

Rapport d'activité

2019

Swiss Teratogen Information Service



Swiss Teratogen Information Service (STIS)
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. Il fournit à ces professionnels une évaluation médicale qualifiée et indépendante des cas signalés, sous forme d'un avis spécialisé assorti de recommandations.

Simultanément, le STIS recueille dans une base de données les expositions qui lui sont rapportées par le biais de ces demandes d'avis, ainsi que les conséquences observées chez l'enfant après la naissance (recueillies à l'aide d'un questionnaire de catamnèse). De plus, le STIS assure un mandat de tératovigilance pour le centre suisse de pharmacovigilance de Swissmedic, à qui sont rapportés les expositions associées à des conséquences préjudiciables (malformations, complications néonatales) ou considérées *a priori* comme préoccupantes (catégorie de risque élevé). Le STIS délivre aussi des enseignements et accepte des mandats pour des expertises ou des études portant sur la sécurité reproductive des médicaments.

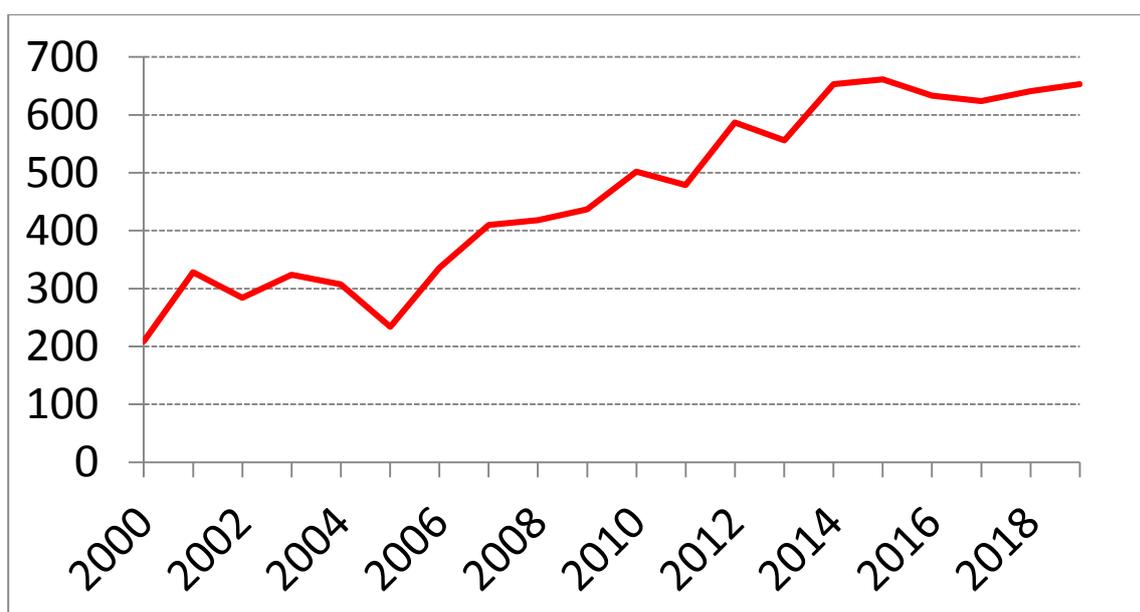
Enfin, le STIS déploie des efforts de recherche scientifique, réalisés en grande partie dans le cadre du réseau international ENTIS (European Network of Teratology Information Services), qui regroupe des centres assumant des missions analogues dans différentes villes d'Europe. Ces recherches de type pharmaco-épidémiologiques ont pour but d'accroître les connaissances concernant les effets des médicaments prescrits pendant la grossesse et l'allaitement. La synthèse de cette activité en 2019 est présentée dans ce rapport annuel.

2. Activités cliniques

a. Consultations

- Nombre total de demandes de consultation : 653.

Fig. 1 Nombre de demandes traitées (2000 à 2019).



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

▶ 415 cas d'exposition introduits dans la base de données Terastis

- Nombre de demandes par type d'exposition :
 - En cours de grossesse : 276
 - En prévision d'une grossesse : 56
 - Allaitement : 61
 - Exposition périconceptionnelle : 15
 - Exposition paternelle : 7
- Retour des suivis d'exposition (catamnèses) : 66%
- Nombre de demandes par type de demandeur :
 - Médecin Gynécologue : 234
 - Médecin Psychiatre : 101
 - Médecin d'une autre spécialité : 34
 - Médecin Pédiatre/Néonatalogue : 18
 - Médecin Généraliste/Interniste : 8
 - Sage-femme : 10
 - Pharmacien : 5
 - Patiente : 2
 - Autres : 3

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'avis 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.

- Les 415 cas ont concerné 981 substances thérapeutiques ; les classes de médicaments les plus souvent mentionnées (classe ATC) sont :

A Appareil digestif et métabolisme :	87
B Sang et organes hématopoïétiques :	108
C Système cardio-vasculaire :	37
D Dermatologie :	24
G Système urogénital et hormones sexuelles :	26
H Hormones systémiques :	30
J Anti-infectieux systémiques :	69
L Antinéoplasiques et immunomodulateurs :	69
M Appareil locomoteur :	20
N Système nerveux central :	436
P Antiparasitaires, insecticides et insectifuges :	13
R Système respiratoire :	29
S Organes sensoriels :	6
V Divers :	27

b. Annonces de tératovigilance

Au total 42 annonces de tératovigilance faisant suite à une demande de consultation traitée par le centre ont été transmises à Swissmedic durant l'année 2019.

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

- Complication pendant la grossesse ou chez le nouveau-né	8
- 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	16
- Interruption volontaire de grossesse (IVG)	2
- Malformation(s)	12

Les expositions à un médicament réputé tératogène, ayant résulté ou non en une issue défavorable de la grossesse, ont concerné 11 cas : l'acide valproïque (n = 4), l'isotrétinoïne (n = 3), le misoprostol et la mifépristone (n = 1), le carbimazole (n = 1), le méthotrexate (n = 1) et le 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).
- ▶ Consultation « médicament et grossesse » à la maternité du CHUV
- ▶ Membre du comité scientifique : Chaire pharmaceutique Famille LouisBoivin – médicaments grossesse et allaitement, Université de Montreal
- ▶ Association Suisse de Pharmacologie Périnatale (SAPP).
- ▶ Member of the European Network of Teratogen Information Services (ENTIS) - ConcePTION steering committee

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

- ▶ E. Pauliat et U. Winterfeld. Actualités en tératovigilance. Colloque Pharmacologie clinique / Pharmacie-PHA 1.10.2019, Formation continue FPH pharmacie hospitalière et clinique et Société Suisse de Pharmacologie et Toxicologie cliniques. CHUV.
- ▶ A. Panchaud. Analysing medications in breast milk – from case reports to modelling. 30th ENTIS conference. Oslo, September 2019.

5. Publications, communications orales et posters

- ▶ Weber-Schoendorfer C, Kayser A, Tissen-Diabaté T, Winterfeld U, Eleftheriou G, Te Winkel B, Diav-Citrin O, Greenall A, Hoeltzenbein M, Schaefer C. Fetotoxic risk of AT1 blockers exceeds that of angiotensin-converting enzyme inhibitors: an observational study. *J Hypertens*. 2020;38(1):133-141.
- ▶ Martinez de Tejada B, Gayet-Ageron A, Winterfeld U, Thorne C, Favarato G; 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;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*. 2019;61(5):1290-1302.
- ▶ Weisskopf E, Guidi M, Fischer CJ, Bickle Graz M, Beaufils E, Nguyen KA, Morisod Harari M, Rouiller S, Rothenburger S, Gaucherand P, Kassai-Koupai B, Borradori Tolsa C, Epiney M, Tolsa JF, Vial Y, Hascoët JM, Claris O, Eap CB, Panchaud A, Csajka C. A population pharmacokinetic model for escitalopram and its major metabolite in depressive patients

during the perinatal period: prediction of infant drug exposure through breast milk. *Br J Clin Pharmacol*. 2020. [Epub ahead of print] DOI: 10.1111/bcp.14278.

- ▶ Fischer Fumeaux CJ, Morisod Harari M, Weisskopf E, Eap CB, Epiney M, Vial Y, Csajka C, Bickle Graz M, Panchaud A. Risk-benefit balance assessment of SSRI antidepressant use during pregnancy and lactation based on best available evidence - an update. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(10):949-963.
- ▶ MacDonald SC, Cohen JM, Panchaud A, McElrath TF, Huybrechts KF, Hernández-Díaz S. Identifying pregnancies in insurance claims data: Methods and application to retinoid teratogenic surveillance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(9):1211-1221
- ▶ Pomar L, Lambert V, Madec Y, Vouga M, Pomar C, Matheus S, Fontanet A, Panchaud A, Carles G, Baud D. Placental infection by Zika virus in French Guiana. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019. [Epub ahead of print] DOI: 10.1002/uog.21936.
- ▶ Vouga M, Pomar L, Panchaud A, Musso D, Baud D. A critical analysis of the neurodevelopmental and neurosensory outcomes after 2 years for children with in utero Zika virus exposure. *Nat Med*. 2019;25(11):1641-1642
- ▶ Pomar L, Musso D, Malinger G, Vouga M, Panchaud A, Baud D. Zika virus during pregnancy: From maternal exposure to congenital Zika virus syndrome. *Prenat Diagn*. 2019;39(6):420-430.
- ▶ Panchaud A. Médicaments, grossesse et allaitement : les sources d'information spécialisées sont indispensables au bon choix thérapeutique. *Obstetrica* 2020. [In Press]
- ▶ Levray A, Berger J, Guignard B, Beney J, Csajka C, Panchaud A. Cas clinique n°7 : Gestion du traitement de l'asthme chez la femme enceinte. *pharmaJournal* 2019. In Press.
- ▶ Buclin T, Foley RA, Livio F. Pharmacovigilance, hémovigilance, vaccinovigilance, tératovigilance... : quelles retombées imprévues pour les patients, les intervenants de santé et les systèmes de soins ? *Anthropologie & Santé* [On line], 2019. DOI : 10.4000/anthropologiesante.4937
- ▶ Panchaud A, Di Paolo E. Safety of medication use during pregnancy and breastfeeding In: *Swiss recommendations for adult cystic fibrosis care*. Chêne-Bourg: Médecine & Hygiène; 2019. <https://www.revmed.ch/Guidelines/Cystic-fibrosis>
- ▶ Panchaud A. Médicaments et allaitement. In *Pedibook.ch*, CHUV, Lausanne; 2019.
- ▶ Pauliat E, Onken M, Weber-Schoendorfer C, Rousson V, Addor M-C, Baud D, Diav-Citrin O, Cottin J, Agusti A, Rollason V, Kaplan YC, Kennedy D, Kadioglu M, Rothuizen1 LE, Livio F, Buclin T, Panchaud A, Winterfeld U. Pregnancy outcome following 1st trimester exposure to fingolimod: preliminary results of a collaborative entis study. 30th ENTIS conference. Oslo, September 2019. [Oral communication]
- ▶ Collet TH, Beaud F, Kosinski C, Lebon S, Hauschild M, Panchaud A, Baud D, Kissling S. Lipoprotein apheresis during pregnancy in severe familial hypercholesterolemia – How and when should we switch treatment in the era of PCSK9 inhibitors? *European congress of Endocrinology*, Lyon, 2019. [Poster]
- ▶ Collet TH, Beaud F, Kosinski C, Panchaud A, Baud D, Kissling S. Lipoprotein apheresis during pregnancy in severe familial hypercholesterolemia – How and when should we switch treatment in the era of PCSK9 inhibitors? *AGLA meeting*, Berne, 2019. [Poster]

6. Projets de recherche en cours

- ▶ Pregnancy outcome following maternal exposure to fingolimod: a collaborative ENTIS study.
- ▶ Pregnancy outcome following maternal exposure to modafinil: a collaborative ENTIS study.
- ▶ Individual Patient Data meta-analysis on maternal depression, antidepressant use, and adverse pregnancy outcomes.
- ▶ Faisabilité d'une étude sur la part possible des étiologies médicamenteuses dans les troubles neurodéveloppementaux sévères (travail de maîtrise).
- ▶ 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 responsable à 100% (U. Winterfeld)
 - Contribution régulière des médecins-assistants, des pharmaciens-stagiaires et des médecins superviseurs du Service de Pharmacologie Clinique du CHUV
 - Contribution régulière de la pharmacienne clinicienne du Service de Gynécologie-Obstétrique du CHUV (A. Panchaud)
 - Soutien logistique du secrétariat du Service de Pharmacologie Clinique
- ▶ En 2019, comme durant les années précédentes, l'essentiel du 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).
- ▶ Un subside de Swissmedic a encore été obtenu en 2019 mais cette autorité a annoncé l'interruption de son soutien financier pour 2020.
- ▶ Fonds de recherche :
 - Grant PharmaSuisse, convention tarifaire pour la rémunération basée sur les prestations (RBP IV) - « Patterns et risques de la prescription médicamenteuse pendant la grossesse en Suisse – quelles interventions possibles pour le pharmacien? ».
 - H2020-Grant - 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. Task leader in workpackages 2.5.2, 3 and 4 (<https://www.imi-conception.eu/>)