

Prescription des médicaments chez la femme enceinte : analyse descriptive dans le département de l'Aube

Drug Prescriptions in Pregnant Women: A Descriptive Analysis in the Department of the Aube

Hérique A (*), Proy M-O (**), Truchi L (***), Verroust P (****)

Résumé

Objectif : Étude de la consommation médicamenteuse des femmes enceintes du département de l'Aube.

Méthode : Analyse descriptive à partir des bases de données de l'assurance maladie (régime général) correspondant aux actes du mois de mars 2000.

Résultats : Le taux d'incidence de la consommation de médicament de ces femmes était de 81,78 pour 100 personnes/mois. Parmi les 1 313 femmes enceintes à qui un médicament au moins a été remboursé, 1,7 % ont obtenu la délivrance d'un médicament avec contre-indication absolue durant la grossesse et 3,9 % avec contre-indication relative. Plus de la moitié de ces cas sont dus à des médicaments topiques. Les médicaments contre-indiqués les plus souvent prescrits étaient les anti-inflammatoires (contre-indication absolue), et les aminosides (contre-indication relative).

Conclusion : Les auteurs attirent l'attention sur la dangerosité potentielle pour les femmes enceintes des médicaments topiques, méconnue des patientes sans doute, mais peut-être aussi des pharmaciens et des médecins.

Rev Med Ass Maladie 2001;32,1:25-30

Mots clés : médicament, grossesse, assurance maladie, prescription.

Summary

Aim: The aim was to study prescription-drug use in pregnant women in the department of the Aube.

Methods: We used the data-base of the general scheme of French health insurance (régime général de l'assurance maladie) in order to obtain all reimbursed drug prescriptions for March 2000.

Results: The incidence of prescription-drug use in this cohort of women was 81.78 per 100 persons-month. Among the 1,313 pregnant women who were reimbursed for at least one medication, 1.7% took a prescription drug which was absolutely contra-indicated during pregnancy and 3.9% received one which was relatively contra-indicated during pregnancy. More than half of these cases involved topical prescription drugs. The most frequently prescribed contra-indicated drugs were non-steroid anti-inflammatory drugs (absolutely contra-indicated) and aminosides (relatively contra-indicated).

Conclusion: The authors insist on the potential danger of topical drug use in pregnant women, a fact which is undoubtedly ignored by patients and possibly by druggists and prescribing physicians as well.

Rev Med Ass Maladie 2001;32,1:25-30

Key words: drug-pregnancy-health, insurance-prescription.

(*) Médecin-conseil, Échelon local du service médical de l'Aube (CNAMTS).

(**) Pharmacien-conseil, Échelon local du service médical de l'Aube (CNAMTS).

(***) Médecin-conseil chef de service, Échelon local du service médical de l'Aube (CNAMTS).

(****) Médecin-conseil régional, Echelon régional du service médical du Nord-Est (CNAMTS).

Adresse pour correspondance : Dr Alain Hérique, Échelon local du service médical de l'Aube, 113, rue Étienne-Pédron, BP 95, 10003 Troyes cedex, e-mail : alain.herique@elsm-troyes.cnams.fr

INTRODUCTION

Si la grossesse n'est pas une maladie, il s'agit d'un événement qui n'échappe pas à la notion de risque. Les pouvoirs publics français se sont fortement engagés, particulièrement depuis l'ambitieux programme périnatal des années soixante-dix, pour réduire la mortalité périnatale et le handicap. Diverses mesures d'ordre réglementaire ont depuis lors amené une prise en charge médicalisée de la grossesse.

Cependant, la santé ne se résume pas à des soins et des voix s'élèvent parlant d'hyper-médicalisation.

Un suivi de cohorte rétrospectif réalisé en Haute-Garonne auprès de la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) a montré que 99 % des femmes avaient consommé au moins un médicament au cours de leur grossesse [1].

L'assurance maladie dispose de bases de données issues pour partie des remboursements de spécialités pharmaceutiques. Ces données permettent l'identification des bénéficiaires, des prescripteurs et des spécialités prescrites.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la consommation médicamenteuse des femmes enceintes à partir des prescriptions ayant donné lieu à délivrance en pharmacie au mois de mars 2000 dans la circonscription de l'Aube.

L'objectif secondaire était de déterminer les éventuelles particularités des patientes (leur âge), de leur grossesse (mois d'évolution), des produits consommés (mode d'administration, indication, éventuelle contre-indication pendant une grossesse).

MÉTHODE

Échantillon et recueil des données

L'échantillon était défini par l'ensemble des prescriptions délivrées au mois de mars 2000 chez les femmes dont la grossesse était évolutive et qui avaient déclaré leur grossesse auprès de la CPAM de l'Aube.

Un algorithme permettait de déterminer à la fois les cas et le stade évolutif en fonction de la date de début de l'exonération du ticket modérateur (*). L'échantillon a été constitué six mois après le mois de mars, pour éviter le biais des sous-déclarations du début de grossesse. Une vérification ultérieure était possible par confrontation avec la date effective de l'accouchement.

(*) La législation sociale française prévoit que les femmes en état de grossesse sont exonérées de la participation aux tarifs des soins qu'elles reçoivent (exonération du ticket modérateur), pendant une période qui débute quatre mois avant la date présumée de l'accouchement (article L. 322-3 10° du Code de la sécurité sociale).

Seules les femmes bénéficiant du régime d'assurance maternité du régime général de sécurité sociale au sens strict pouvaient être approchées par cette méthode ; ceci représentait environ 81 % de la population totale du département de l'Aube.

À partir de cette base, une requête informatique a permis de déterminer, pour chacune de ces femmes, la liste des médicaments qui leur ont été délivrés durant le mois de mars 2000.

La population a été décrite par l'âge moyen des femmes enceintes et l'état d'avancement de leur grossesse.

Critères de jugement

La consommation médicamenteuse des patientes est estimée à travers la délivrance des substances en pharmacie.

Les formes des spécialités médicamenteuses qui différaient par le dosage ou par le conditionnement, ont été regroupées (nombre de prises par boîte ou formes galéniques différentes pour une même voie d'administration).

Les spécialités prescrites ont été classées en fonction de leur indication principale, compte tenu du contexte, en retenant l'indication concernant une affection liée à la grossesse si elle existait. Nous n'avons pas demandé de renseignement complémentaire auprès des prescripteurs. Ainsi, la molécule *phloroglucinol* a été classée dans l'indication gynécologique alors même qu'elle a pu être prescrite pour des spasmes digestifs ou urinaires.

Nous avons distingué ensuite les spécialités selon leur niveau de précaution d'emploi. Le référentiel était constitué par les caractéristiques fixées dans l'autorisation de mise sur le marché de ces spécialités.

Pour toutes les prescriptions comportant une contre-indication absolue ou relative ou une absence d'indication chez la femme enceinte, la réalité de la grossesse a été vérifiée par le retour au dossier individuel des patientes où figurait la date de l'accouchement.

Les délivrances de médicament survenues après la date effective de l'accouchement qui comportaient une contre-indication ont ainsi été exclues.

Certaines prescriptions n'ont pu être identifiées, car non codées. Les bénéficiaires de prescriptions non identifiées ont été décrites en terme d'âge.

Traitement des données

Les moyennes d'âge ont été calculées au 15 mars 2000 et indiquées en années.

Les tests utilisés étaient le χ^2 de Pearson et l'analyse de variance. Les intervalles de confiance sont donnés au seuil de 95 %.

Des grossesses n'étaient pas en cours au 1^{er} mars et des accouchements étaient survenus avant le 31 mars ; nous étions ainsi dans la situation d'une population ouverte. Nous avons appliqué la formule du calcul approché du taux d'incidence :

$$TI = \frac{m}{(No + NI - m) \frac{\Delta t}{2}}$$

où m est le nombre de cas, No le nombre de femmes enceintes au 1^{er} mars et NI le nombre de femmes enceintes au 31 mars.

La probabilité a été obtenue par la formule :

$$R(\Delta t) = 1 - \exp[-TIA\Delta t]$$

Les données ont été traitées à l'aide des logiciels Epi-info 6.04c et SPSS® 9.0.

RÉSULTATS

Les patientes

Le nombre de femmes enceintes était de 2 268 au 1^{er} mars 2000 et de 2 256 au 31 mars (âge moyen : 28,3 ans ; IC : 28,1-28,5). Le nombre de femmes enceintes ayant bénéficié du remboursement d'un médicament au moins était de 1 313 (âge moyen : 28,6 ans ; IC : 28,3-28,9).

La fréquence des prescriptions varie en fonction de l'avancement de la grossesse (χ^2 ; $p < 10^{-4}$) (tableau I).

Le taux d'incidence mensuel de la consommation médicamenteuse par les femmes enceintes a été estimé à 81,78 % personnes/mois et la probabilité de consommation médicamenteuse à 0,56.

Tableau I
Répartition des femmes enceintes
selon l'avancement dans leur grossesse au 15 mars 2000

Trimestres	Mois de grossesse	Nombre de femmes consommantes	Nombre de femmes non consommantes
1	1	283	24
	2		100
	3		159
2	4	437	130
	5		152
	6		155
3	7	492	174
	8		163
	9		155
	À terme	101	NA ^a
Total		1 313	1 053

^a Non applicable.

Les médicaments prescrits et délivrés

63 femmes ont reçu à la fois des médicaments identifiés et non identifiés. 146 femmes n'ont reçu que des médicaments non identifiés.

Les médicaments non identifiés étaient ainsi répartis en 242 ordonnances pour 209 femmes (âge moyen : 28,6 ans ; IC : 27,9-29,3).

Les médicaments de 1 733 ordonnances ont été totalement identifiés. Ils étaient destinés à 1 104 femmes (âge moyen : 28,6 ans ; IC : 28,3-28,9).

L'analyse de variance réalisée sur ces quatre moyennes d'âges n'a pas mis en évidence de différence significative ($p = 0,31$).

Après regroupement par voie d'administration des divers dosages et conditionnements des spécialités délivrées, nous avons distingué 472 médicaments différents.

Les ordonnances étudiées ($n = 1975$) comportaient 4 140 prescriptions (moyenne de 2,1 médicaments par ordonnance). 13 ordonnances comportaient à la fois un médicament identifié et un médicament non identifié.

Nous avons relevé les répartitions des patientes selon les grandes familles d'indications des médicaments délivrés (tableau II) et selon le niveau maximal de précaution d'emploi de ces produits (tableau III).

Sur 21 femmes dont la prescription comportait un médicament avec une contre-indication absolue pour leur grossesse, 10 étaient au second trimestre et 11 au troisième trimestre de la grossesse. Sur les 48 femmes dont la prescription comportait une contre-indication relative, 15 étaient au premier trimestre, 17 au deuxième trimestre et 16 au troisième trimestre de grossesse. Une femme a reçu un médicament avec contre-indication absolue et un médicament avec contre-indication relative.

Le groupe des médicaments contre-indiqués ne comportait que trois classes thérapeutiques, notamment les tétracyclines et les anti-inflammatoires (tableau IV).

Le groupe des médicaments avec contre-indication relative était principalement représenté par les aminosides et les anti-histaminiques de type H1 (tableau V).

Les médicaments topiques représentaient 22,7 % du total des prescriptions. Ces médicaments étaient cependant responsables de la majorité des contre-indications absolues. Ils étaient au nombre de 14 sur les 22 médicaments identifiés. Ces 14 médicaments se composaient de 10 gels dermiques, 3 pomades ophtalmiques et 1 comprimé vaginal.

Les médicaments topiques étaient également représentés parmi les médicaments avec contre-indication relative. Il s'agissait de 20 solutions nasales,

Tableau II
 Nombre de femmes ayant reçu des médicaments par grandes familles d'indications

Famille	Nombre de femmes	Fréquence ^a %	IC ^b
Vitamines et minéraux	458	37,2	34,6-40,0
Antalgiques – antipyrétiques	374	30,4	27,9-33,1
Appareil digestif	313	25,4	23,5-28,0
Gynécologie	311	25,3	22,9-27,8
Antibiotiques	280	22,8	20,5-25,2
Antiseptiques	158	12,8	11,1-14,9
Médicaments de la toux	156	12,7	10,9-14,7
Anti-mycosiques	150	12,2	10,5-14,2
Vasotropes	144	11,7	10,0-13,7
Corticoïdes	136	11,1	9,4-13,0
Dermatologie	92	7,5	6,1-9,1
Psychotropes	82	6,7	5,4-8,2
Décongestionnants	78	6,3	5,1-7,9
Rhumatologie	65	5,3	4,1-6,7
Cardiologie	55	4,5	3,4-5,8
Anti-inflammatoires	54	4,4	3,3-5,7
Anti-allergiques	32	2,6	1,8-3,7
Bronchodilatateurs	20	1,6	1,0-2,6
Anti-œdémateux	18	1,5	0,9-2,4
Endocrinologie	10	0,8	0,4-1,6
Antiviraux	7	0,6	0,2-1,2
Homéopathie	7	0,6	0,2-1,2
Vaccins	6	0,5	0,2-1,1
Anticoagulants	4	0,3	0,1-0,9

^a Le pourcentage ne tient compte que des femmes dont les médicaments ont été identifiés au moins pour partie, soit 1 230 femmes.

^b Intervalle de confiance à 95 %.

Tableau III
 Nombre de femmes en fonction du niveau maximum de précaution d'emploi relevé

	Effectif	Fréquence ^a %	IC ^b
Contre-indication absolue	21	1,7	1,1-2,6
Contre-indication relative	48	3,9	2,9-5,2
Pas d'indication durant la grossesse	22	1,8	1,2-2,7
Déconseillé par manque d'étude	304	24,7	22,3-24,9
En cas de nécessité	276	22,4	20,2-24,9
Pas de contre-indication	496	40,3	37,6-43,1
Total	1 167	100	

^a Le pourcentage ne tient compte que des femmes dont les médicaments ont été identifiés au moins pour partie, soit 1 230 femmes.

^b Intervalle de confiance à 95 %.

Tableau IV
 Nombre de femmes ayant reçu une spécialité avec contre-indication absolue, en fonction de la dénomination commune internationale (DCI) de la molécule responsable de la contre-indication

Classe médicamenteuse	DCI	Effectif ^a
Tétracyclines	<i>tétracycline</i>	1
	<i>minocycline</i>	1
	<i>oxytétracycline</i>	3
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	<i>acide acétylsalicylique</i>	1
	<i>ibuprofène</i>	4
	<i>kétoprofène</i>	5
	<i>diclofénac</i>	2
	<i>acide tiaprofénique</i>	1
	<i>acide niflumique</i>	2
Antiseptique	<i>piroxicam</i>	1
	<i>povidone iodée</i>	1

^a Une femme a reçu deux traitements avec contre-indication absolue sur une même ordonnance.

Tableau V
Nombre de femmes ayant reçu une spécialité avec contre-indication relative, en fonction de la dénomination commune internationale (DCI) de la molécule responsable de la contre-indication

Classe médicamenteuse	DCI	Effectif ^a
Aminosides	<i>néomycine</i>	12
	<i>framycétine</i>	10
Anti-histaminiques	<i>azélastine</i>	2
	<i>bromphéniramine</i>	1
	<i>dexchlorphéniramine</i>	3
	<i>méquitazine</i>	4
	<i>oxoméazine</i>	2
	<i>phényltoloxamine</i>	3
	<i>piméthixène</i>	2
Divers	<i>acide acétylsalicylique</i>	1
	<i>buprénorphine</i>	2
	<i>caféine</i>	1
	<i>dihydroergotamine</i>	2
	<i>kétoconazole</i>	2
	<i>mésalazine</i>	1
	<i>nifédipine</i>	1
	<i>povidone iodée</i>	1

^a Une femme a reçu deux médicaments avec contre-indication relative. Une femme a reçu un médicament avec contre-indication relative et un médicament avec contre-indication absolue.

3 solutions ophtalmiques, 3 gels dermiques et 1 solution vaginale.

DISCUSSION

La nécessité d'une déclaration de grossesse comme critère d'inclusion dans l'étude a fait perdre de l'information. En 1995, selon l'INSERM, 0,8 % des grossesses n'étaient pas déclarées en France métropolitaine.

La grossesse est une contre-indication absolue à l'isotrétinoïne en raison du risque tératogène. Selon Autret et coll. [2], sur 318 grossesses exposées, 199 (62 %) ont conduit à une interruption de grossesse, 6 fausses couches et 7 malformations recensées. Si un tel produit a été administré lors du premier trimestre de grossesse, il est ainsi fort probable qu'une interruption de grossesse ait eu lieu avant toute déclaration auprès de la CPAM. Les produits les plus dangereux échappaient nécessairement à notre type d'enquête.

En dehors de ces situations tout à fait marginales, les avantages liés à la déclaration de grossesse sont tels que les grossesses enregistrées dans notre étude peuvent être considérées comme quasi exhaustives.

D'une part, le remboursement n'est pas la prescription, et les médicaments non remboursés n'apparaissent pas dans les fichiers de l'assurance maladie. D'autre part, le remboursement n'est pas la consommation, et il faut tenir compte de l'observance et de l'automédication. Mais par ailleurs, il est exceptionnel que des médicaments remboursables ne fassent pas l'objet d'une demande de prise en charge.

Le codage du médicament – pas encore exhaustif – est en cours de montée en charge, et 10 % environ des médicaments remboursés n'étaient pas identifiables. Cependant les femmes dont les prescriptions n'ont pu être exploitées ne diffèrent pas significativement en terme d'âge des femmes ayant bénéficié d'un remboursement. Rien ne permet de supposer qu'il s'agit d'une population dont le comportement en terme de consommation médicamenteuse différerait.

Les médicaments délivrés par les pharmacies des hôpitaux ne figurent pas dans les bases de données et ont échappé à notre enquête.

Le choix de la période a pu induire un biais dû à d'éventuelles variations saisonnières. Cependant aucun des médicaments relevés avec une contre-indication relative ou absolue ne nous a paru soumis à de telles variations.

Nos résultats sont comparables à ceux d'une autre étude réalisée en Haute-Garonne selon une approche longitudinale [1]. Selon ses auteurs, 1,6 % des femmes avaient reçu au moins une prescription de la catégorie (*fetal risk outweighs benefits/risque fœtal supérieur au bénéfice*) de la classification de la *Food and Drug Administration* (FDA) au cours de la grossesse.

L'importance de la consommation pharmaceutique par les femmes enceintes est un fait connu mais rarement chiffré. Le risque calculé dans notre étude pour une femme enceinte de consommer un médicament était de 0,56 sur un mois, ce qui paraît considérable. Rappelons que la totalité de l'automédication et de la consommation de produits non pris en charge par l'assurance maladie échappait à notre étude.

Une approche différente, réalisée au centre hospitalier universitaire de Toulouse, a montré que 84 % des femmes avaient consommé au moins un médicament dans la semaine précédant une consultation prénatale, dont 11 % par automédication [3].

Les prescriptions ont été moins nombreuses lors du premier mois de grossesse. Peut-être, en l'absence de signes fonctionnels dans les quinze premiers jours de la grossesse, n'y a-t-il pas eu de recours au système de soins, et donc pas de prescription ? La réputation de particulière sensibilité de l'embryon en début de gestation peut également expliquer ce comportement.

Parmi les spécialités contre-indiquées, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) étaient le plus souvent en cause (ces médicaments peuvent être la cause de fermeture précoce du canal artériel ou d'insuffisance rénale néonatale grave).

La difficulté de prescription chez la femme enceinte est souvent contournée par le recours aux produits topiques. Ces produits sont porteurs d'une image d'innocuité susceptible d'abaisser la vigilance à leur égard des professionnels de santé, qu'ils soient prescripteurs ou pharmaciens.

Les médicaments topiques exposent cependant à de réels risques : deux cas de malformation ont été décrits à la suite de l'utilisation par la mère de tréti-noïne sous forme de crème [4].

On sait par ailleurs que la source la plus fréquente d'exposition des femmes enceintes à l'iode est l'utilisation d'antiseptiques cutanés. Ces produits sont susceptibles d'induire des dysthyroïdies fœtales [5, 6].

Les médicaments à application locale sont d'autant plus dangereux que la grossesse expose à un risque accru et prouvé de passage systémique [7] : récemment (en 1995) la spécialité *Erythromycine Bailleul*[®], solution pour application locale, a été retirée du marché en raison de la présence dans sa composition d'une grande quantité d'éthylglycol, substance à la fois tératogène et fortement absorbée par la peau [8].

La majorité des médicaments prescrits alors qu'ils présentaient une contre-indication absolue avec la grossesse des patientes de notre échantillon étaient des médicaments topiques.

Ramenées aux cas individuels et à l'importance des risques encourus, les prescriptions chez la femme enceinte de médicaments avec une contre-indication absolue soulèvent une question que l'on ne peut ignorer.

Des efforts sont encore nécessaires afin d'attirer l'attention des professionnels de santé sur la dangerosité de l'emploi de certains produits à usage externe chez la femme enceinte.

RÉFÉRENCES

1. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000;18,356:1735-6.
2. Autret E, Radal M, Jonville-Bera AP, Goehrs JM. Isotrétinoïne (Roaccutane) chez la femme en âge de procréer : insuffisance de suivi des recommandations de prescription. *Ann Dermatol Venerol* 1997;124:518-22.
3. Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Moly C, Fournie A, Montastruc JL. Consommation de médicaments pendant la grossesse : enquête auprès de 250 femmes en consultation dans un centre hospitalier universitaire. *J Gynecol Obstet Reprod* 2000;29:77-85.
4. Lipson AH, Collins F, Webster WS. Multiple congenital defects associated with maternal use of topical tretinoin. *Lancet* 1993;341:1382-3.
5. Danziger Y. Transient congenital hypothyroidism after topical iodine in pregnancy and lactation. *Arch Dis Child* 1987;62:295-6.
6. L'Allemand D. Iodine-induced alteration of thyroid function in newborn infants after prenatal and perinatal exposure to povidone iodine. *J Pediatr* 1983;102:935-8.
7. Mattison DR. Transdermal drug absorption during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:718-27.
8. Retrait d'Erythromycine Bailleul. *Rev Prescr* 1996;16,158:44.