Rapport d'activité

2015

Swiss Teratogen Information Service

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

Rue du Bugnon 17-01

1011 Lausanne

Contact: stis@chuv.ch

www.swisstis.ch

1. Présentation de l'activité

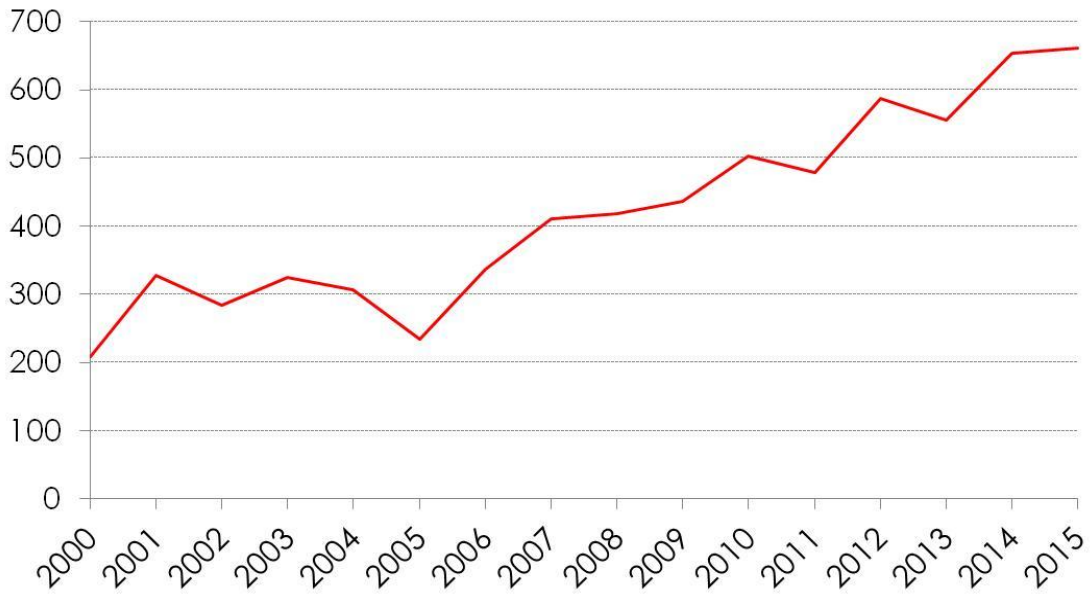
Le Swiss Teratogen Information Service (STIS) a pour mission d'informer et de conseiller les professionnels de santé dans toute la Suisse sur la sécurité et les risques liés à l'utilisation de médicaments et d'autres substances pendant la grossesse et l'allaitement. Simultanément, le STIS recueille dans une base de données les expositions qui lui sont rapportées par le biais de son service d'information, ainsi que les conséquences observées chez l'enfant après la naissance. De plus, le STIS assure un mandat de tératovigilance en collaboration avec Swissmedic. Les efforts de recherche scientifique, réalisés majoritairement dans le cadre du réseau international ENTIS (European Network of Teratology Information Services), ont pour but d'accroître les connaissances concernant les médicaments prescrits pendant la grossesse et l'allaitement. La synthèse de cette activité en 2015 se trouve dans ce rapport annuel.

2. Activités cliniques

a. Consultations

- Nombre total d'appels : 661

Fig. 1 Nombre de demandes traitées (2000 à 2015).



- 223 demandes d'ordre général (sans récolte prospective de données d'exposition)

- 438 cas introduits dans la base de données Terastis

  - Nombre de demandes par type d'exposition

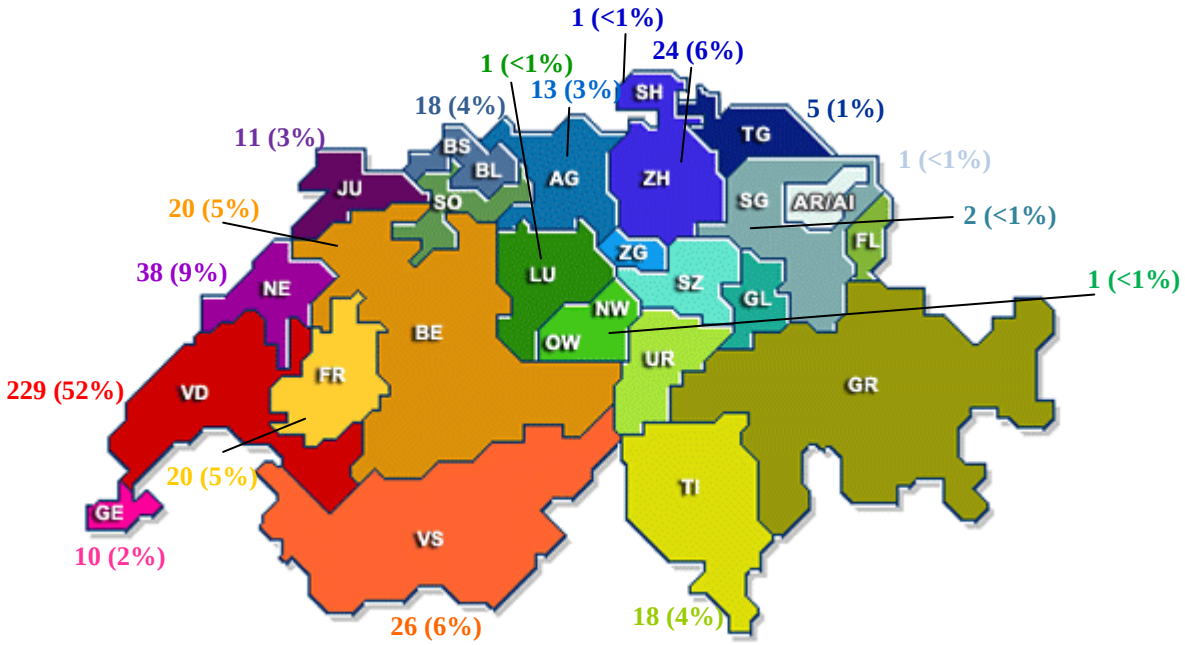
    - En cours de grossesse: 280
    - En prévision d'une grossesse : 63
    - Allaitement: 68
    - Périconceptionnel: 10
    - Exposition paternelle: 17

- Retour des suivis d'exposition : 63% de janvier à octobre 2015 (novembre et décembre 2015 relance encore en cours)
- Nombre de demandes par type de demandeur

  - Médecin Gynécologue : 225
  - Médecin Psychiatre : 107
  - Médecin d'une autre spécialité : 30
  - Médecin Généraliste/Interniste : 27
  - Pharmacien : 9
  - Sage-femme : 7
  - Médecin Pédiatre/Néonatologue : 17
  - Autres : 16

Les questions proviennent pour la majorité de médecins installés mais également de divers hôpitaux de Suisse. De façon occasionnelle, le STIS reçoit également des demandes d'information de pharmaciens et de sages-femmes.
Un petit nombre de particuliers appelle également directement le centre, après avoir reçu le numéro de la part de leur médecin. Nous ne leur répondons en principe pas par écrit, mais adressons de cas en cas le rapport et le questionnaire au médecin traitant.

- Répartition géographique de demandes enregistrées dans la base STIS



Plus de trois quarts des appels (83%) proviennent des cantons de Vaud, Neuchâtel, Valais, Zurich, Fribourg et Berne. Le STIS est également contacté par des professionnels de la santé d'autres cantons, notamment Tessin (4%), Bâle (4%), Jura (3%), Genève (2%), Thurgovie (1%), St Gall (<1%), Obwald (<1%), Schaffhouse (<1%), Lucerne (<1%), Appenzell Rhodes extérieurs (<1%) et Argovie (<1%).

- Les 438 cas ont concerné 956 substances thérapeutiques
- Classes de médicaments les plus souvent mentionnées (classe ATC):

A Appareil digestif et métabolisme :	90
B Sang et organes hématopoïétiques :	73
C Système cardio-vasculaire :	33
D Dermatologie :	20
G Système urogénital et hormones sexuelles :	41
H Hormones systémiques :	26
J Anti-infectieux systémiques :	77
L Antinéoplasiques et immunomodulateurs :	58
M Appareil locomoteur :	34
N Système nerveux central :	433
P Antiparasitaires, insecticides et insectifuges:	16
R Système respiratoire:	32
S Organes sensoriels :	3
V Divers :	20

b. Annonces de tératovigilance

Au total 86 annonces de tératovigilance faisant suite à une demande de consultation traitée par le centre ont été transmises à Swissmedic durant l'année 2015.

Les critères suivants ont motivé l'annonce de ces cas :

– Complication pendant la grossesse ou chez le nouveau-né	31
– Exposition préoccupante (à un médicament tératogène ou un médicament dont l'utilisation n'est pas ou peu documentée pendant la grossesse)	21
– Avortement spontané ou mort fœtale	16
– Interruption volontaire de grossesse (IVG)	8
– Malformation	10

- Les expositions à un médicament réputé tératogène, ayant résulté ou non en une issue défavorable de la grossesse, ont concerné (19 cas): des antiépileptiques (n = 5), l'isotrétinoïne (n = 5), le misoprostol (n = 8) et le méthotrexate (n = 1).

c. Collaborations

- Ouvrage : J.F. Delaloye, A. Panchaud, E. Weisskopf, U. Winterfeld, L. Rothuizen, Y. Vial, C. Csajka, T. Buclin, P. Hohlfeld. Médicaments grossesse et lactation. Médecine & Hygiène. 4è édition. 2015.
- Mandat Swissmedic-avis d'expert: U. Winterfeld, D. Baud, A. Panchaud, L. E. Rothuizen, F. Livio, T. Buclin. *Risques de troubles du développement psychomoteur et de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité chez les enfants exposés in utero au paracétamol.* 2014/2015.
- Association Suisse de Pharmacologie Périnatale (SAPP).

3. Enseignements

- *Médicaments pendant la grossesse et l'allaitement*: utilisation off label, Cours pré-gradué 5ème année, Ecole Romande de Pharmacie, Université de Genève (Master, 2 périodes).
- *Médicaments grossesse et allaitement*. Enseignements coordonnés 4ème année, Ecole Romande de Pharmacie, Université de Genève (Master, 4 semaines).
- *Utilisation appropriée des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement*, Filière Sage-femme et homme sage-femme, Haute Ecole Cantonale Vaudoise de la Santé (Bachelor, 12 périodes).
- *Adaptation thérapeutique pendant la grossesse et l'allaitement*, Cours pré-gradué 4ème année, Ecole Romande de Pharmacie, Université de Genève (Master, 2 périodes).
- *Thérapeutique psychiatrique pendant la grossesse et l'allaitement*, formation continue de Psychopharmacologie. Hôpital psychiatrique de Cery (formation continue pour médecins assistants, 1 période).
- *Exposition néonatale aux traitements maternels*. Module ADNN, Service de Néonatologie, CHUV (formation continue pour le personnel médical et soignant du service, 1 période en mai et 1 en novembre).
- *Pharmacologie et tératovigilance*, Filière Sage-femme et homme sage-femme, Haute Ecole Cantonale Vaudoise de la Santé (Bachelor, 4 périodes).
- *Prescription chez la femme enceinte ou qui allaite* – cours pré-gradué en Médecine UNIL/FBM, module 2.4 (Master, 1 période).
- *Médicaments & modifications pharmacocinétiques pendant la grossesse*, Filière Sage-femme et homme sage-femme, Haute Ecole Cantonale Vaudoise de la Santé (séminaire de travail de Bachelor, 1 période)
- *Médicaments grossesse et allaitement* – CAS pharmacie clinique (UNIGe-Université Joseph Fourrier, Grenoble- 8 périodes)

4. Conférences et séminaires de formation continue

- Winterfeld U, Rothuizen LE . Teratovigilance : what to do with inadvertent drug exposure in pregnancy? Workshop. 83. SGIM Jahresversammlung 2015 vom 20. - 22. Mai 2015. Basel.
- Weisskopf E. Nouveau-nés et médicaments: exposition aux traitements maternels via le placenta et le lait maternel. Symposium. Promotion allaitement maternel Suisse le 9 septembre 2015. Lausanne.

5. Publications, communications orales et posters

- Winterfeld U, Klinger G, Panchaud A, Stephens S, Arnon J, Malm H, te Winkel B, Clementi M, Pistelli A, Manakova E, Eleftheriou G, Merlob P, Kaplan YC, Buclin T, Rothuizen LE. *Pregnancy outcome following maternal exposure to mirtazapine: a multicentre prospective study*. J Clin Psychopharmacol. 2015 Jun;35(3):250-9.
- Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N, Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Richardson JL, Rothuizen LE, Pistelli A, Malm H, Eleftheriou G, Kennedy D, Kadioglu Duman M, Meister R, Schaefer C. *Pregnancy outcome after TNF-α inhibitor therapy during the first trimester. A prospective multicenter cohort study*. Br J Clin Pharmacol. 2015 Oct;80(4):727-39.
- Lupattelli A, Spigset O, Björnsdóttir I, Hämeen-Anttila K, Mårdby AC, Panchaud A, Juraski RG, Rudolf G, Odalovic M, Drozd M, Twigg MJ, Juch H, Moretti ME, Kennedy D, Rieutord A, Zagorodnikova K, Passier A, Nordeng H. *Patterns and factors associated with low adherence to psychotropic medications during pregnancy--a cross-sectional, multinational web-based study.* Depress Anxiety. 2015 Jun;32(6):426-36.
- Weisskopf E, Fischer CJ, Bickle Graz M, Morisod Harari M, Tolsa JF, Claris O, Vial Y, Eap CB, Csajka C, Panchaud A. *Risk-benefit balance assessment of SSRI antidepressant use during pregnancy and lactation based on best available evidence.* Expert Opin Drug Saf. 2015 Mar;14(3):413-27.
- Winterfeld U, Baud D, Panchaud A, Rothuizen L, Livio F, Stoller R, Buclin T. *Exposition in utero au paracétamol et troubles du développement: des doutes insuffisants pour changer nos pratiques!* pharmaJournal 23 | 11.2015: 11-12.
- Winterfeld U, Baud D, Panchaud A, Rothuizen L, Livio F, Stoller R, Buclin T. *Exposition in utero au paracétamol et troubles du développement: des doutes insuffisants pour changer nos pratiques!* Bulletin Des Médecins Suisses – Schweizerische Ärztezeitung – Bollettino Dei Medici Svizzeri 2015;96(41):1494–1495.
- Winterfeld U, Merlob P, Baud D, Panchaud A, Rothuizen LE, Bernard N, Vial T, Yates LM, Pistelli A, Ellfolk M, Eleftheriou G, de Vries LC, Bozzo P, Jonville-Bera AP, Kadioglu M, Biollaz J, Buclin T. *Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin: a reason for concern?* A collaborative ENTIS and Motherisk study. 12th Congress of EACPT, 2015, Madrid. [Oral communication].
- Friedrich S, Beyersmann J, Winterfeld U, Allignol A. *Nonparametric estimation of pregnancy outcome probabilities.* 36th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics (ISCB2015), August 23-27, 2015, Utrecht. [Oral communication].
- Friedrich S, Beyersmann J, Winterfeld U, Allignol A. *Estimation of pregnancy outcome probabilities in the presence of heavy left-truncation.* 61. Biometrisches Kolloquium der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (IBS-DR). 15.-18. März 2015. Technische Universität Dortmund. [Oral communication].

- Weisskopf E, Panchaud A, Csajka C, Eap CB. Placental transfer of antidepressant medications and the effect of maternal and fetal drug transporter polymorphisms. 20th North American ISSX Meeting. October 18 - 22, 2015. Orlando. [Poster].
- Winterfeld U, Merlob P, Baud D, Panchaud A, Rothuizen LE, Bernard N, Vial T, Yates LM, Pistelli A, Ellfolk M, Eleftheriou G, de Vries LC, Bozzo P, Jonville-Bera AP, Kadioglu M, Biollaz J, Buclin T. *Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin: a reason for concern? A collaborative ENTIS and Motherisk study.* 83. SGIM Jahresversammlung 2015 vom 20. - 22. Mai 2015. Basel. [Poster].
- Friedrich S, Beyersmann J, Winterfeld U, Schumacher M, Allignol A. *Nonparametric estimation of pregnancy outcome probabilities.* Article soumis à Annals of Applied Statistics.
- Winterfeld U, Merlob P, Baud D, Rousson V, Panchaud A, Rothuizen LE, Bernard N, Vial T, Yates LM, Pistelli A, Ellfolk M, Eleftheriou G, de Vries LC, Jonville-Bera A-P, Kadioglu M, Biollaz J, Buclin T. *Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin: a reason for concern?* Article soumis à Neurology.
- Corbel A, Baud D, Beney J, Csajka C, Panchaud A. *Utility of an algorithm to increase the accuracy of medication history in an obstetrical setting?* Article soumis à PLoSOne.
- Panchaud A, Di Paolo E, Koutsokera A, Winterfeld U, Weisskopf E, Baud D, Sauty A, Csajka C. *Safety of drug use during pregnancy and breastfeeding in cystic fibrosis patients.* Article accepté pour publication par Respiration.
- Weisskopf E, Fischer Fumeaux C, Bickle M Graz, Morisod Harari M, Epiney M, Borradori-Tolsa C, Rouiller S, Tolsa JF, Claris O, Vial Y, Eap CB, Csajka C, Panchaud A. *Le bon usage des antidépresseurs ISRS durant la grossesse - le défi de l'évaluation de la balance bénéfice-risque.* Article accepté pour publication par la Revue Médicale Suisse.

6. Projets de recherche en cours

- Collaborative study ENTIS & Motherisk: Metformine exposure during pregnancy.
- Collaborative work ENTIS: Adherence to pharmacotherapy during pregnancy - opportunities to improve maternal-fetal health.
- ENTIS survey: description of the legal requirements and practical settings for collaborative ENTIS studies.
- Utilisation des antiépileptiques pendant l'allaitement: revue de la littérature, analyse critique du Résumé Caractéristique du Produit et série d'observations.
- Efavirenz (EFV) safety during pregnancy: a multicohort analysis- Analysis proposal for MoChiV and SHCS, in collaboration with PENTA and ECS
- Pharmacokinetics & pharmacodynamics of Nifedipine in preterm labor.
- Prediction of infant drug exposure to antidepressant through breastfeeding using population pharmacokinetic modeling and simulation (Projet Fonds National Suisse n°320030_135650).
- Lactobank: use of population pharmacokinetic modelling to investigate the magnitude and determinants of drug excretion into breastmilk.

7. Ressources

- L'équipe du STIS

  - 1 Pharmacien à 100%
  - Médecin-chef et médecin hospitalier répondant médical à 40%
  - 1 Pharmacien à 10%
  - Contribution régulière à faible degré de consultants de la Division de Pharmacologie Clinique
  - Contribution régulière du secrétariat de la Division de Pharmacologie Clinique

- En 2015 le support financier a été assuré par le CHUV sur la base d'un mandat de « tâche de santé publique » émanant de l'Etat de Vaud (qui assure également le soutien logistique) ainsi que par un subside de Swissmedic.
- The Young Clinical Science Research Award 2015. Faculty of Biology and Medicine, University of Lausanne.
- Grant (48'000 USD) assigned by the CHUV for a two year fellowship at the school of Public Health, Harvard University (2015).