

Rapport d'activité

2012

Swiss Teratogen Information Service



Prof Thierry Buclin, médecin-chef

Dr Laura Rothuizen, MD

Dr Ursula Winterfeld, PhD

Dr Alice Panchaud, PhD

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

Beaumont-6ème étage

1011 Lausanne

Contact: stis@chuv.ch

www.swisstis.ch

1. Présentation de l'activité

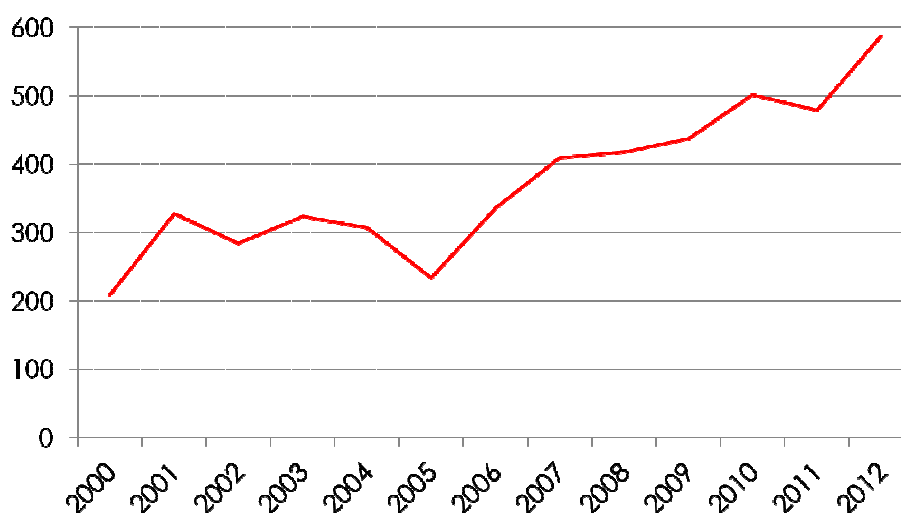
Le Swiss Teratogen Information Service (STIS) a pour mission d'informer et de conseiller les professionnels de santé dans toute la Suisse sur la sécurité et les risques liés à l'utilisation de médicaments pendant la grossesse et l'allaitement. Simultanément, le STIS recueille dans une base de données 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 2012 se trouve dans ce rapport annuel.

2. Activités cliniques

a. Consultation

- ▶ Nombre total d'appels : 587

Fig. 1 Nombre de demandes traitées (2000 à 2012).



- ▶ 474 cas introduits dans la base de données prospective Terastis;

▪ En cours de grossesse:	301
▪ En prévision d'une grossesse :	98
▪ Allaitement:	59
▪ Périconceptionnel:	6
▪ Exposition paternelle:	10

- ▶ Retour des suivis d'exposition : 71%

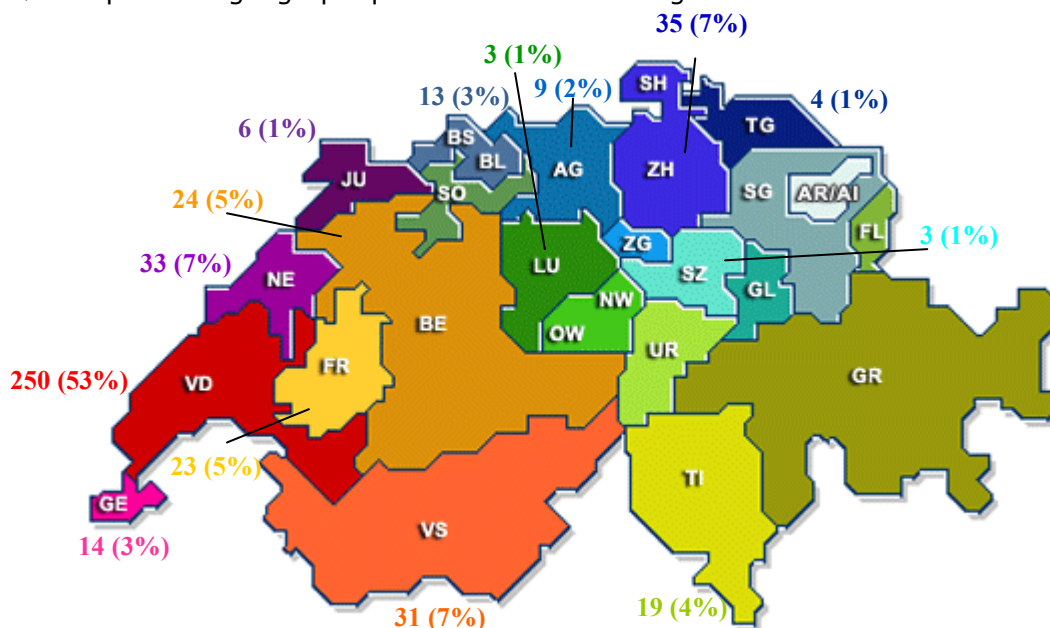
- ▶ 113 demandes d'ordre général (sans récolte prospective de données d'exposition)

► Nombre de demandes par type de demandeur

▪ Médecin Gynécologue :	228
▪ Médecin Psychiatre :	104
▪ Médecin d'une autre spécialité :	35
▪ Médecin Généraliste/Interniste :	26
▪ Médecin Pédiatre/Néonatalogue :	17
▪ Pharmacien d'officine:	8
▪ Pharmacien hospitalier :	1
▪ Patiente elle-même :	7
▪ Sage-femme privée :	5
▪ Sage-femme d'institution :	3
▪ Autres :	40

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



Trois quarts des appels (74%) proviennent des cantons de Vaud, Zurich, Neuchâtel et Valais. Le STIS est également contacté par des professionnels de la santé d'autres cantons, notamment Berne (5%), Fribourg (5%), Tessin (4%), Genève (3%), Bâle (3%), Argovie (2%), Jura (1%), Thurgovie (1%), Schwyz (1%), Lucerne (1%). Des questions ont isolément été sollicitées par des demandeurs situés dans les cantons de St Gall (<1%), Soleure (<1%), Zug (<1%), Glaris (<1%) et en Allemagne (<1%).

- ▶ Nombre total d'expositions médicamenteuses ayant suscité des demandes: 1056
- ▶ Classes de médicaments les plus souvent mentionnées (classe ATC):

A Appareil digestif et métabolisme :	73 cas
B Sang et organes hématopoïétiques :	43 cas
C Système cardio-vasculaire :	52 cas
D Dermatologie :	25 cas
G Système urogénital et hormones sexuelles :	47 cas
H Hormones systémiques :	25 cas
J Anti-infectieux systémiques :	98 cas
L Antinéoplasiques et immunomodulateurs :	52 cas
M Appareil locomoteur :	35 cas
N Système nerveux central :	508 cas
P Antiparasitaires, insecticides et insectifuges:	17 cas
R Système respiratoire:	42 cas
S Organes sensoriels :	16 cas
V Divers :	23 cas

b. Annonces de tératovigilance

Au total 108 annonces de cas de tératovigilance ont été transmises à Swissmedic durant l'année 2012.

- ▶ Annonces de tératovigilance provenant de firmes pharmaceutiques : 34
- ▶ Annonces de tératovigilance faisant suite à une demande de consultation traitée par le centre : 74

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

- Exposition préoccupante (à un médicament tératogène ou un médicament dont l'utilisation n'est pas ou peu documentée pendant la grossesse)	23 cas
- Interruption volontaire de grossesse (IVG)	15 cas
- Complication chez le nouveau-né (ex. adaptation néonatale)	13 cas
- Avortement spontané ou mort fœtale	12 cas
- Malformation	8 cas
- Echec thérapeutique (contraceptifs hormonaux)	2 cas
- Exposition médicamenteuse pendant l'allaitement suivi d'un effet indésirable chez l'enfant.	1 cas

- ▶ 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 = 9), le misoprostol (n = 6), l'isotrétinoïne (n = 2) et les anticoagulants oraux (n = 2).
 - La moitié (n = 10) de ces grossesses s'est déroulée sans particularité.
 - Les issues des 9 autres cas ont été: 4 IVG et 2 avortements spontanés. Deux nouveau-nés ont présentés des complications après la naissance et un enfant est né avec des malformations (foramen ovale perméable, persistance du canal artériel, hypertension pulmonaire, traitement maternel isotrétinoïne et pantoprazol). A noter que dans les cas où l'issue de la grossesse a été défavorable (avortement spontané, malformation, complication), le lien de causalité avec l'exposition médicamenteuse a le plus souvent été évalué comme improbable.

c. Collaborations

- ▶ Ouvrage : J.F. Delaloye, A. Panchaud, E. Weisskopf, L. Rothuizen, U. Winterfeld, Y. Vial, C. Csajka, T. Buclin, P. Hohlfeld. Médicaments grossesse et lactation. Médecine & Hygiène 3è édition (2006). Mise à jour en cours
- ▶ Mandats brefs Swissmedic : 3 rapports courts concernant des questions spécifiques relevant du domaine de la tératovigilance (carbamazépine, venlafaxine, fer iv : statistiques de la base STIS, appréciation brève du risque global)

3. Enseignement

- ▶ *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, 8 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 AANN, Service de Néonatalogie, CHUV (formation continue pour le personnel médical et soignant du service, 1 période en juin et 1 en décembre).
- ▶ *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/BDFM, 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)

4. Conférences et séminaires de formation continue

- ▶ U. Winterfeld. *Teratogene Mechanismen: Geschlechterunterschiede*. Schweizerische Arbeitsgemeinschaft Perinatale Pharmakologie (SAPP). Zürich.
- ▶ U. Winterfeld. *Galactagogues: la pratique et les évidences*. Mini-Symposium, Fondation suisse pour la promotion de l'allaitement maternel, CHUV.
- ▶ U. Winterfeld. *Médicaments galactagogues*. Colloque maternité - Département de Gynécologie Obstétrique, CHUV.
- ▶ U. Winterfeld. *Médicaments galactagogues*. Colloque « Obstétrique pour les praticiens installés », Département de Gynécologie Obstétrique CHUV.
- ▶ U. Winterfeld. *Statines pendant la grossesse: dangereuses ou non?* Colloque pharmacie/pharmacologie clinique, CHUV.
- ▶ C. Csajka & A. Panchaud. *Antidépresseurs et allaitement*. Colloque pharmacie/pharmacologie clinique, CHUV.
- ▶ A. Panchaud. *SSRI & Allaitement*. Colloque maternité - Département de Gynécologie Obstétrique, CHUV.
- ▶ E. Weisskopf & A. Panchaud. *Dépression et allaitement*. Assemblée générale des SF indépendantes Vaudoises

5. Publications, communications orales et posters

- ▶ U. Winterfeld, A. Allignol, A. Panchaud, LE. Rothuizen, P. Merlob, B. Cuppers-Maarschalkerweerd, T. Vial, S. Stephens, M. Clementi, M. De Santis, A. Pistelli, M. Berlin, J. Eleftheriou, E. Maňáková, T. Buclin. *Pregnancy outcome after maternal exposure to statins: a multicenter prospective study*. BJOG. 2012. Nov 30.
- ▶ A. Panchaud, C. Csajka, P. Merlob, C. Schaefer, M. Berlin, M. De Santis, T. Vial, A. Ieri, H. Malm, G. Eleftheriou, B. Stahl, P. Rousso, U. Winterfeld, L. E. Rothuizen, T. Buclin. *Pregnancy Outcome Following Exposure to Topical Retinoids: A Multicenter Prospective Study*. J Clin Pharmacol. 2012 Dec;52(12):1844-51.
- ▶ A. Einarson, K. Smart, T. Vial, O. Diav-Citrin, L. Yates, S. Stephens, A. Pistelli, D. Kennedy, T. Taylor, A. Panchaud, H. Malm, G. Koren, TR. Einarson. *Rates of major malformations in infants following exposure to duloxetine during pregnancy: a preliminary report*. J Clin Psychiatry. 2012 Nov;73(11):1471.
- ▶ C. Klieger-Grossmann, B. Weitzner, A. Panchaud, A. Pistelli, TR. Einarson, G. Koren, A. Einarson. *Escitalopram use in Pregnancy: an observational cohort study*. J Clin Pharmacol. 2012 May;52(5):766-70.
- ▶ U. Winterfeld, Y. Meyer, A. Panchaud, A. Einarson. *Management of defective and insufficient lactation in Switzerland and Canada: a survey of midwives' current practice*. Breastfeeding Medicine. 2012;7:317-8.
- ▶ C. Wettach, J. Thomann, C. Lambrigger-Steiner, T. Buclin, J. Desmeules, U. von Mandach. *Pharmacovigilance in pregnancy: adverse drug reactions associated with fetal disorders*. J Perinat Med. 2012. Oct 2;0(0):1-7.
- ▶ U. Winterfeld, T. Buclin. *Beratung und Dokumentation zur Arzneimittelanwendung in Schwangerschaft und Stillzeit*. Pharmazeutische Medizin. 2012 2: 116-119.
- ▶ Panchaud A. Verdun FR. Csajka C. *Un examen radiologique est-il toujours à risque pour l'enfant à naître?* Journal Suisse de Pharmacie 2012 n°17.
- ▶ U. Winterfeld, T. Buclin, P. Merlob, S. Stephens, J. Arnon, H. Malm, B. te Winkel, M. Clementi, A. Pistelli, E. Manakova, J. Eleftheriou, G. Klinger, Y.C. Kaplan, L. E.

Rothuizen. *Pregnancy outcome following maternal exposure to mirtazapine: a collaborative ENTIS study*. 23rd Annual ENTIS Meeting, 2012, Linz. [Oral communication].

- ▶ B. A. Winkel, D. Beghin, A. Pistelli, A. Caruso, M. Cassina, F. Lorenzi, H. T. Malm, A. Panchaud, B. Stahl. *Preliminary results of venlafaxine exposure in pregnancy, a multicenter prospective cohort ENTIS study*. ENTIS meeting, Linz, 2012. *Reproductive Toxicology* 2012; 34(2):171-172 [Oral Presentation, Abstract]

6. Projets de recherche en cours

- ▶ Collaborative study ENTIS: Mirtazapine exposure during pregnancy.
- ▶ Collaborative study ENTIS: Anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) agents in pregnancy.
- ▶ Collaborative study ENTIS: Methotrexate exposure during pregnancy.
- ▶ Collaborative study ENTIS: Venlafaxine exposure during pregnancy.
- ▶ Collaborative study ENTIS: Risk perception by pregnant women linked to the use of drugs.
- ▶ National survey on risk perception by health care professionals linked to the use of drugs during pregnancy.
- ▶ 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.
- ▶ Risque reproductif des antiépileptiques: revue de la littérature et analyse de l'information pharmaceutique

7. Ressources

- ▶ L'équipe du STIS
 - 1 Pharmacien à 100%
 - 1 Chef de clinique répondant médical à 30%
 - 1 Pharmacien à 10%
 - Contribution régulière à faible degré de 4 consultants de la Division de Pharmacologie Clinique
 - Contribution régulière du secrétariat de la Division de Pharmacologie Clinique
 - Supervision du chef de service de la Division de Pharmacologie Clinique
- ▶ En 2012 le support financier a été assuré pour la moitié par un subside de Swissmedic et pour l'autre moitié par un subside du CHUV, qui assure également le soutien logistique.