

Rapport d'activité

2018

Swiss Teratogen Information Service



Service de Pharmacologie Clinique

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

Rue du Bugnon 17-01

1011 Lausanne

Contact: stis@chuv.ch

www.swisstis.ch

1. Présentation de l'activité

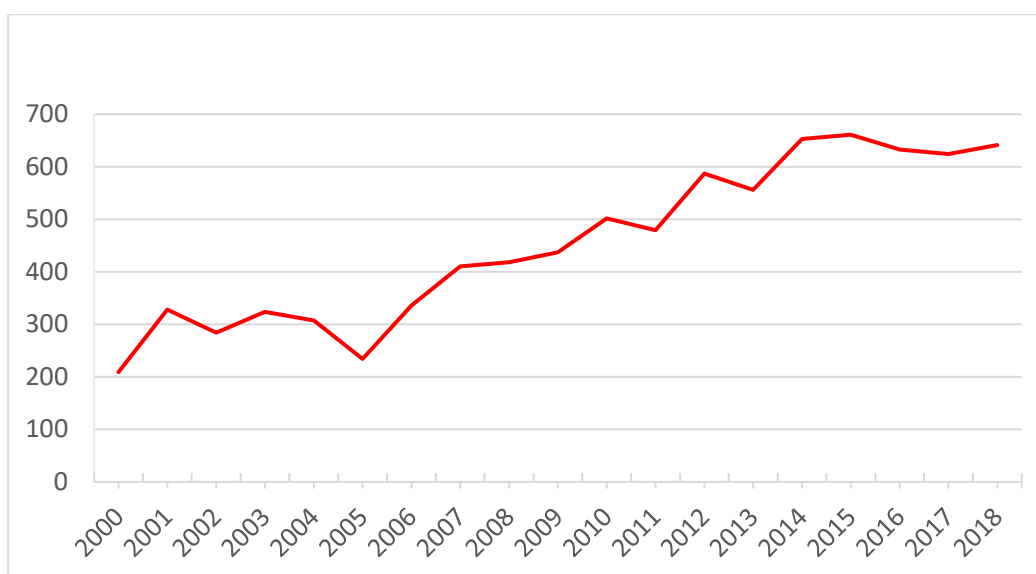
Le Swiss Teratogen Information Service (STIS) a pour mission d'informer et de conseiller les professionnels de santé dans toute la Suisse sur la sécurité et les risques liés à l'utilisation de médicaments et d'autres substances pendant la grossesse et l'allaitement. Simultanément, le STIS recueille dans une base de données les expositions qui lui sont rapportées par le biais 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 2018 se trouve dans ce rapport annuel.

2. Activités cliniques

a. Consultations

- ▶ Nombre total de demandes de consultation : 641.

Fig. 1 Nombre de demandes traitées (2000 à 2018).



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

- ▶ 432 cas introduits dans la base de données Terastis

– Nombre de demandes par type d'exposition :

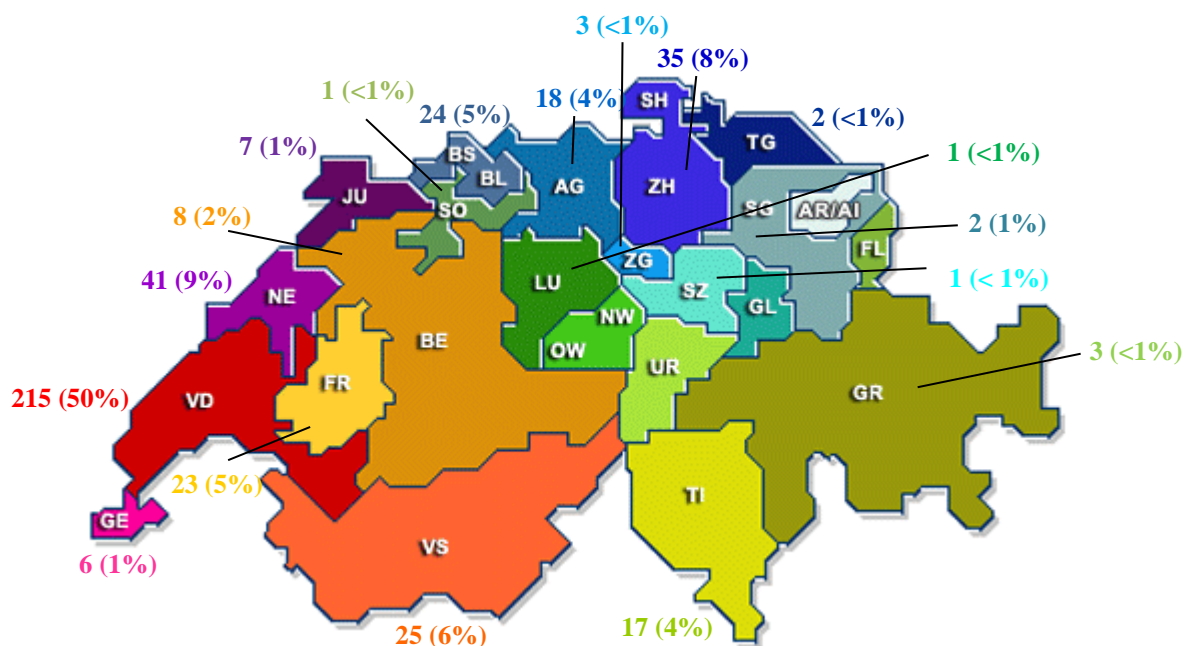
▪ En cours de grossesse :	277
▪ En prévision d'une grossesse :	83
▪ Allaitement :	55
▪ Exposition périconceptionnelle :	12
▪ Exposition paternelle :	5

- Retour des suivis d'exposition : 64%
- Nombre de demandes par type de demandeur :
 - Médecin Gynécologue : 244
 - Médecin Psychiatre : 90
 - Médecin d'une autre spécialité : 25
 - Médecin Pédiatre/Néonatalogue : 11
 - Médecin Généraliste/Interniste : 11
 - Sage-femme : 3
 - Pharmacien : 2
 - Patiente : 3
 - Autres : 43

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 (83%) proviennent des cantons de Vaud, Neuchâtel, Valais, Fribourg, Zurich et Bâle. Le STIS est également contacté par des professionnels de la santé d'autres cantons, notamment : Tessin (4%), Argovie (4%), Berne (2%), Genève (1%), Jura (1%), St-Gall (<1%), Lucerne (<1%), Grisons (<1%), Schwytz (<1%), Soleure (<1%) et Zoug (<1%).

- Les 432 cas ont concerné 354 substances thérapeutiques ; les classes de médicaments les plus souvent mentionnées (classe ATC) sont :

A Appareil digestif et métabolisme :	101
B Sang et organes hématopoïétiques :	90
C Système cardio-vasculaire :	57
D Dermatologie :	27
G Système urogénital et hormones sexuelles :	23
H Hormones systémiques :	24
J Anti-infectieux systémiques :	56
L Antinéoplasiques et immunomodulateurs :	72
M Appareil locomoteur :	31
N Système nerveux central :	479
P Antiparasitaires, insecticides et insectifuges :	17
R Système respiratoire :	41
S Organes sensoriels :	4
V Divers :	19

b. Annonces de tératovigilance

Au total 47 annonces de tératovigilance ont été transmises à Swissmedic durant l'année 2018.

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

- Complication pendant la grossesse ou chez le nouveau-né	17
- Exposition préoccupante (à un médicament tératogène ou un médicament dont l'utilisation n'est pas ou que peu documentée pendant la grossesse)	11
- Avortement spontané ou mort fœtale	12
- Malformation(s)	6
- Interruption volontaire de grossesse (IVG)	1

Les expositions à un médicament réputé tératogène, ayant résulté ou non en une issue défavorable de la grossesse, ont concerné 8 cas : l'acide valproïque (n = 3), l'isotrétinoïne (n = 2), le methotrexate (n = 2), et le misoprostol (n = 1).

Les autres médicaments pas ou peu documentés pendant la grossesse : eltrombopag et azathioprine (n=1), fingolimod et clindamycine (n=1), mépolizumab (n=1)

3. Collaborations

- ▶ Participations aux colloques du secteur « prénatal » (service de Gynécologie & Obstétrique CHUV).
- ▶ Développement d'une consultation « médicament et grossesse » à la maternité du CHUV
- ▶ Since 2018 Member of scientific committee of Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin – médicaments grossesse et allaitement, Université de Montreal
- ▶ Secretariat ENTIS

4. Enseignements

- ▶ CAS périnatalité et petite enfance : médication grossesse et allaitement
- ▶ Colloque Pharmacologie clinique / Pharmacie : *Présentation de cas*. Formation continue FPH pharmacie hospitalière et clinique et Société Suisse de Pharmacologie et Toxicologie cliniques. CHUV, le 5.06.2018.
- ▶ *Thérapeutique psychiatrique pendant la grossesse et l'allaitement*. Formation continue de Psychopharmacologie, hôpital psychiatrique de Cery (formation continue pour médecins assistants, 1 période).
- ▶ *Médicaments grossesse et allaitement*. CAS pharmacie clinique (UNIGE-Université Joseph Fourier, Grenoble - 8 périodes).
- ▶ *Appropriate use of drugs during pregnancy and breastfeeding*, Filière Sage-femme et homme sage-femme, Haute Ecole de Santé Vaud (Bachelor, 12 h).
- ▶ *Prescription chez la femme enceinte ou qui allaite*. Cours pré-gradué en Médecine UNIL/FBM, module 2.4 (Master, 1 période).
- ▶ *Treatment adjustments in pregnancy and lactation*, School of pharmaceutical sciences, University of Geneva, University of Lausanne (Master degree, 2h)
- ▶ *Learning pharmacoepidemiology through examples*, School of pharmaceutical sciences, University of Geneva, University of Lausanne (Master degree, optional course, 48h - 3 ECTS)
- ▶ *Basics of pharmacoepidemiology*, School of pharmaceutical sciences, University of Geneva, University of Lausanne (Bachelor degree, 6h in "complément aux sciences pharmaceutiques")

5. Conférences et séminaires de formation continue

U. Winterfeld. Tératovigilance : aspects méthodologiques. *Colloque de pharmacologie clinique Genève-Vaud. Nyon, février 2018.*

A. Panchaud. Médicaments et allaitement. *Pédiatrie refresh and update. Lausanne, novembre 2018*

A. Panchaud. Metformin during pregnancy: a safe option? *Séminaire en sciences pharmaceutiques. Zermatt, September 2018.*

6. Publications, communications orales et posters

- ▶ Martinez de Tejada B; European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration Study Group. Birth Defects After Exposure to Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy at Conception/First Trimester of Pregnancy: A Multicohort Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019 Mar 1;80(3):316-324.
- ▶ Rousson V, Allignol A, Aurousseau A, Winterfeld U, Beyersmann J. Stabilizing cumulative incidence estimation of pregnancy outcome with delayed entries. *Biom J*. 2018 Jul 8. doi: 10.1002/bimj.201700237.
- ▶ 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). *Reprod Toxicol*. 2018 Sep;80:68-72.
- ▶ Crettenand M, Rossetti AO, Buclin T, Winterfeld U. [Use of antiepileptic drugs during breastfeeding : What do we tell the mother?] *Nervenarzt*. 2018 Aug;89(8):913-921.
- ▶ L. Pomar, G. Malinger , D. Musso, M. Vouga, A. Panchaud, D. Baud. Zika virus during pregnancy: from maternal exposure to congenital Zika virus syndrome. *Prenatal Diagnosis* 2019. May;39(6):420-430.
- ▶ S. C MacDonald, J. M Cohen, A. Panchaud, M. A. Hernán, T. F McElrath, K. F. Huybrechts, S. Hernández-Díaz. Identifying Pregnancies in Insurance Claims Data: Methods and Application to Retinoid Teratogenic Surveillance. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2019. Sep;28(9):1211-1221.
- ▶ L. Pomar, M. Vouga, V. Lambert, C. Pomar, N. Hcini, A. Jolivet, G. Benoist, D. Rousset, S. Matheus, G. Malinger, A. Panchaud, G. Carles, D. Baud. Maternal-fetal transmission and symptomatic infants with Zika virus in French guinea. *BMJ* 2018. Oct 31;363:k4431. doi: 10.1136/bmj.k4431.
- ▶ S. Masmajan, D. Baud, D. Musso*, A. Panchaud*. Zika virus, vaccines and antiviral strategies. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2018. Volume 16(6):471-483
- ▶ A. Panchaud, J-M. Cohen, E. Patorno, K-F. Huybrechts, H. Mogun, S. Hernandez-Diaz, B-T. Bateman. Anticonvulsants and the risk of perinatal bleeding complications. *Neurology* 2018. Volume 91(6): e533-e542
- ▶ Lupattelli A, M.J. Twigg, K. Zagorodnikova, M.E. Moretti, M. Drozd, A. Panchaud, A. Rieutord, R. Gjergja Juraski, M. Odalovic, D. Kennedy, G. Rudolf G, H. Juch, H. Nordeng. Self-reported perinatal depressive symptoms and postnatal symptom severity after treatment with antidepressants in pregnancy: a cross-sectional study

using the Edinburgh Postnatal Depression Scale in 12 European countries. *Clinical Epidemiology* 2018. Volume 10:655-669.

- ▶ L. Collin Lévesque, Y. El-Ghaddaf, M. Genest, M. Jutras, G. Leclair, E. Weisskopf, A. Panchaud, E. Ferreira. Infant exposure to methylphenidate and duloxetine during lactation: a case series. *Breastfeeding Medicine* 2018. Volume 13(3):221-225
- ▶ A. Panchaud, V. Rousson, T. Vial, N. Bernard, D. Baud, E. Amar, M. De Santis, A. Pistelli, A. Dautriche, F. Beau-Salinas, M. Cassina, H. Dunstan, A. Passier, Y. Cem Kaplan, M. Kadioglu Duman, E. Maňáková, G. Eleftheriou, G. Klinger, U. Winterfeld, L. E. Rothuizen, T. Buclin, C. Csajka, S. Hernandez-Diaz. Pregnancy outcomes in women on metformin for diabetes or other indications: a cohort study. *British journal of clinical pharmacology* 2018. Volume 84(3):568-578.

7. 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.
- ▶ 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).
- ▶ International registry for Zika in pregnancy.

8. Ressources

- ▶ L'équipe du STIS comprend :
 - 1 Pharmacien à 100%
 - Contribution régulière des médecins-assistants et superviseurs du Service de Pharmacologie Clinique
 - Contribution régulière du secrétariat du Service de Pharmacologie Clinique
- ▶ En 2018, 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 les fonds de recherche suivants :
- ▶ Grant fond paritaire RBP IV (190'000.- SFr) - « Patterns et risques de la prescription médicamenteuse pendant la grossesse en Suisse – quelles interventions possibles pour le pharmacien? ». Grant agreement stage.
- ▶ H2020-Grant (418'206.- SFr) - Consortium member of Innovative medicine initiative call 13 topic 9 « concePTION », task leader in WP 3 and 4 "Building an ecosystem for

better monitoring and communicating of medication safety in pregnancy and breastfeeding: validated and regulatory endorsed workflows for fast, optimised evidence generation". PI Miriam Sturkenboom. Grant agreement stage.