

Rapport d'activité

2020

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

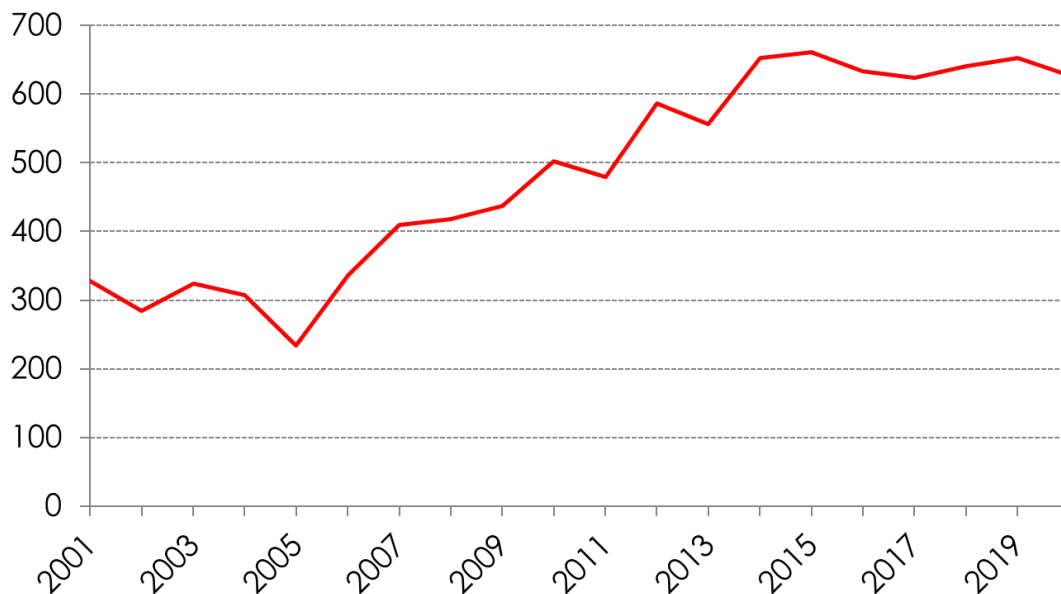
Le Swiss Teratogen Information Service (STIS) a pour mission d'informer et de conseiller les professionnels de santé dans toute la Suisse sur la sécurité et les risques liés à l'utilisation de médicaments et d'autres substances pendant la grossesse et l'allaitement. Simultanément, le STIS recueille dans 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 2020 se trouve dans ce rapport annuel.

2. Activités cliniques

a. Consultations

- ▶ Nombre total de demandes de consultation : 627.

Fig. 1 Nombre de demandes traitées (2000 à 2020).



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

- ▶ 428 cas introduits dans la base de données Terastis

- Nombre de demandes par type d'exposition :

▪ En cours de grossesse :	269
▪ En prévision d'une grossesse :	97
▪ Allaitement :	50
▪ Exposition périconceptionnelle :	5
▪ Exposition paternelle :	7

- Retour des suivis d'exposition : 65%
- Nombre de demandes par type de demandeur :
 - Médecin Gynécologue : 256
 - Médecin Psychiatre : 112
 - Médecin d'une autre spécialité : 23
 - Médecin Pédiatre/Néonatalogue : 17
 - Médecin Généraliste/Interniste : 8
 - Sage-femme : 4
 - Pharmacien : 3
 - Patiente : 1
 - Autres : 4

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.

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

A Appareil digestif et métabolisme :	101
B Sang et organes hématopoïétiques :	115
C Système cardio-vasculaire :	42
D Dermatologie :	23
G Système urogénital et hormones sexuelles :	32
H Hormones systémiques :	26
J Anti-infectieux systémiques :	54
L Antinéoplasiques et immunomodulateurs :	71
M Appareil locomoteur :	30
N Système nerveux central :	500
P Antiparasitaires, insecticides et insectifuges:	11
R Système respiratoire:	51
S Organes sensoriels :	12
V Divers :	25

b. Annonces de tératovigilance

Au total 36 annonces de tératovigilance faisant suite à une demande de consultation traitée par le centre ont été transmises à Swissmedic durant l'année 2020.

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

- Complication pendant la grossesse ou chez le nouveau-né	6
- Exposition préoccupante (à un médicament tératogène)*	8
- Avortement spontané ou mort fœtale	15
- Interruption volontaire de grossesse (IVG)	6
- Malformation(s)	11

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

c. Collaborations

- ▶ Secrétariat du European Network of Teratology Information Services (ENTIS).
- ▶ Member of the European Network of Teratogen Information Services (ENTIS) - ConcePTION steering committee.
- ▶ 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).

3. Enseignements

- ▶ *Prescription chez la femme enceinte ou qui allaite.* Cours pré-gradué en Médecine UNIL/FBM, module 2.4 (Master, 1 période).
- ▶ *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).
- ▶ *Pharmacologie et tératovigilance,* Filière Sage-femme et homme sage-femme, Haute Ecole Cantonale Vaudoise de la Santé (Bachelor, 20 périodes).

4. Conférences et séminaires de formation continue

- ▶ U. Winterfeld. Médicaments pendant la grossesse et l'allaitement. Unisanté, 14.09.2020.

5. Publications, communications orales et posters

- ▶ V. Lambelet, M. Ceulemans, H. Nordeng, G. Favre, A. Horsch, M. Stojanov, U. Winterfeld, D. Baud, A. Panchaud*, L. Pomar*. Impact of the COVID-19 Pandemic in Swiss pregnant and breastfeeding women – a cross sectional study covering the first pandemic wave. Submitted 2021. Swiss Med Wkly.
- ▶ E. Gerbier, SM. Graber, M. Rauch, CA. Marxer, CR. Meier, D. Baud, U. Winterfeld, E. Blozik, D. Surbek, J. Spöndlin*, A. Panchaud*. Use of prescribed medication for frequent conditions during pregnancy in Switzerland between 2014 and 2018: an analysis of Swiss health care claims data. Submitted 2021. Swiss Med Wkly.
- ▶ R. Vlenterie, M. van Gelder, R. Anderson, L. Andersson, B. Broekman, G. Dubnov-Raz, H. El Marroun, E. Ferreira, E. Fransson, F. van der Heijden, C. Holzman, J. Kim, A. Khashan, Kirkwood, H. Kuijpers, M. Lahti-Pulkkinen, D. Mason, D. Misra, M. Niemi, H. Nordeng, J. Peacock, K. Pickett, S. Prady, S. Premji, K. Räikkönen, C. Rubertsson, K. Sahingoz Shaikh, R. Silver, J. Slaughter-Acey, S. Soremekun, D. Stein, I. Sundström-Poromaa, A. Sutter-Dallay, H. Tiemeier, F. Uguz, P. Varela, T. Vrijkotte, U. Winterfeld, H. Zar, I. Zervas, J. Prins, M. Pop-Purceleanu, N. Roeleveld. Associations between maternal depression, use of antidepressants during pregnancy, and adverse pregnancy outcomes: an individual participant data meta-analysis. Submitted 2020. BMC Medicine.
- ▶ M. Ceulemans, V. Foulon, A. Panchaud, U. Winterfeld, L. Pomar, V. Lambelet, B. Cleary, F. O'Shaughnessy, A. Passier, JL. Richardson, K. Allegaert, H. Nordeng. Vaccine willingness and impact of the COVID-19 pandemic on women's perinatal experiences and practices-a multinational, cross-sectional study covering the first pandemic wave. Accepted 2021. Int J Environ Res Public Health.
- ▶ M. Ceulemans, V. Foulon, E. Ngo, A. Panchaud, U. Winterfeld, L. Pomar, V. Lambelet, B. Cleary, F. O'Shaughnessy, A. Passier, JL. Richardson, T. Hompes, H. Nordeng. Mental health status of pregnant and breastfeeding women during the COVID-19 pandemic-A multinational cross-sectional study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2021 Jan 21.
- ▶ J. Spöndlin, E. Blozik, S. Graber, M. Rauch, C. Marxer, S. Rüegg, C. Meier, U. Winterfeld, A. Panchaud. Valproate in pregnancy: authors' reply. Swiss Med Wkly. 2021 Feb 19.
- ▶ J. Spöndlin, E. Blozik, S. M. Graber, M. Rauch, C. Marxer, S. Rüegg, C. Meier, U. Winterfeld, A. Panchaud. Use of valproate in pregnancy and in women of childbearing age between 2014 and 2018 in Switzerland: a retrospective analysis of Swiss health care claims data. Swiss Med Wkly. 2021 Jan 10;151:w20386.
- ▶ S. Masmajan, L. Pomar, G. Favre, A. Panchaud, E. Giannoni, G. Greub, D. Baud. Vertical transmission and materno-fetal outcomes in 13 patients with coronavirus disease 2019. Clin Microbiol Infect. 2020 Jul 8:S1198-743X(20)30381-5. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.035.
- ▶ O. Martínez-Perez, M. Vouga, S. Cruz Melguizo, L. Forcen Acebal, Panchaud A, Muñoz-Chápuli M, Baud D. Association Between Mode of Delivery Among Pregnant Women With COVID-19 and Maternal and Neonatal Outcomes in Spain. JAMA. 2020 Jun 8:e2010125. doi: 10.1001/jama.2020.10125. Online ahead of print.
- ▶ J. Sichitiu, Y. Vial, A. Panchaud, D. Baud, D. Desseauve. Tachysystole and risk of cesarean section after labor induction using misoprostol: A cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 Apr 15;249:54-58. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.04.026.

- ▶ E. Weisskopf, M. Guidi, C. j. Fischer, M. Bickle Graz, E. Beauvils, K.A. Nguyen, M. Morisod Harari, S. Rouiller, S. Rothenburger, P. Gaucherand, B. Kassai-Koupai, C. Borradori Tolsa, M. Epiney, J.F. Tolsa, Y. Vial, J.M. Hascoët, O. Claris, C.B. Eap, A. Panchaud*, C. Csajka*. A population pharmacokinetic model for escitalopram and its major metabolite in depressive patients during the perinatal period: prediction of infant exposure through breast milk. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Mar 12. doi: 10.1111/bcp.14278. Epub ahead of print *equally contributed to the work
- ▶ L. Pomar, V. Lambert, Y Madec, M. Vouga, C. Pomar, S. Matheus, A. Fontanet, A. Panchaud, G. Carles, D. Baud. Placental infection by Zika virus in French Guiana. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 019 Nov 26. doi:10.1002/uog.21936. Epub ahead of print
- ▶ N. Nauwelaerts, N. Deferm, A. Smits, C. Bernardini, B. Lammens, P. Gandia, A. Panchaud, H. Nordeng, M. L. Bacci, M. Forni, D. Ventrella, K. Van Calsteren, A. DeLise, I. Huys, M. Bouisset-Leonard, K. Allegaert, and P Annaert. A comprehensive review on non-clinical methods to study transfer of medication into breast milk - A contribution from the ConcePTION project. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2020. accepted
- ▶ S. Masmajan, D. Musso, M. Vouga, L. Pomar, P. Dashraath, M. Stojanov, A. Panchaud, D. Baud. Zika Virus. *Pathogens*. 2020 Oct 28;9(11):898. doi: 10.3390/pathogens9110898.
- ▶ V. Lambelet, M. Vouga, L. Pomar, G. Favre, E. Gerbier, A. Panchaud, D. Baud. SARS-CoV-2 in the context of past coronaviruses epidemics: Consideration for prenatal care. *Prenat Diagn*. 2020 May 26:10.1002/pd.5759. doi: 10.1002/pd.5759.
- ▶ A. Panchaud, G. Favre, L. Pomar, M. Vouga, K. Aebi-Popp, D. Baud & COVI-Preg group. An international registry for emergent pathogens and pregnancy. *Lancet*. 2020 May 9;395(10235):1483-1484. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30981-8. Epub 2020 Apr 27.
- ▶ G. Mathilde, DL. Rolnik, MK. Hoffman, A. Panchaud, D. Baud. Should we stop aspirin prophylaxis in pregnant women diagnosed with COVID-19? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Apr 29. doi: 10.1002/uog.22063.
- ▶ E. Pauliat, M. Onken, C. Weber-Schoendorfer, V. Rousson, M.-C. Addor, D. Baud, M. Théaudin, O. Diav-Citrin, J. Cottin, A. Agusti, V. Rollason, Y. C. Kaplan, D. Kennedy, M. Kadioglu, L. E. Rothuizen, F. Livio, T. Buclin, A. Panchaud*, U. Winterfeld*. Pregnancy outcome following first trimester exposure to fingolimod: a collaborative ENTIS study. *Mult Scler*. 2020 Mar;27(3):475-478.*equally contributed to the work.
- ▶ C. Weber-Schoendorfer, A. Kayser, T. Tissen-Diabaté, U. Winterfeld, G. Eleftheriou, B. Te Winkel, O. Diav-Citrin, A. Greenall, M. Hoeltzenbein, C. Schaefer. Fetotoxic risk of AT1 blockers exceeds that of angiotensin-converting enzyme inhibitors: an observational study. *J Hypertens*. 2020 Jan;38(1):133-141
- ▶ L. Pomar, V. Lambert, S. Matheus, C. Pomar, H. Hcini, G. Carles, D. Rousset, M. Vouga, A. Panchaud*, D. Baud*. Prolonged maternal Zika viremia associated with higher risks of congenital infection and adverse fetal outcomes. *Emerging Infectious Diseases*, accepted. *Ultrasound Obstet Gynecol*, Oct 2020, Vol 56 issue S1, p157. <https://doi.org/10.1002/uog.22697>[Poster]
- ▶ G. Favre, L. Pomar, M. Vouga, A. Panchaud, D. Baud, COVI-PREG: an international COVID-19 and pregnancy registry. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 56: 261-262. <https://doi.org/10.1002/uog.23048> ISUOG world congress, virtual meeting, 2020. [Poster]

6. Projets de recherche en cours

- ▶ Pregnancy outcome following maternal exposure to modafinil and armodafinil: a collaborative ENTIS study.
- ▶ Pregnancy outcome following maternal exposure to drugs used for the indication of multiple sclerosis during pregnancy.
- ▶ Building a pregnancy pharmacovigilance model for the future: Can pregnancy data collected by ConcePTION partners be analysed using common standards of data collection developed by the ConcePTION project?
- ▶ Analysis of pregnancy pharmacovigilance data in spontaneous reports, and literature, (Individual Case Safety Reports originating from published case series, non-interventional studies and patient support programs); demonstration study 2.5.1 of the ConcePTION project.
- ▶ Human teratogens and their impact on the developing human brain: a scoping review.
- ▶ ENTIS collaborative COVID-survey during pregnancy and breastfeeding.
- ▶ Queries on medication use during pregnancy and breastfeeding: an analysis of data from the Swiss Teratogen Information Service.
- ▶ International registry for Zika in pregnancy.
- ▶ 2020-COVI-Preg registry – maternal, obstetrical and neonatal outcomes in COVID-19.
- ▶ 2020 COVID-19 related medicine in pregnancy using the COVI-Preg registry. MD-PhD in life sciences, Faculty of Biology and Medicine, University of Lausanne.
- ▶ 2020-Building an ecosystem to optimize drug use in lactation. PhD in life sciences, Faculty of Biology and Medicine, University of Lausanne.
- ▶ 2020-Digital Tools to optimize drug use in pregnancy. PhD in life sciences, Faculty of Biology and Medicine, University of Lausanne.

7. Ressources

- ▶ L'équipe du STIS comprend :
 - 1 Pharmacien à 100%
 - 1 Doctorant à 50%
 - Contribution régulière des médecins-assistants et superviseurs du Service de Pharmacologie Clinique
 - Contribution régulière du secrétariat du Service de Pharmacologie Clinique
- ▶ En 2020, 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).
- ▶ Fonds de recherche :
 - 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? ».
 - 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
 - H2020-Grant (95'000.- Euros) - Consortium member of Innovative medicine initiative call 13 topic 9 « ConcePTION », task leader in WP 2.5.2 "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.

- 2020 CHUV Foundation (80'000 CHF). The COVI-Preg registry. PI A. Panchaud & D. Baud
- 2020 Efficacy and safety studies on Medicines EMA/2017/09/PE/11, Lot 4 (Euro 75'000.), WP 2 lead "Study on impact of COVID-19 infection and medicines in pregnancy". PI Prof. Miriam Sturkenboom, University Medical Center Utrecht, total budget 499'000 Euro.