

Rapport d'activité

2014

Swiss Teratogen Information Service



Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

Rue du Bugnon 17-01

1011 Lausanne

Contact: stis@chuv.ch

www.swisstis.ch

1. Présentation de l'activité

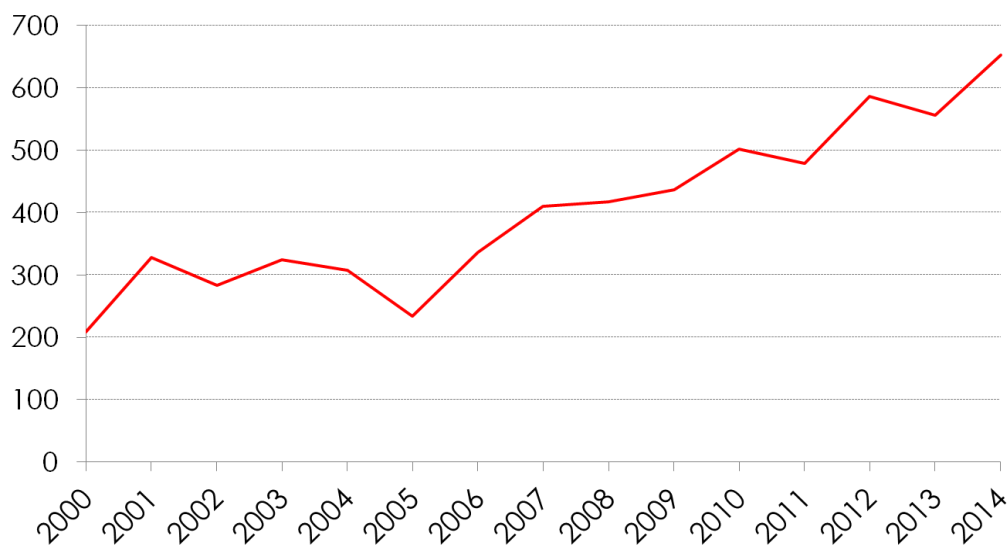
Le Swiss Teratogen Information Service (STIS) a pour mission d'informer et de conseiller les professionnels de santé dans toute la Suisse sur la sécurité et les risques liés à l'utilisation de médicaments pendant la grossesse et l'allaitement. Simultanément, le STIS recueille dans une base de données 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 2014 se trouve dans ce rapport annuel.

2. Activités cliniques

a. Consultation

- ▶ Nombre total d'appels : 655

Fig. 1 Nombre de demandes traitées (2000 à 2014).



- ▶ 250 demandes d'ordre général (sans récolte prospective de données d'exposition)
- ▶ 405 cas introduits dans la base de données Terastis

- Nombre de demandes par type d'exposition

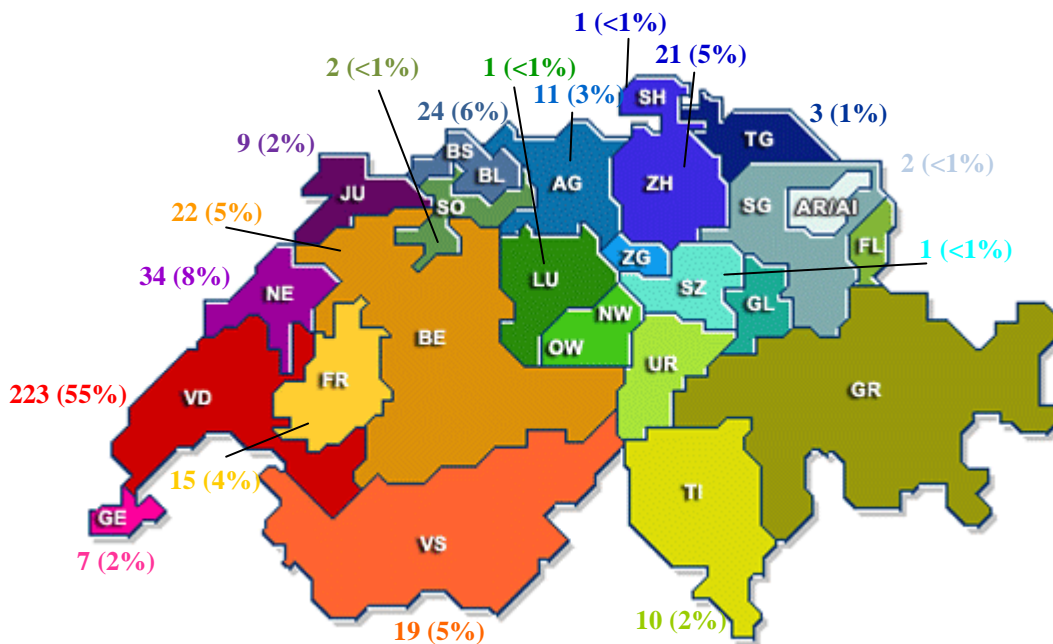
▪ En cours de grossesse:	257
▪ En prévision d'une grossesse :	59
▪ Allaitement:	61
▪ Périconceptionnel:	18
▪ Exposition paternelle:	10

- Retour des suivis d'exposition : 69% de janvier à octobre 2014 (novembre et décembre 2014 relance encore en cours)
- Nombre de demandes par type de demandeur
 - Médecin Gynécologue : 221
 - Médecin Psychiatre : 95
 - Médecin d'une autre spécialité : 28
 - Médecin Généraliste/Interniste : 28
 - Pharmacien : 9
 - Sage-femme : 7
 - Médecin Pédiatre/Néonatalogue : 6
 - Autres : 11

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 de trois quarts des appels (84%) proviennent des cantons de Vaud, Neuchâtel, Valais, Bâle, Zurich et Berne. Le STIS est également contacté par des professionnels de la santé d'autres cantons, notamment Fribourg (4%), Argovie (3%), Genève (2%), Jura (2%), Tessin (2%), Thurgovie (1%), Soleure (<1%), Schaffhouse (<1%), Lucerne (<1%), St Gall (<1%), et Schwyz (<1%).

- Les 405 cas ont concerné 914 substances thérapeutiques
- Classes de médicaments les plus souvent mentionnées (classe ATC):

A Appareil digestif et métabolisme :	67
B Sang et organes hématopoïétiques :	78
C Système cardio-vasculaire :	32
D Dermatologie :	24
G Système urogénital et hormones sexuelles :	45
H Hormones systémiques :	21
J Anti-infectieux systémiques :	71
L Antinéoplasiques et immunomodulateurs :	43
M Appareil locomoteur :	36
N Système nerveux central :	430
P Antiparasitaires, insecticides et insectifuges:	14
R Système respiratoire:	31
S Organes sensoriels :	8
V Divers :	14

b. Annonces de tératovigilance

Au total 82 annonces de tératovigilance faisant suite à une demande de consultation traitée par le centre ont été transmises à Swissmedic durant l'année 2014.

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

- Complication pendant la grossesse ou chez le nouveau-né 24
- Exposition préoccupante (à un médicament tératogène ou un médicament dont l'utilisation n'est pas ou peu documentée pendant la grossesse) 22
- Avortement spontané ou mort fœtale 13
- Interruption volontaire de grossesse (IVG) 12
- Malformation 11

- ▶ Les expositions à un médicament réputé tératogène, ayant résulté ou non en une issue défavorable de la grossesse, ont concerné (16 cas): des antiépileptiques (n = 10), l'isotrétinoïne (n = 2), le misoprostol (n = 2), le motrétinide (n = 1) et la ribavirine (n = 1).
- ▶ Une étude collaborative ENTIS/Motherisk concernant les issues de grossesses exposées à la prégabaline a observé une augmentation significative du risque de malformations majeures et d'avortement spontané après exposition au premier trimestre par rapport à un groupe contrôle non exposé (article soumis). Ces résultats doivent toutefois être confirmés par d'autres études. Par ailleurs, l'activité STIS, les collaborations du STIS avec les réseaux spécialisés internationaux (ENTIS/OTIS) et la littérature n'ont pas soulevé de nouveau signal concernant la sécurité de substances thérapeutiques spécifiques chez la femme enceinte en 2014.

c. Collaborations

- ▶ Ouvrage : J.F. Delaloye, A. Panchaud, E. Weisskopf, U. Winterfeld, L. Rothuizen, Y. Vial, C. Csajka, T. Buclin, P. Hohlfeld. Médicaments grossesse et lactation. Médecine & Hygiène. 4^e édition.
- ▶ Mandat Swissmedic-avis d'expert: U. Winterfeld, D. Baud, A. Panchaud, L. E. Rothuizen, F. Livio, T. Buclin. *Risques de troubles du développement psychomoteur et de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité chez les enfants exposés in utero au paracétamol.*
- ▶ Mandat bref Swissmedic : rapport court concernant une question spécifique relevant du domaine de la tératovigilance (vaccination contre la grippe et risque d'avortement spontané : statistiques de la base STIS, appréciation brève du risque global)
- ▶ Association Suisse de Pharmacologie Périnatale (SAPP).

3. Enseignement

- ▶ *Médicaments pendant la grossesse et l'allaitement*: utilisation off label, Cours pré-gradué 5^{ème} année, Ecole Romande de Pharmacie, Université de Genève (Master, 2 périodes).
- ▶ *Médicaments grossesse et allaitement*. Enseignements coordonnés 4^{ème} année, Ecole Romande de Pharmacie, Université de Genève (Master, 4 semaines).
- ▶ *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 4^{ème} 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/FBM, 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. *Issues de grossesses exposées à la prégabaline*. Colloque de formation du jeudi PHA-PCL.

5. Publications, communications orales et posters

- ▶ Winterfeld U, Merlob P, Baud D, Rousson V, Panchaud A, Rothuizen LE, Bernard N, Vial T, Yates LM, Pistelli A, Ellfolk M, Eleftheriou G, de Vries LC, Bozzo P, Jonville-Bera A-P, Kadioglu M, Biollaz J, Buclin T. *Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin: a reason for concern?* Article en soumission.
- ▶ Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N, Beghin D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Richardson JL, Rothuizen LE, Pistelli A, Malm H, Eleftheriou G, Kennedy D, Kadioglu Duman M, Meister R, Schaefer C. *Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester. A prospective multicenter cohort study.* Article en soumission.
- ▶ Winterfeld U, Klinger G, Panchaud A, Stephens S, Arnon J, Malm H, te Winkel B, Clementi M, Pistelli A, Manakova E, Eleftheriou G, Merlob P, Kaplan YC, Buclin T, Rothuizen LE. *Pregnancy outcome following maternal exposure to mirtazapine: a multicentre prospective study.* Soumis à Journal of Clinical Psychopharmacology.
- ▶ Winterfeld U, Rothuizen LE, Gotta V, Panchaud A, Rossetti AO, Buclin T. *Anwendung von Antiepileptika bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft: Vergleich der Fachinformationen in Deutschland und der Schweiz.* Der Nervenarzt. 2014 85(6):738-46.
- ▶ Panchaud A, Weisskopf E, Winterfeld U, Baud D, Eap CB, Csajka C, Widmer N. *Modifications pharmacocinétiques liées à la grossesse et place du suivi thérapeutique pharmacologique?* Thérapie 2014,69(3):223-34.
- ▶ Csajka C, Jaquet A, Winterfeld U, Meyer Y, Einarson A, Panchaud A. *Risk perception by healthcare professionals related to drug use during pregnancy: a Swiss survey.* Swiss Medical Weekly, 2014;144:w13936.
- ▶ Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N; on behalf of the network of French pharmacovigilance centers, Shechtman S, Johnson D, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Pistelli A, Clementi M, Winterfeld U, Eleftheriou G, Pupco A, Kao K, Malm H, Elefant E, Koren G, Vial T, Ornoy A, Meister R, Schaefer C. *Pregnancy outcome after rheumatologic methotrexate (MTX) treatment prior to or during early pregnancy: A prospective multicenter cohort study.* Arthritis Rheumatol. 2014;66(5):1101-10.
- ▶ Weisskopf E, Fischer CJ, Bickle Graz M, Morisod Harari M, Tolsa JF, Claris O, Vial Y, Eap CB, Csajka C, Panchaud A. *Risk-benefit balance assessment of SSRI antidepressant use during pregnancy and lactation based on best available evidence.* Expert Opin Drug Saf. 2015 Jan 2:1-15. [Epub ahead of print]
- ▶ Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mårdby AC, Moretti ME, Drozd M, Panchaud A, Hämeen-Anttila K, Rieutord A, Gjergja Juraski R, Odalovic M, Kennedy D,

Rudolf G, Juch H, Passier A, Björnsdóttir I, Nordeng H. *Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study*. BMJ Open. 2014 Feb 17;4(2).

- ▶ Winterfeld U, Merlob P, Baud D, Panchaud A, Rothuizen LE, Bernard N, Vial T, Yates LM, Pistelli A, Ellfolk M, Eleftheriou G, de Vries LC, Bozzo P, Jonville-Bera AP, Kadioglu M, Biollaz J, Buclin T. *Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin: preliminary results of a collaborative ENTIS and Motherisk study*. 2nd International Conference of the Organization of Teratology Information Specialists and the European Network of Teratology Information Services, 2014, Toronto. [Oral communication].
- ▶ Panchaud A, Baud D, Amar E, Winterfeld U, Rothuizen LE, Vial T, Bernard N, Dautriche A, Beau-Salinas F, Pistelli A, Dunstan H, Kaplan YC, Kadioglu M, Duman , Maňáková E, Eleftheriou G, Klinger G, Buclin T, Csajka C, Hernandez-Diaz S, Koren G. *Pregnancy outcome following maternal exposure to metformin: preliminary results of a collaborative ENTIS and Motherisk study*. 2nd International Conference of the Organization of Teratology Information Specialists and the European Network of Teratology Information Services, 2014, Toronto. [Poster].
- ▶ Winterfeld U, Rothuizen LE, Gotta V, Panchaud A, Rossetti AO, Buclin T. *Use of antiepileptic drugs in women of childbearing age and during pregnancy: critical appraisal of information provided by the summary of product characteristics*. ESCIM 2014, Genève. [Poster].
- ▶ Winterfeld U, Rothuizen LE, Gotta V, Panchaud A, Rossetti AO, Buclin T. *Use of antiepileptic drugs in women of childbearing age and during pregnancy: critical appraisal of information provided by the summary of product characteristics*. 2nd International Conference of the Organization of Teratology Information Specialists and the European Network of Teratology Information Services, 2014, Toronto. [Poster].

6. Projets de recherche en cours

- ▶ Collaborative study ENTIS & Motherisk: Metformine exposure during pregnancy.
- ▶ Collaborative study ENTIS: antipsychotic agents in pregnancy.
- ▶ Collaborative study ENTIS: Risk perception by pregnant women linked to the use of drugs.
- ▶ Cystic fibrosis drugs during pregnancy and lactation: literature review.
- ▶ Utilisation des antiépileptiques pendant l'allaitement: revue de la littérature, analyse critique du Résumé Caractéristique du Produit et série d'observations.
- ▶ Pharmacokinetics & pharmacodynamics of Nifedipine in preterm labor.
- ▶ Structured medication history in a prenatal unit.
- ▶ 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.

7. Ressources

- ▶ L'équipe du STIS
 - 1 Pharmacien à 100%
 - 1 Médecin hospitalier répondant médical à 40%

- 1 Pharmacien à 10%
 - Contribution régulière à faible degré de 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 2014 le support financier a été assuré par le CHUV (qui assure également le soutien logistique) et par un subside de Swissmedic.

8. Perspectives

Nous réalisons une étude de faisabilité d'ouverture du STIS au grand public pour 2015. Nous envisageons d'étendre notre service au grand public afin de rendre plus largement accessible les informations sur les risques liés à l'utilisation de médicaments pendant la grossesse ou lors de l'allaitement. Un service d'information sur l'utilisation de médicaments pendant la grossesse et l'allaitement qui conseille non seulement les professionnels de santé mais aussi le grand public est déjà offert à la population avec succès et appréciation dans différents pays (p. ex. Allemagne, Canada).