

# Rapport d'activité

2016

## Swiss Teratogen Information Service



Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

Rue du Bugnon 17-01

1011 Lausanne

Contact: [stis@chuv.ch](mailto:stis@chuv.ch)

[www.swisstis.ch](http://www.swisstis.ch)

## 1. Présentation de l'activité

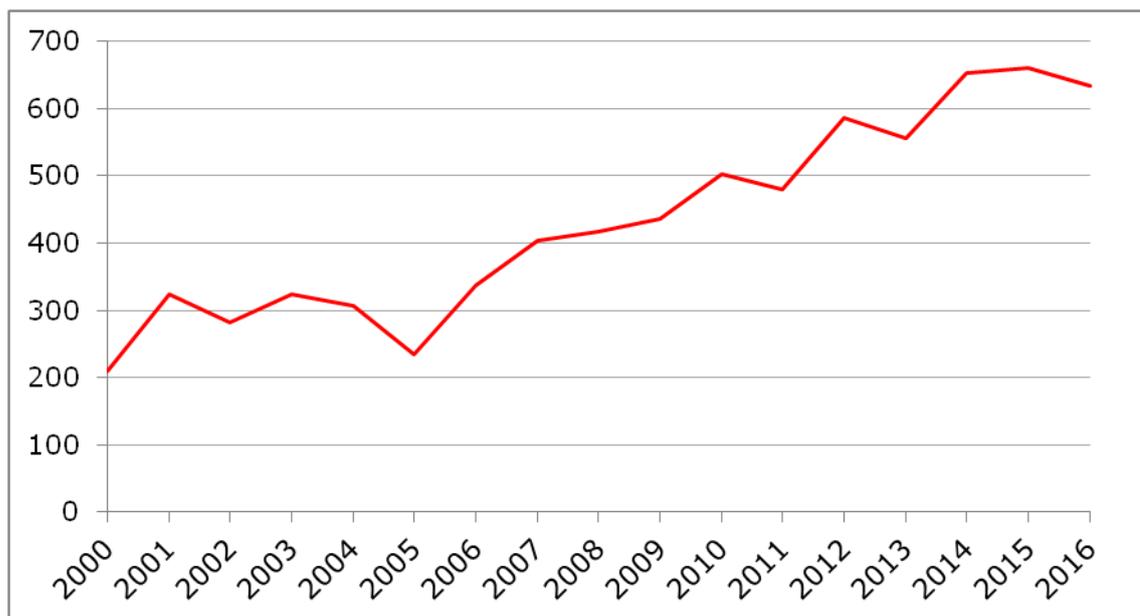
Le Swiss Teratogen Information Service (STIS) a pour mission d'informer et de conseiller les professionnels de santé dans toute la Suisse sur la sécurité et les risques liés à l'utilisation de médicaments et d'autres substances pendant la grossesse et l'allaitement. Simultanément, le STIS recueille dans 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 2016 se trouve dans ce rapport annuel.

## 2. Activités cliniques

### a. Consultations

- ▶ Nombre total de demandes de consultation : 633.

**Fig. 1 Nombre de demandes traitées (2000 à 2016).**



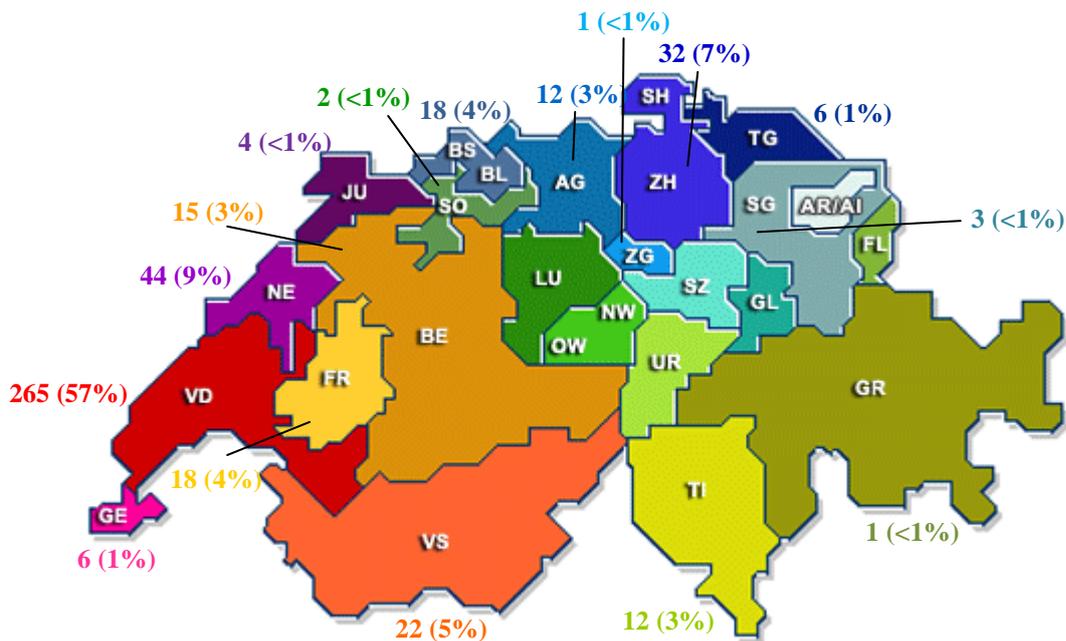
- ▶ 167 demandes d'ordre général (sans récolte prospective de données d'exposition)
- ▶ 466 cas introduits dans la base de données Terastis
  - Nombre de demandes par type d'exposition :
    - En cours de grossesse : 253
    - En prévision d'une grossesse : 85
    - Allaitement : 108
    - Exposition périconceptionnelle : 9
    - Exposition paternelle : 11

- Retour des suivis d'exposition : 66%
- Nombre de demandes par type de demandeur :
  - Médecin Gynécologue : 199
  - Médecin Psychiatre : 115
  - Médecin d'une autre spécialité : 44
  - Médecin Généraliste/Interniste : 24
  - Pharmacien : 9
  - Sage-femme : 14
  - Médecin Pédiatre/Néonatalogue : 36
  - Autres : 25

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 (82%) proviennent des cantons de Vaud, Neuchâtel, Zurich, Valais et Fribourg. Le STIS est également contacté par des professionnels de la santé d'autres cantons, notamment : Bâle (4%), Berne (3%), Argovie (3%), Tessin (3%), Genève (1%), Thurgovie (1%), Jura (1%), St-Gall (1%), Soleure (<1%), Grisons (<1%) et Zoug (<1%).

- Les 466 cas ont concerné 1236 substances thérapeutiques ; les classes de médicaments les plus souvent mentionnées (classe ATC) sont :

<b>A</b> Appareil digestif et métabolisme :	106
<b>B</b> Sang et organes hématopoïétiques :	89
<b>C</b> Système cardio-vasculaire :	64
<b>D</b> Dermatologie :	24
<b>G</b> Système urogénital et hormones sexuelles :	46
<b>H</b> Hormones systémiques :	39
<b>J</b> Anti-infectieux systémiques :	90
<b>L</b> Antinéoplasiques et immunomodulateurs :	68
<b>M</b> Appareil locomoteur :	36
<b>N</b> Système nerveux central :	575
<b>P</b> Antiparasitaires, insecticides et insectifuges:	14
<b>R</b> Système respiratoire:	52
<b>S</b> Organes sensoriels :	5
<b>V</b> Divers :	27

## b. Annonces de tératovigilance

Au total 69 annonces de tératovigilance faisant suite à une demande de consultation traitée par le centre ont été transmises à Swissmedic durant l'année 2016, dont une catamnèse (« follow-up »).

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

- Complication pendant la grossesse ou chez le nouveau-né	28
- Exposition préoccupante (à un médicament tératogène ou un médicament dont l'utilisation n'est pas ou que peu documentée pendant la grossesse)	23
- Avortement spontané ou mort fœtale	17
- Interruption volontaire de grossesse (IVG)	7
- Malformation(s)	10

Les expositions à un médicament réputé tératogène, ayant résulté ou non en une issue défavorable de la grossesse, ont concerné 13 cas : des antiépileptiques (n = 6), un antiépileptique + périndopril (n = 1), le mycophénolate mofétil (en exposition paternelle) (n = 2), l'isotrétinoïne (n = 1), le misoprostol (n = 1), l'acénocoumarol (n = 1) et des antiandrogènes (finastéride, dutastéride, flutamide (n = 1)).

### c. Collaborations

- ▶ Secrétariat du *European Network of Teratology Information Services* (ENTIS).
- ▶ Collaboration avec les services d'Obstétrique, Pédiatrie et Anesthésiologie du CHUV : revue du protocole d'antalgie dans le postpartum.
- ▶ Swissmedic: Echanges de littérature et commentaires informels sur les modifications de l'information-produit au sujet du risque reproductif de l'exposition paternelle au mycophénolate mofétil.
- ▶ Participations aux colloques du secteur « prénatal » (service de Gynécologie & Obstétrique CHUV).
- ▶ Association Suisse de Pharmacologie Périnatale (SAPP).

### 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

- ▶ Winterfeld U. *Troubles anxio-dépressifs dans la période périnatale : comment penser l'enfant et sa mère ? Utilisation des antidépresseurs et anxiolytiques pendant la période périnatale*. Symposium de formation continue du Département de Psychiatrie du CHUV.
- ▶ Winterfeld U, Rothuizen LE. *Hazardous exposure during breastfeeding*. Training course ENTIS – ISOP "Risk assessment of drug use during pregnancy and lactation"; Berlin (Germany), June 2-3, 2016.
- ▶ Panchaud A. *Médicaments, grossesse et allaitement*. Société Vaudoise de Pharmacie ; Lausanne, juin 2016.

## 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, Jonville-Bera AP, Kadioglu M, Biollaz J, Buclin T. *Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern*. *Neurology*. 2016 Jun 14;86(24):2251-7.
- ▶ Panchaud A, Di Paolo ER, Koutsokera A, Winterfeld U, Weisskopf E, Baud D, Sauty A, Csajka C. *Safety of Drugs during Pregnancy and Breastfeeding in Cystic Fibrosis Patients*. *Respiration*. 2016;91(4):333-48.
- ▶ Friedrich S, Beyersmann J, Allignol A, Winterfeld U, Schumacher M. *Nonparametric estimation of pregnancy outcome probabilities*. *Annals of Applied Statistics*. *In press*
- ▶ Weisskopf E, Fumeaux CJ, Bickle Graz M, Harari MM, Epiney M, Tolsa CB, Rouiller S, Tolsa JF, Eap CB, Vial Y, Csajka C, Panchaud A. [SSRI antidepressant use during pregnancy and the assessment of the risk-benefit ratio]. *Rev Med Suisse*. 2016 Mar 16;12(510):561-6
- ▶ Weisskopf E, Panchaud A, Nguyen KA, Grosjean D, Hascoët JM, Csajka C, Eap CB, Ansermot N; collaborators of the SSRI-Breast Milk study. *Stereoselective determination of citalopram and desmethylcitalopram in human plasma and breast milk by liquid chromatography tandem mass spectrometry*. *J Pharm Biomed Anal*. 2016 Nov 30;131:233-245
- ▶ Weisskopf E, Panchaud A, Eap CB, Csajka C. *Transfer of SSRI/SNRI antidepressants through placenta and the effect of maternal and fetal drug transporter polymorphisms*. Symposium de Pharmacie clinique, September 14, 2016. Basel. [Poster]
- ▶ Corbel A, Baud D, Chaouch A, Beney J, Csajka C, Panchaud A. *Utility of an Algorithm to Increase the Accuracy of Medication History in an Obstetrical Setting*. *PLoS One*. 2016 Mar 21;11(3):e0151205.
- ▶ Baud D, Van Mieghem T, Musso D, Truttmann AC, Panchaud A, Vouga M. *Clinical management of pregnant women exposed to Zika virus*. *Lancet Infect Dis*. 2016 May;16(5):523.
- ▶ Panchaud A, Stojanov M, Ammerdorffer A, Vouga M, Baud D. *Emerging Role of Zika Virus in Adverse Fetal and Neonatal Outcomes*. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Jul;29(3):659-94.
- ▶ Vouga M, Musso D, Panchaud A, Baud D. *Clinical management of pregnant women exposed to Zika virus*. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul;16(7):773.
- ▶ Panchaud A, Vouga M, Musso D, Baud D. *An international registry for women exposed to Zika virus during pregnancy: time for answers*. *Lancet Infect Dis*. 2016 Sep;16(9):995-6.
- ▶ Baud D, Gérardin P, Merriam A, Alves MP, Musso D, Genton B, Panchaud A. *Harness shared data in international Zika registry*. *BMJ*. 2016 Oct 5;355:i5319.
- ▶ Vouga M, Musso D, Schaub B, Panchaud A, Baud D. *Zika virus: are we going too far?* *Lancet*. 2017 Jan 14;389(10065):151.
- ▶ Jutras M, St-Jean I, Friciu M, Panchaud A, Leclair G, Ferreira E. *Détermination de la duloxétine et du méthylphénidate dans le lait maternel par LC/MS/MS*. Rendez-vous de la recherche - Université de Montréal, Montréal, 2016.

## 6. Projets de recherche en cours

- ▶ Efavirenz (EFV) safety during pregnancy: a multicohort analysis.
- ▶ Free and total plasma concentrations of elvitegravir/cobicistat during pregnancy and postpartum.
- ▶ Adherence in pregnancy – ENTIS statement paper.
- ▶ ENTIS survey on legal and ethical requirements for collaborative ENTIS studies.
- ▶ Individual Patient Data meta-analysis on maternal depression, antidepressant use, and adverse pregnancy outcomes.
- ▶ Antiépileptiques pendant l'allaitement, que conseiller aux mères ?
- ▶ Collaborative study ENTIS & Motherisk: Metformine exposure during pregnancy.
- ▶ 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).
- ▶ A phase 2, double-blind, parallel group, randomised, placebo controlled, proof of concept study to assess the safety and efficacy of OBE001 after oral administration in pregnant women with threatened preterm labour (TERM-Obseva).
- ▶ 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 à 100% jusqu'au 30.06.2016, puis congé maternité
  - 1 Médecin-assistant à 60% dès le 01.07.2016
  - Médecin-chef et médecin hospitalier répondant médical à 40%
  - 1 Pharmacien à 10% (en congé de formation durant 2016)
  - Contribution régulière des médecins-assistants et superviseurs de la Division de Pharmacologie Clinique
  - Contribution régulière du secrétariat de la Division de Pharmacologie Clinique
- ▶ En 2016, 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 une formation (fellowship) de 2 ans à l'Université de Harvard (School of Public Health) (2015) ; elle bénéficie des soutiens financiers suivants :
  - Bourse (48'000 USD) attribuée par le CHUV.
  - Bourse (30'000.- SFr) attribuée par la Fondation pour la recherche et le développement en gynécologie et obstétrique: "Comparative safety and effectiveness of antipsychotics in pregnancy".
  - Bourse (20'000.- SFr) attribuée par la Fondation pour la recherche et le développement en pharmacologie clinique: "Comparative safety and effectiveness of antipsychotics in pregnancy".

- Bourse (88'800.- USD) attribuée par le Fonds National Suisse (P3SMP3—158808/1): "Comparative safety and effectiveness of atypical antipsychotics in Pregnancy".