

# Rapport d'activité

2017

## Swiss Teratogen Information Service



Service de Pharmacologie Clinique

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

Rue du Bugnon 17-01

1011 Lausanne

Contact: [stis@chuv.ch](mailto:stis@chuv.ch)

[www.swisstis.ch](http://www.swisstis.ch)

## 1. Présentation de l'activité

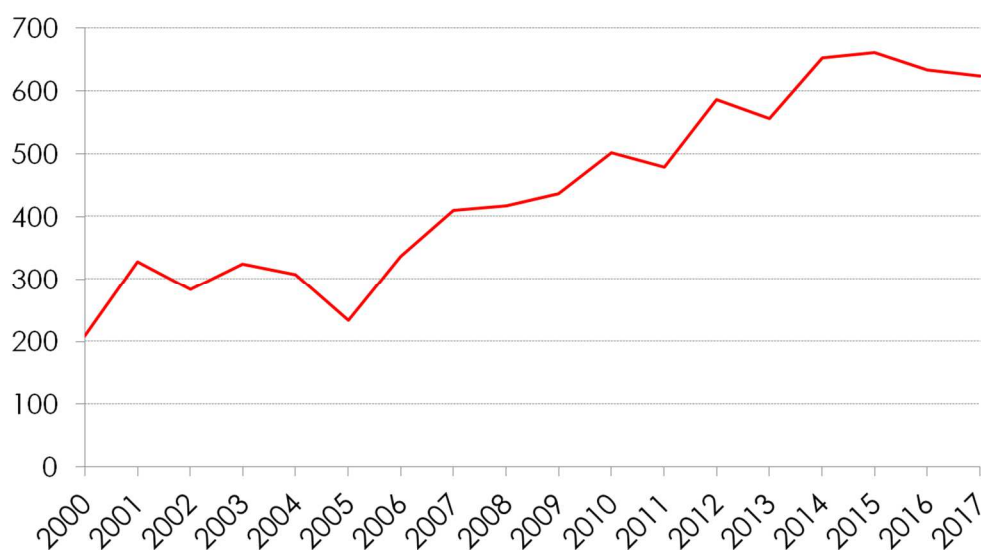
Le Swiss Teratogen Information Service (STIS) a pour mission d'informer et de conseiller les professionnels de santé dans toute la Suisse sur la sécurité et les risques liés à l'utilisation de médicaments et d'autres substances pendant la grossesse et l'allaitement. Simultanément, le STIS recueille dans une base de données les expositions qui lui sont rapportées par le biais des demandes de conseil, 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 2017 se trouve dans ce rapport annuel.

## 2. Activités cliniques

### a. Consultations

- ▶ Nombre total de demandes de consultation : 624.

**Fig. 1 Nombre de demandes traitées (2000 à 2017).**



- ▶ 184 demandes d'ordre général (sans récolte prospective de données d'exposition)
- ▶ 440 cas introduits dans la base de données Terastis
  - Nombre de demandes par type d'exposition :

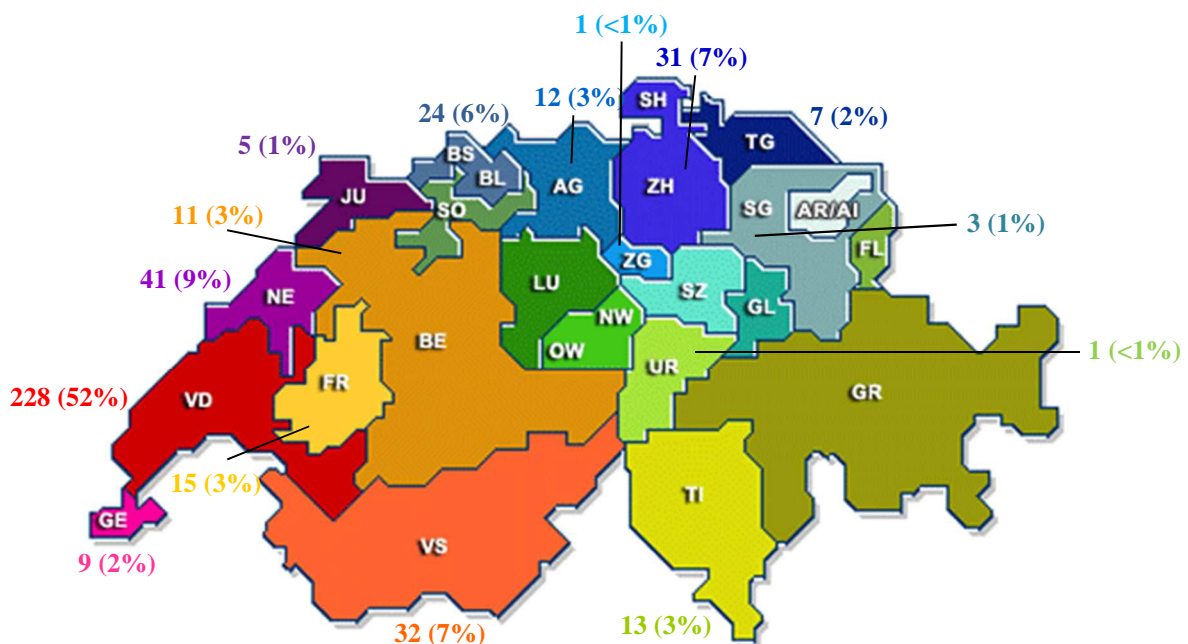
▪ En cours de grossesse :	289
▪ En prévision d'une grossesse :	71
▪ Allaitement :	67
▪ Exposition périconceptionnelle :	3
▪ Exposition paternelle :	10

- Retour des suivis d'exposition : 58% de janvier à novembre 2017 (décembre 2017 relance encore en cours)
- Nombre de demandes par type de demandeur :
  - Médecin Gynécologue : 239
  - Médecin Psychiatre : 102
  - Médecin d'une autre spécialité : 34
  - Médecin Pédiatre/Néonatalogue : 19
  - Médecin Généraliste/Interniste : 16
  - Sage-femme : 7
  - Pharmacien : 5
  - Patiente : 6
  - Autres : 12

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 des trois quarts des appels (81%) proviennent des cantons de Vaud, Neuchâtel, Valais, Zurich et Bâle. Le STIS est également contacté par des professionnels de la santé d'autres cantons, notamment : Fribourg (3%), Tessin (3%), Argovie (3%), Berne (3%), Genève (2%), Thurgovie (2%), Jura (1%), St-Gall (1%), Uri (<1%) et Zoug (<1%).

- Les 440 cas ont concerné 1124 substances thérapeutiques ; les classes de médicaments les plus souvent mentionnées (classe ATC) sont :

<b>A</b> Appareil digestif et métabolisme :	111
<b>B</b> Sang et organes hématopoïétiques :	84
<b>C</b> Système cardio-vasculaire :	52
<b>D</b> Dermatologie :	27
<b>G</b> Système urogénital et hormones sexuelles :	28
<b>H</b> Hormones systémiques :	31
<b>J</b> Anti-infectieux systémiques :	75
<b>L</b> Antinéoplasiques et immunomodulateurs :	77
<b>M</b> Appareil locomoteur :	33
<b>N</b> Système nerveux central :	496
<b>P</b> Antiparasitaires, insecticides et insectifuges:	13
<b>R</b> Système respiratoire:	57
<b>S</b> Organes sensoriels :	10
<b>V</b> Divers :	30

## b. Annonces de tératovigilance

Au total 65 annonces de tératovigilance faisant suite à une demande de consultation traitée par le centre ont été transmises à Swissmedic durant l'année 2017.

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

– Complication pendant la grossesse ou chez le nouveau-né	18
– Exposition préoccupante (à un médicament tératogène ou un médicament dont l'utilisation n'est pas ou que peu documentée pendant la grossesse)	13
– Avortement spontané ou mort fœtale	13
– Interruption volontaire de grossesse (IVG)	5
– Malformation(s)	13
– Anomalies neurocomportementales	3

Les expositions à un médicament réputé tératogène, ayant résulté ou non en une issue défavorable de la grossesse, ont concerné 14 cas : l'acide valproïque (n = 8), l'isotrétinoïne (n = 3), topiramate + carbamazépine (n = 1), le mycophénolate mofétil (en exposition paternelle) (n = 1), et le misoprostol + lithium (n = 1).

### c. Collaborations

- ▶ Secrétariat du *European Network of Teratology Information Services* (ENTIS).
- ▶ Participations aux colloques du secteur « prénatal » (service de Gynécologie & Obstétrique CHUV).
- ▶ Commission Permanente des Médicaments (CPM) du CHUV : bulletin de diffusion destiné à l'institution « Acide valproïque (Dépakine® et génériques) : Risques liés à une exposition pendant la grossesse »
- ▶ Swissmedic : évaluation brève des données existantes sur le risque reproductif des antifongiques azolés (statistiques des consultations et annonces du STIS, sélection d'extraits de la littérature).
- ▶ Association Suisse de Pharmacologie Périnatale (SAPP).

## 3. Enseignements

- ▶ *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 Néonatalogie, CHUV (formation continue pour le personnel médical et soignant du service, 1 période en mai et 1 période en novembre).
- ▶ *Médicaments grossesse et allaitement*. CAS pharmacie clinique (UNIGE-Université Joseph Fourier, Grenoble - 8 périodes).
- ▶ *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 pendant la grossesse et l'allaitement: utilisation off label*. Cours pré-gradué 5ème année, Ecole Romande de Pharmacie, Université de Genève (Master, 2 périodes).
- ▶ *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).

## 4. Conférences et séminaires de formation continue

- ▶ Vallotton L. Valproate Syndrome: case reports from the STIS. RPVZ meeting 03.03.2017, Swissmedic, Bern.
- ▶ Panchaud A. Médicaments, grossesse et allaitement. Société Valaisanne de Pharmacie, Martigny, November, 2017.
- ▶ Panchaud A, Lepigeon K. antidresseurs pendant la grossesse - communication du risque. Journées d'automne du GRSSGO, Montreux, Novembre 2017.

## 5. Publications, communications orales et posters

- ▶ Panchaud A, Rousson V, Vial T, Bernard N, Baud D, Amar E, De Santis M, Pistelli A, Dautriche A, Beau-Salinas F, Cassina M, Dunstan H, Passier A, Kaplan YC, Duman MK, Maňáková E, Eleftheriou G, Klinger G, Winterfeld U, Rothuizen LE, Buclin T, Csajka C, Hernandez-Diaz S. Pregnancy outcomes in women on metformin for diabetes or other indications among those seeking teratology information services. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Dec 7. doi: 10.1111/bcp.13481. [Epub ahead of print]
- ▶ Panchaud A, Hernandez-Diaz S, Freeman MP, Viguera AC, MacDonald SC, Sosinsky AZ, Cohen LS. Use of atypical antipsychotics in pregnancy and maternal gestational diabetes. *J Psychiatr Res*. 2017 Jul 29;95:84-90.
- ▶ Weisskopf E, Panchaud A, Nguyen KA, Grosjean D, Hascoët JM, Csajka C, Eap CB, Ansermot N; collaborators of the SSRI-Breast Milk study. Simultaneous determination of selective serotonin reuptake inhibitors and their main metabolites in human breast milk by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2017 Jul 1;1057:101-109.
- ▶ Friedrich S, Beyersmann J, Allignol A, Winterfeld U, Schumacher M. Nonparametric estimation of pregnancy outcome probabilities. *Annals of Applied Statistics*. 2017.11 (2):840-867.
- ▶ Marzolini C, Decosterd L, Winterfeld U, Tissot F, Francini K, Buclin T, Livio F. Free and total plasma concentrations of elvitegravir/cobicistat during pregnancy and postpartum: a case report. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 May 16. doi: 10.1111/bcp.13310. [Epub ahead of print].
- ▶ Paterno E, Bateman BT, Huybrechts KF, MacDonald SC, Cohen JM, Desai RJ, Panchaud A, Mogun H, Pennell PB, Hernandez-Diaz S. Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations. *Neurology*. 2017 May 23;88(21):2020-2025.
- ▶ Vouga M, Musso D, Schaub B, Panchaud A, Baud D. Zika virus: are we going too far? *Lancet*. 2017 Jan 14;389(10065):151.
- ▶ Crettenand M, Rossetti AO, Buclin T, Winterfeld U. Antiepileptika in der Stillzeit: wie beraten wir die Mütter? *Der Nervenarzt*. [Accepted for publication]
- ▶ Rousson V, Allignol A, Arousseau A, Winterfeld U, Beyersmann J. Stabilizing cumulative incidence estimation of pregnancy outcome with delayed entries. *Biometrical Journal*. [Under revision]
- ▶ Winterfeld U, Weber-Schöndorfer C, Schaefer C, von Elm E, Buclin T. Ethical approval for multicenter cohort studies on drug exposure during pregnancy: a survey among members of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reproductive Toxicology*. [Under revision]
- ▶ Panchaud A., Gerardin P., Merriam A., Goncé A., Musso D., Vouga M., Hernandez-Diaz S., Baud D.. Congenital Zika syndrome: time to centralize data in an international registry. International Conference on Zika virus, Washington DC, 2017. [Oral communication]
- ▶ Rousson V, Allignol A, Arousseau A, Winterfeld U, Beyersmann J. A comparison of two approaches to stabilize cumulative incidence estimation of pregnancy outcome with delayed entries. CEN-ISBS 2017, Vienna, September 1, 2017 [Oral communication]
- ▶ Crettenand M, Rossetti AO, Buclin T, Winterfeld U. Use of antiepileptic drugs during breastfeeding: what do we tell the mother? SGAIM Frühjahrskongress 2017 vom 3. - 5. Mai 2017. Lausanne [Poster].
- ▶ Crettenand M, Rossetti AO, Buclin T, Winterfeld U. Use of antiepileptic drugs during breastfeeding: what do we tell the mother? 28th conference of the European Network

of Teratology Information Services, Budapest, Saturday 2nd to Tuesday 5th September, 2017 [Poster].

- ▶ Marzolini C, Decosterd L, Winterfeld U, Tissot F, Francini K, Buclin T, Livio F. Free and total plasma concentrations of elvitegravir/cobicistat during pregnancy and postpartum: a case report. 28th conference of the European Network of Teratology Information Services, Budapest, Saturday 2nd to Tuesday 5th September, 2017 [Poster].
- ▶ Marciano Dias T., Csajka C., Panchaud A. Prévalence et déterminants de l'utilisation de médicaments pendant la grossesse : étude transversale. Réunion annuelle commune de la SSMI/GSASA, Basel, Switzerland 2017. [Poster]

## 6. Projets de recherche en cours

- ▶ Pregnancy outcome following maternal exposure to fingolimod: a collaborative ENTIS study.
- ▶ RAAS-inhibitors during the second and/or third trimester of pregnancy. ENTIS multicenter case series.
- ▶ Efavirenz (EFV) safety during pregnancy: a multicohort analysis.
- ▶ Adherence in pregnancy – ENTIS statement paper.
- ▶ Individual Patient Data meta-analysis on maternal depression, antidepressant use, and adverse pregnancy outcomes.
- ▶ Pharmacokinetics & pharmacodynamics of Nifedipine in preterm labor.
- ▶ Prediction of infant drug exposure to antidepressants through breastfeeding using population pharmacokinetic modeling and simulation (Projet Fonds National Suisse n° 320030\_135650).
- ▶ MOB: use of population pharmacokinetic modelling to investigate the pharmacokinetic of drugs in pregnancy.
- ▶ International registry for Zika in pregnancy.

## 7. Ressources

- ▶ L'équipe du STIS comprend :
  - 1 Pharmacien à 100% à partir du 1.9.2017 (avant congé maternité)
  - 1 Pharmacien à 50% à partir du ? 1.7.2017
  - 1 Médecin-assistant à 60% jusqu'au 30.6.2017
  - Médecin-chef et médecin hospitalier répondant médical à 40%
  - Contribution régulière des médecins-assistants et superviseurs de la Division de Pharmacologie Clinique
  - Contribution régulière du secrétariat de la Division de Pharmacologie Clinique
- ▶ En 2017, 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.
- ▶ A noter par ailleurs qu'une collaboratrice du STIS a obtenu une formation (fellowship) de 2 ans à l'Université de Harvard (School of Public Health) (2015) ; elle bénéficie des soutiens financiers suivants :
  - Bourse (48'000 USD) attribuée par le CHUV.

- Bourse (30'000.- SFr) attribuée par la Fondation pour la recherche et le développement en gynécologie et obstétrique: "Comparative safety and effectiveness of antipsychotics in pregnancy".
- Bourse (20'000.- SFr) attribuée par la Fondation pour la recherche et le développement en pharmacologie clinique: "Comparative safety and effectiveness of antipsychotics in pregnancy".
- Bourse (88'800.- USD) attribuée par le Fonds National Suisse (P3SMP3—158808/1): "Comparative safety and effectiveness of atypical antipsychotics in Pregnancy".