE_SOI_DTD PRS_NAT_REF DPN_QLF	Age à la date du soin Code commune de résidence Département de résidence Rang de gemellité Genre Date d'exécution de la prestation Nature de la prestation de référence Qualificatif de la dépense	Clé primaire du DCIR : combinaison de 9 variables de jointure pour le chaînage avec les tables de prestations affinées (DCT_ORG_NUM, FLX_DIS_DTD, FLX_EMT_NUM, FLX_EMT_ORD, FLX_EMT_TYP, FLX_TRT_DTD, ORG_CLE_NUM, PRS_ORD_NUM, REM_TYP_AFF) Identifiant patient (NUM_ENQ) pour le chaînage avec les tables des référentiels et le PMSI
ER_PHA_F	Prestations affinées PHARMACIE	-	-	Clé primaire du DCIR pour le chaînage avec ER_PRS_F Code CIP13 du médicament délivré (PHA_CIP_C13) pour le chaînage avec IR_PHA_R
ER_BIO_F	Prestations affinées BIOLOGIE	BIO_PRS_IDE	Code NABM de l'acte de biologie	Clé primaire du DCIR pour le chaînage avec ER_PRS_F
ER_UCD_F	Prestations affinées UCD	UCD_UCD_COD	Code UCD	Clé primaire du DCIR pour le chaînage avec ER_PRS_F

Abréviations : ATC, anatomique, thérapeutique, chimique ; ALD, affection longue durée ; CIP13, codes identifiants de présentation en 13 chiffre ; NABM, nomenclature des actes de biologie médicale ; UCD, unité commune de dispensation

Annexe 3. Liste des tables et variables utilisées dans le champ médecine, chirurgie, obstétrique (MCO) du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)

Tables utilisées		Variables utilisées (hors chaînage des données)		Variables utilisées pour le chaînage entre tables
Nom	Libellé	Nom	Libellé	
T_MCO_C	Table de chaînage	EXE_SOI_DTD EXE_SOI_DTF NIR_ANO_MAM	Date de début de séjour Date de fin de séjour Numéro anonyme mère-enfant	Clé primaire du PMSI : combinaison 2 variables de jointure (ETA_NUM et RSA_NUM) pour le chaînage avec les autres tables du PMSI Identifiant patient (NUM_ENQ) pour le chaînage avec ER_PHA_F
T_MCO_B	Table des séjours	DGN_PAL DGN_REL AGE_ANN AGE_JOUR ENT_MOD SOR_MOD AGE_GES DEL_REG_ENT	Diagnostic principal Diagnostic relié Age du patient à l'entrée, en années Age du patient à l'entrée, en jours Mode d'entrée Mode de sortie Age gestationnel Délai de la date des dernières règles par rapport à la date d'entrée	Clé primaire du PMSI
T_MCO_UM	Table des unités médicales	DGN_PAL DGN_REL AGE_GES	Diagnostic principal Diagnostic relié Age gestationnel	Clé primaire du PMSI
T_MCO_D	Table des diagnostics associés	ASS_DGN	Diagnostics associés	Clé primaire du PMSI
T_MCO_A	Table des actes	CDC_ACT ENT_DAT_DEL	Code de l'acte Délai entre la date de début de séjour et la date d'exécution de l'acte	Clé primaire du PMSI

Annexe 4. Liste des variables utilisées dans la cartographie des pathologies

Nom	Libellé
NUM_ENQ	Identifiant patient
CMU	Bénéficiaire de la couverture maladie universelle complémentaire
ben_acs_top	bénéficiaire l'acquisition d'une complémentaire santé
sup_Can_cat	Cancer
sup_Cv_cat	Maladies cardiovasculaires
sup_FRV_cat_nnexclu	Traitements du risque vasculaire (hors pathologies)
sup_Psy_cat	Maladies psychiatriques ou psychotropes
sup_NeuDeg_cat	Maladies neurologiques ou dégénératives
sup_InfRarVIH_cat	Maladies inflammatoires ou rares ou VIH ou SIDA
sup_RIRCT_cat	Insuffisance rénale chronique terminale
sup_HFoiPan_ind_nnexclu	Maladies du foie ou du pancréas (sans mucoviscidose)
sup_ABPCOIr_ind_nnexclu	Maladies respiratoires chroniques (sans mucoviscidose)
top_IRMuco_ind	Mucoviscidose
top_ALDAutr_ind	Autres affections de longue durée (dont 31 et 32)

Annexe 5. Liste des codes utilisés pour l'identification des issues de grossesse

Type d'issues de grossesse	Classification	Codes
Accouchement	Codes CIM-10	O80-O84, Z37, Z3900
	Actes CCAM	JQGD010, JQGD012, JQGD004, JQGD001, JQGD003, JQGD008, JQGD013, JQGD005, JQGD002, JQGD007, JQGA002, JQGA004, JQGA003, JQGA005
Interruptions de grossesse hospitalisées	Codes CIM-10	Z640
	Actes CCAM	JNJD002, JNJP001, JNJD001, JNMD001, JJFA001, JJFC001, JJJA002, JJJC002, JJJL001, JJPA001, JJPC001, JQGA001
IVG médicamenteuses en ambulatoire	Prestations	2415, 2416, 2420, 2422, 3329

Abréviations : CCAM, Classification commune des actes médicaux ; CIM-10, Classification internationale des maladies, 10ème révision ; IVG, interruption volontaire de grossesse

Annexe 6. Diagramme de flux d'identification des grossesses débutées en 2016

Après exclusion des grossesses débutées en 2015 et 2017, un total de 956 127 grossesses débutées en 2016 a été identifié :

- 925 927 femmes avaient débuté une grossesse,
- 14 585 femmes avaient débuté deux grossesses,
- 299 femmes avaient débuté trois grossesses,
- 27 femmes avaient débuté quatre grossesses,
- 5 femmes avaient débuté cinq grossesses

Etape 1 : Identification et sélection des issues de grossesse en 2016-2017

N= 1 926 519 issues de grossesse

- accouchements : n=1 490 403
- interruptions de grossesse hospitalisées : n=351 853
- IVG médicamenteuses en ambulatoire : n=84 263

Etape 2 : Description de l'âge gestationnel et imputation des termes manquants

- 1) datation précise de 1 490 095 accouchements (99,98 %) et de 350 425 interruptions de grossesse hospitalisées (99,59 %)
- 2) description des âges gestationnels observés en 2016-2017 et imputation des termes manquants
 - reclassement des issues de grossesse pour lesquelles incohérence entre âge gestationnel et libellé associé
 - nouvelle distribution des issues de grossesse (N=1 926 519)
 - accouchements : n=1 491 178
 - interruptions de grossesse hospitalisées : n=351 078
 - IVG médicamenteuses en ambulatoire : n=84 263

Etape 3 : Datation du début de grossesse

- 1) exclusion des cas incohérents
 - accouchements séparés de moins de 28 semaines : n=368
 - interruptions de grossesse séparées de moins de 6 semaines : n=818
 - interruptions de grossesse comprises dans une période de grossesse : n=919
 - interruptions de grossesse moins de 10 semaines après un accouchement : n=144
- 2) exclusion des grossesses non débutées en 2016
 - grossesses débutées en 2015 : n= 575 720
 - grossesses débutées en 2017 : n= 392 423

N=956 127 grossesses débutées en 2016

Annexe 7. Liste des codes utilisés pour l'identification des médicaments antidiabétiques

Classe pharmacologique	Codes ATC
Insulines et analogues	A10A
Antidiabétiques non insuliniques	<p>Metformine</p> <p>Seule : A10BA02</p> <p>En association : A10BD02, A10BD03, A10BD05 A10BD07, A10BD08, A10BD10, A10BD11, A10BD13-A10BD18 A10BD20, A10BD22, A10BD23, A10BD25</p> <p>Sulfamides hypoglycémiants</p> <p>Seuls : A10BB</p> <p>En association : A10BD01, A10BD02, A10BD04, A10BD06</p> <p>Glinides</p> <p>Seuls : A10BX02</p> <p>En association : A10BD14</p> <p>Inhibiteurs des alpha-glucosidases</p> <p>Seuls : A10BF</p> <p>En association : A10BD17</p> <p>Inhibiteurs de la DPP-4</p> <p>Seuls : A10BH</p> <p>En association : A10BD07-A10BD13, A10BD18, A10BD19, A10BD21, A10BD22, A10BD24, A10BD25</p> <p>Analogues du GLP-1</p> <p>Seuls : A10BJ, A10BX04, A10BX07, A10BX13, A10BX14</p> <p>En association : A10AE54, A10AE56</p>

Abréviations : ATC, anatomique, thérapeutique et chimique ; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 ; GLP-1, glucagon-like peptide-1

Annexe 8. Liste des codes utilisés pour l'identification des autres médicaments

Classe pharmacologique, thérapeutique ou DCI	Codes ATC
Acitretine	D05BB02
Isotretinoïne	D10AD04, D10BA01, D10AD54
Alitrétinoïne	D11AH04
Danazol	G03XA01
Méthotrexate	L01BA01, L04AX03
Thalidomide	L04AX02
Mycophenolate	L04AA06
Valproate	N03AG01, N03AG02
Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	C09, C10BX04, C10BX06-7, C10BX10-15
Antihypertenseurs	C02AB02, C02AC01, C02AC02, C02AC05, C02AC06, C02CA01, C02CA06, C02DC01, C02LA01, C03AA01, C03AA03, C03BA04, C03BA10, C03BA11, C03BX03, C03CA01, C03CA02, C03CA03, C03DA01, C03DB01, C03EA, C03EA01, C03EA04, C07AA02, C07AA03, C07AA05, C07AA06, C07AA12, C07AA15, C07AA16, C07AA23, C07AB02, C07AB03, C07AB04, C07AB05, C07AB07, C07AB08, C07AB12, C07AG01, C07BA02, C07BB02, C07BB03, C07BB07, C07BB12, C07CA03, C07DA06, C07FB02, C07FB03, C08CA01, C08CA02, C08CA03, C08CA04, C08CA05, C08CA08, C08CA09, C08CA11, C08CA13, C08CX01, C08DA01, C08DB01, C08GA02, C09AA01, C09AA02, C09AA03, C09AA04, C09AA05, C09AA06, C09AA07, C09AA08, C09AA09, C09AA10, C09AA13, C09AA15, C09AA16, C09BA01, C09BA02, C09BA03, C09BA04, C09BA05, C09BA06, C09BA07, C09BA09, C09BA15, C09BB02, C09BB04, C09BB10, C09BX02, C09CA01, C09CA02, C09CA03, C09CA04, C09CA06, C09CA07, C09CA08, C09DA01, C09DA02, C09DA03, C09DA04, C09DA06, C09DA07, C09DA08, C09DB01, C09DB02, C09DB04, C09XA02, C09XA52, C10BX03
Acide folique	B03BB B03AD B03AE01 B03AE02

Abréviations : ATC, anatomique, thérapeutique et chimique ; DCI, Dénomination commune internationale

Annexe 9. Liste des codes utilisés pour l'identification et la classification des malformations congénitales

Type de malformations selon EUROCAT	Codes CIM-10
Malformations congénitales majeures	Q00--Q89 à l'exclusion des codes correspondant aux malformations congénitales mineures
Malformations congénitales mineures	Q0461, Q0780, Q0782, Q101, Q102, Q103, Q105, Q135, Q170, Q171, Q172, Q173, Q174, Q175, Q179, Q180, Q181, Q182, Q184, Q185, Q186, Q187, Q1880, Q189, Q2111, Q246, Q2541, Q261, Q270, Q314, Q3140, Q320, Q322, Q3300, Q331, Q3310, Q381, Q382, Q3850, Q400, Q401, Q4021, Q430, Q4320, Q4381, Q4382, Q444, Q4583, Q501, Q5010, Q5011, Q502, Q505, Q523, Q525, Q527, Q53, Q544, Q5520, Q5521, Q610, Q627, Q633, Q653, Q654, Q655, Q656, Q658, Q659, Q661, Q662, Q663, Q664, Q665, Q666, Q667, Q668, Q6680, Q669, Q670, Q671, Q672, Q673, Q674, Q6740, Q6741, Q675, Q676, Q677, Q678, Q680, Q6810, Q6821, Q683, Q684, Q685, Q7400, Q752, Q753, Q760, Q7643, Q765, Q7660, Q7662, Q7671, Q825, Q8250, Q8251, Q8252, Q8280, Q8281, Q833, Q845, Q846, Q8911, Q899, Q95, Q952, Q250*, Q256*
	* si âge gestationnel < 37 semaines d'aménorrhée
Malformations congénitales par systèmes d'organes	Codes CIM-10
Malformations congénitales du système nerveux	Q00-Q07
Malformations congénitales de l'œil, de l'oreille, de la face et du cou	Q10-Q18
Malformations congénitales de l'appareil circulatoire	Q20-Q28
Malformations congénitales de l'appareil respiratoire	Q30-Q34
Fente labiale et fente palatine	Q35-Q37
Autres malformations congénitales de l'appareil digestif	Q38-Q45
Malformations congénitales des organes génitaux	Q50-Q56
Malformations congénitales de l'appareil urinaire	Q60-Q64
Malformations congénitales du système ostéo-articulaire et des muscles	Q65-Q79
Autres malformations congénitales	Q80-Q89

Abréviation : CIM-10, Classification internationale des maladies, 10ème révision

Annexe 10. Liste des codes utilisés pour l'identification des complications liées au diabète

Type de complication	Codes CIM-10
Diabète avec complication	E100-E108, E110-E118, E120-E128, E130-E138, E140-E148
Mononévrite diabétique	G590*
Polynévrite diabétique	G632*
Syndrome myasthénique au cours de maladie endocrinienne	G730*
Neuropathie du système nerveux autonome au cours maladies endocriniennes et métaboliques	G990*
Cataracte diabétique	H280*
Rétinopathie diabétique	H360*
Angiopathie périphérique au cours de maladies classées ailleurs	I792*
Ulcère du membre inférieur, non classé ailleurs	L97*
Arthropathie diabétique	M142*
Arthropathie nerveuse	M146*
Glomérulopathie au cours du diabète sucré	N083*

* en association avec un code E10-E14

Abréviation : CIM-10, Classification internationale des maladies, 10ème révision

Annexe 11. Risk of birth defects among live births, stillbirths and therapeutic abortion after GW 20⁺⁰

	Reference groups						Relative Risk (RR) and 95% confidence interval (95%CI)			
	Metformin (+/- insulin) (n =405)		Insulin (only) (n = 1376)		No diabetes and no diabetes medications (n = 473021)		Metformin vs. insulin		Metformin vs. no diabetes	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	cRR (95%CI)	aRR ^{a,b} (95%CI)	cRR (95%CI)	aRR ^a (95%CI)
All birth defects	27	(6.67)	145	(10.54)	29243	(6.18)	0.63 (0.43-0.94)	0.64 (0.42-0.96)	1.08 (0.75-1.55)	1.07 (0.74-1.54)
Major birth defects	16	(3.95)	106	(7.70)	14482	(3.06)	0.51 (0.31-0.86)	0.49 (0.29-0.83)	1.29 (0.80-2.09)	1.21 (0.75-1.95)
Minor birth defects	18	(4.44)	53	(3.85)	17054	(3.61)	1.15 (0.68-1.95)	1.33 (0.78-2.27)	1.23 (0.78-1.94)	1.26 (0.80-1.98)
Birth defects by system										
Nervous system	1	(0.25)	3	(0.22)	1094	(0.23)				
Eye, ear, face and neck	1	(0.25)	5	(0.36)	879	(0.19)				
Cardiovascular	7	(1.73)	59	(4.29)	4589	(0.97)	0.40 (0.19-0.88)	0.43 (0.20-0.98)	1.78 (0.85-3.71)	1.49 (0.71-3.11)
Respiratory	0	(0.00)	6	(0.44)	744	(0.16)				
Orofacial clefts	1	(0.25)	2	(0.15)	567	(0.12)				
Digestive	5	(1.23)	19	(1.38)	6828	(1.44)				
Genital	2	(0.49)	12	(0.87)	2548	(0.54)				
Urinary	2	(0.49)	8	(0.58)	2533	(0.54)				
Musculoskeletal	10	(2.47)	37	(2.69)	10121	(2.14)				
Other	1	(0.25)	6	(0.44)	2466	(0.52)				

^a Adjusted for maternal age (≤ 24 ; 25–35, ≥ 36), comorbidities other than diabetes (yes/no), obesity (yes/no), use of antihypertensive medication (yes/no), ≥ 1 hospitalization in the 6 months prior to conception (yes/no), periconceptional use of folic acid (yes/no), subscription to CUM-C or ACS in the year of conception (yes/no), and size of the urban unit of residence (major cities; middle-size cities; rural communes and COM).

^b Adjusted for diabetes ALD status (yes/no), use of >2 antidiabetic pharmacological classes (yes/no) and diabetes complication (yes/no) in addition to covariates listed in ^a. Those with missing data on these covariates were excluded from the calculation of both cRRs and aRRs for a full case analysis.



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

**SÉCURITÉ D'UTILISATION DE LA METFORMINE AU COURS DE LA
GROSSESSE : ÉTUDE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUE À PARTIR DU
SYSTÈME NATIONAL DES DONNÉES DE SANTÉ**

RÉSUMÉ : La prévalence du diabète prégestationnel est en constante augmentation depuis plusieurs années. De ce fait, de plus en plus de femmes enceintes sont exposées à la metformine, particulièrement en début de grossesse. La littérature contient des données rassurantes sur l'utilisation de cet antidiabétique au cours de la grossesse, mais celles-ci ne sont pas assez robustes pour permettre une utilisation sans risque chez la femme enceinte. L'objectif de cette étude était d'évaluer le risque tératogène associé à l'exposition *in utero* à la metformine à partir du Système national des données de santé. Nous avons évalué le risque de malformations congénitales dans une cohorte de femmes enceintes exposées, au cours du premier trimestre, à la metformine pour un diabète prégestationnel en comparaison avec deux groupes de référence : l'un composé de femmes enceintes atteintes de diabète prégestationnel mais exposées uniquement à l'insuline, et l'autre de femmes enceintes non diabétiques non exposées aux antidiabétiques. Nous n'avons pas observé de différence significative entre les enfants exposés *in utero* à la metformine et les enfants de femmes non diabétiques (RR ajusté : 1,07 ; intervalle de confiance 95% : 0,74-1,54). Le risque de malformations congénitales était en revanche moins important chez les enfants exposés *in utero* à la metformine que chez les enfants de femmes diabétiques exposés uniquement à l'insuline (RR ajusté : 0,64 ; intervalle de confiance 95% : 0,42-0,96). Nos résultats suggèrent que la metformine n'augmente pas le risque malformatif chez les enfants de femmes traitées par metformine en début de grossesse pour un diabète prégestationnel et que la maladie semble jouer un rôle important dans la survenue de malformations.

MOTS CLÉS : metformine, grossesse, diabète, tératogénicité, pharmaco-épidémiologie

FILIÈRE : Pharmacie hospitalière – Pratique et Recherche