



# Pharmacovigilance

## Et Grossesse

1<sup>ère</sup> RENCONTRE DE PHARMACOVIGILANCE DU CRPV MARSEILLE PROVENCE CORSE  
SERVICE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE & PHARMACOVIGILANCE  
**MARDI 12 MARS 2019 DE 13H30 à 17H - AMPHITHEATRE GASTAUD – HOPITAL SAINTE MARGUERITE**

# PLAN

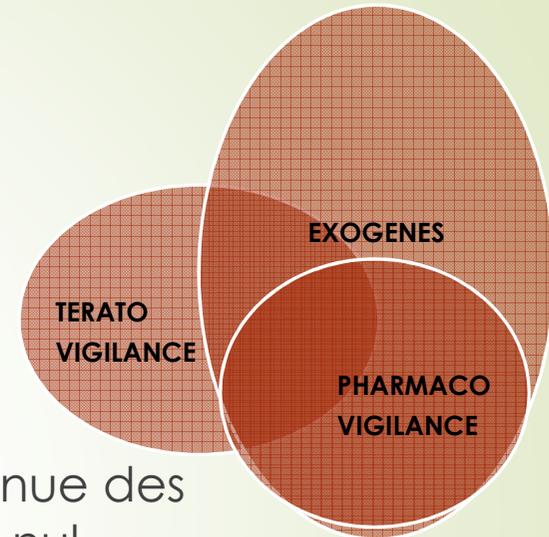
- I - Introduction
- II - Définitions
- III - Spécificités pharmacocinétiques
- IV - Aspect chronologiques
- V - Aspects séméiologiques
- VI - L'Évaluation du risque
- VII - Organisation
- VIII - Conclusion

# Introduction

- 758 000 Naissances en 2018 en France (insee)
- En moyenne une consommation de 10 médicaments par femme
- Presque 13% présentent une maladie chronique
- Plus de 75% vont prendre un médicament pour une pathologie aigue

*Guerin A et al. <http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2016.04.005>*

# Introduction



- La tératovigilance est la surveillance de survenue des malformations : le risque de base n'est jamais nul
- Le risque peut être lié à une exposition exogène : on parle d'exposition in utero ou de voie **trans placentaire**
- En pharmacovigilance, il s'agit de l'étude des malformations après exposition médicamenteuse.

# Définitions

## La Tératovigilance concerne :

- Les **embryopathies** après exposition de l'embryon au cours des 3 premiers mois: période d'**organogenèse** stricte
- Mais aussi les **foetopathies** après exposition au delà du 3ieme mois, période de maturation des organes, l'immatunité pouvant conduire à de **véritables malformations**
  - microcéphalie par absence de migration neuronale
  - malformation des membres et digestive par absence de fonctionnement du rein foetal
- Egalement la surveillance de l'**imprégnation** post natale
- Enfin, la surveillance des risques à distance de l'exposition: mécanisme **épigénétique**
  - Premier cas d'effet Trans générationnel: Distilbene

# Spécificités pharmacocinétiques



## ▶ **La Mère** : Variation des concentrations plasmatiques

↑ Volume de distribution + 30%

↑ Fraction Libre (↓ albumine 20 %)

↑ Débit cardiaque 30 à 40%

↑ Elimination rénale (↑ Filtration Glomerulaire + 50%)

Activation hormonales de certaines voies métaboliques :

▶ Cytochrome p450 (cyp) and udp-glucuronosyltransferase (UGT)

▶ (Lamotrigine, Méthadone, Sertraline.. )

# Spécificités pharmacocinétiques

## ▶ **Le Placenta** ≠ Barrière

Présence de lacs sanguins maternels:  
échange hemochorial

- ▶ Diffusion passive de presque tous les médicaments sauf gros Poids Moléculaires (peptide et protéine...)
- ▶ Transport actif bidirectionnel par des protéines (P-glycoprotéine, Breast Cancer Resistance Protein BCRP, Multidrug Resistance Protein MRP)
- ▶ *Pinocytose (Ig).*



# Spécificités pharmacocinétiques

## ➤ **Le placenta : biotransformations**

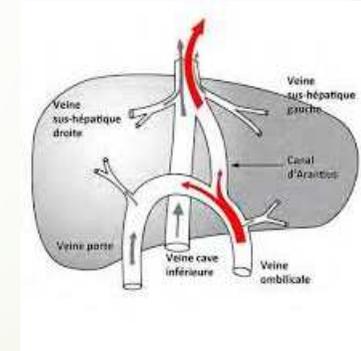
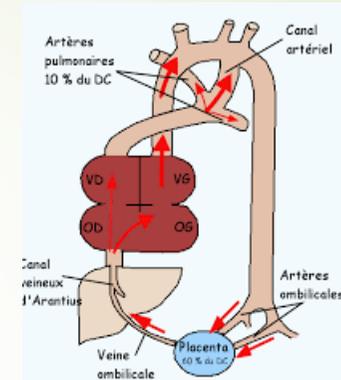
Elles sont limitées pour les médicaments sauf:

- Cytochromes : P450 19A1 (aromatase) métabolisme des stéroïdes, et P450 1A1 métabolisme des hydrocarbures (fortement induit chez les fumeuses)
  - Inactivation Methadone
- Transfert de métabolites actifs: Fluoxétine et norfluoxétine, longue demi vie du métabolite

# Spécificités pharmacocinétiques

## ➔ Le Foetus

- ➔ Circulation fœtale
  - ➔ Priorité au SNC
  - ➔ Métabolisme hépatique surtout méthylation et sulfoconjugaison (le foie fœtal a surtout une fonction hématopoïétique)
- ➔ Fonction rénale immature



# Spécificités pharmacocinétiques

## ➔ Le Foetus

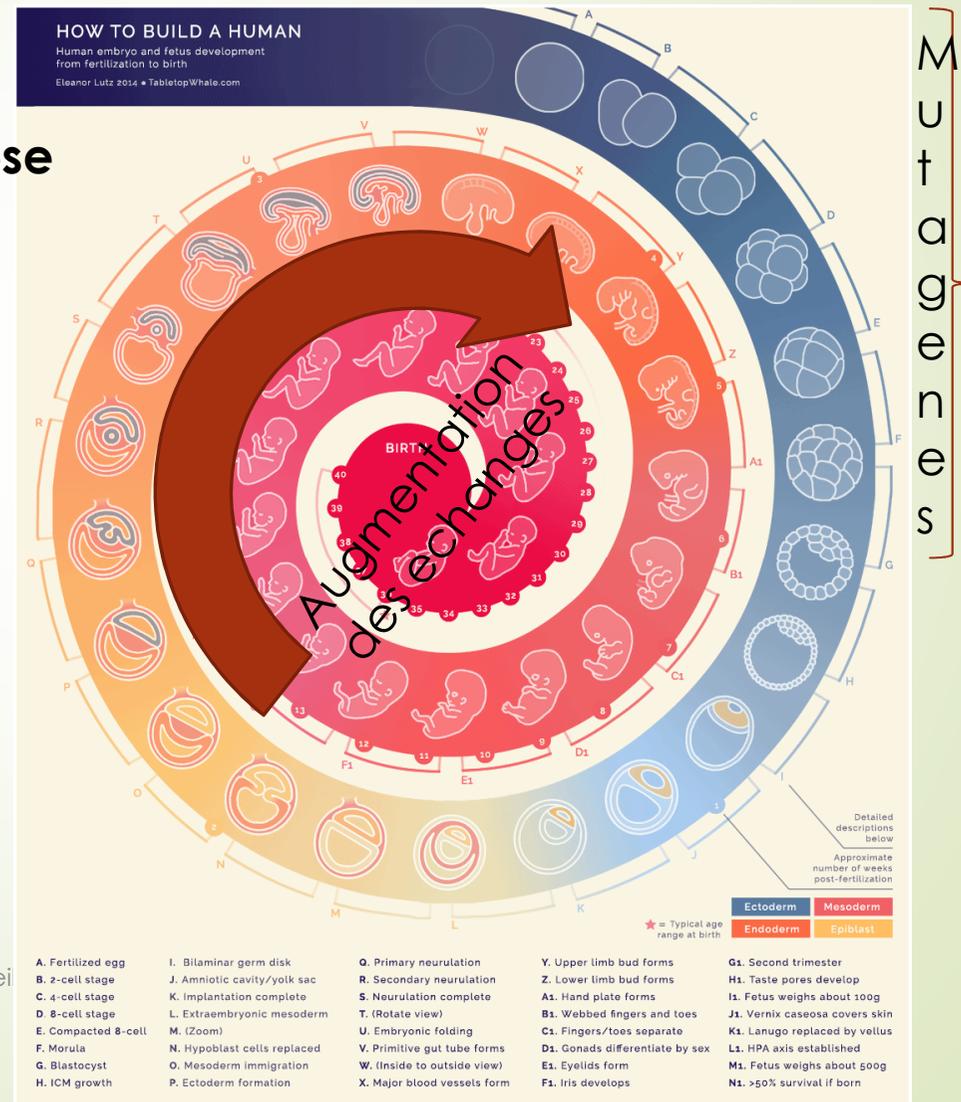


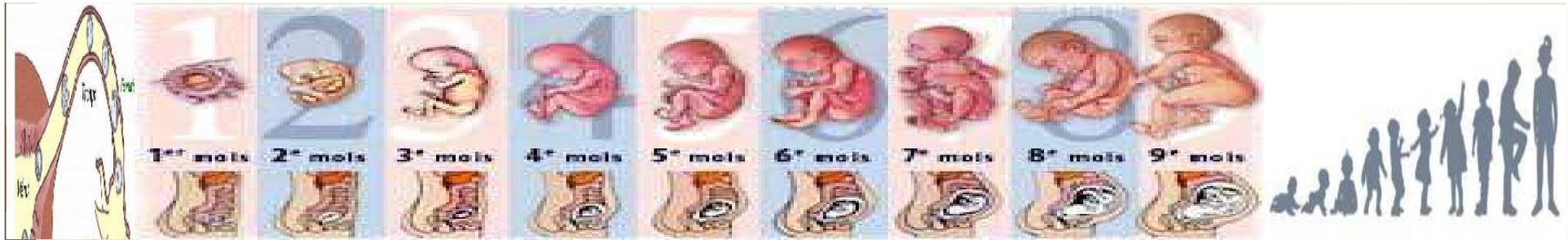
- ➔ En fin de grossesse la PO<sub>2</sub> normale du foetus se situe entre 20 et 30 mm Hg avec une saturation moyenne de l'hémoglobine foetale en oxygène de l'ordre de 40 à 50 % : le pH artériel est faible, proche de 7,35
- ➔ Les médicaments à Pka faibles sont piégés

# Aspects chronologiques

## Le calendrier de l'organogénèse

- La chronologie d'exposition est essentielle : notion de **calendrier de l'organogénèse** chez l'embryon puis de **maturation** des organes chez le fœtus



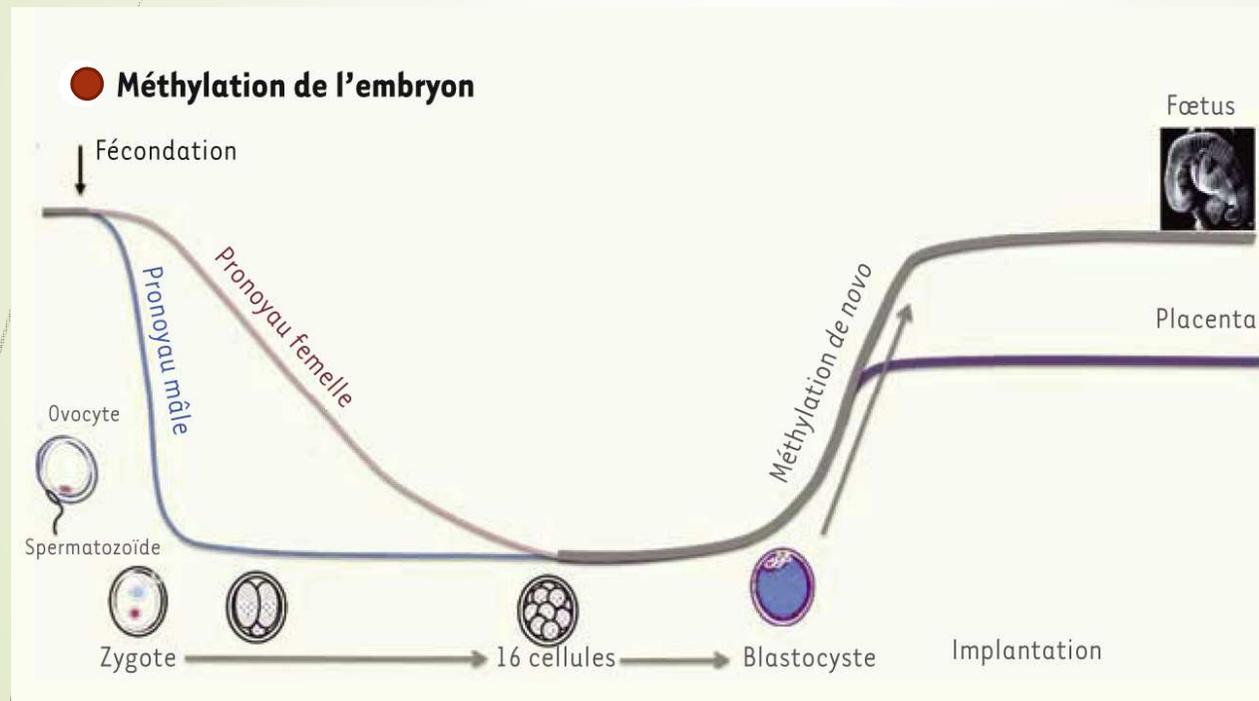


Avant J6	15 jours - 2 mois	2 mois - 9 mois	Accouchement	Risque à distance
Pré implantation	Organogenèse	Période foétale	PréPartum	
<p>Peu d'échanges Attention aux 1/2 vies</p> <p><i>Loi du Tout ou rien J1-J15/Radiations ionisantes++</i></p>	<p>Mise en Place des organes</p>	<p>Croissance et <b>maturation histologique</b>, enzymatique fonctionnelle</p>	<p><b>Effet direct nouveau-né</b></p>	<p>Carcinogénèse</p> <p><b>Troubles du comportement</b></p> <p><b>Maladie Chroniques</b></p> <p><b>Fertilité</b></p>
<p><b>Risque Malformatif de Base 3-4 %</b></p>				
<p><b>Fausse couche ou mort foétale ou néonatale</b></p>				
<p><b>Risque épigénétique</b></p>				

# Aspects chronologiques

13

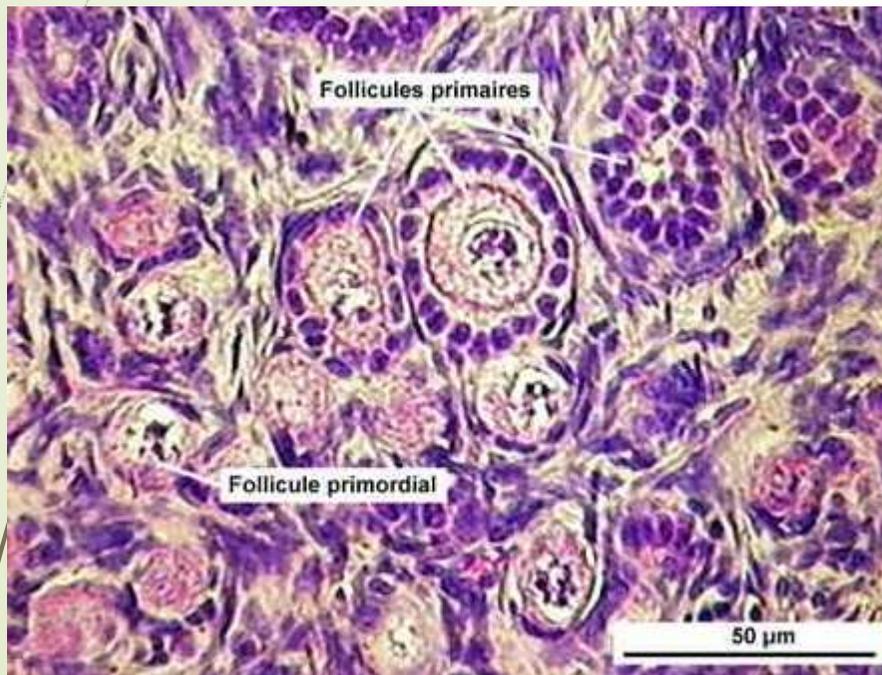
- Programmation épigénétique chez l'embryon préimplantatoire



[Med Sci \(Paris\), 32 1 \(2016\) 57-65](#)

# Aspects chronologiques

## ► Folliculogenèse débute in utero

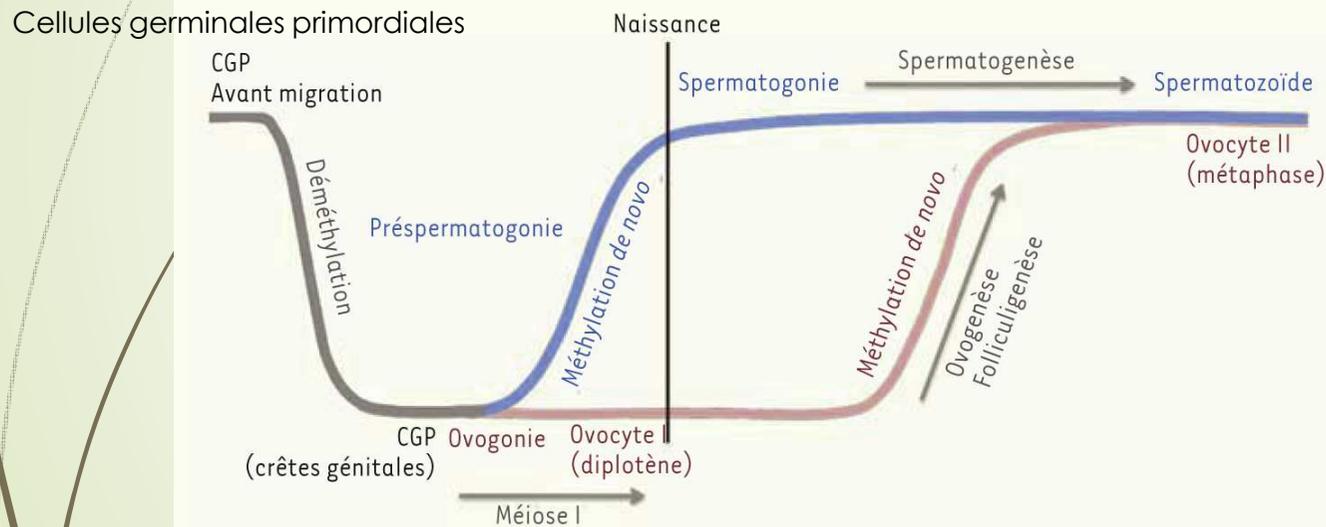


- Follicule primordial: ovogonie souches pluripotentes
- Multiplications cellulaires
- ↓
- Follicule primaire : ovocyte au stade diplotène de Prophase de première division méiotique: phase de transcription

# Aspects chronologiques

## ► Programmation épigénétique dans la gonade embryonnaire

### ● Méthylation des cellules germinales



[Med Sci \(Paris\), 32 1 \(2016\) 57-65](#)

# Aspects séméiologiques

## L'anamnèse et le diagnostic différentiel

- Antécédents familiaux du **couple**:
  - Le risque zéro n'existe pas: 2 à 4% dans la population générale
- Antécédents obstétricaux
- Terrain nutritionnel et apport vitaminiques chez la mère
- Conditions de vie, profession...

# Aspects séméiologiques

- Aspect **symétrique** des malformations
- Malformation **spécifique** ou rare
  - *Lithium*
- *Effet en rapport avec la pharmacodynamie*
  - *Effet atropinique*
- *Effet à distance*
  - *Autisme et Valproate de Na*
  - *Schizophrènes exposés au DES in utero et méthylation différentielle ZFP57 (Rivollier et al PLOSone2017)*
- *Effet Trans générationnel DES et hypospade chez les petits-fils*

# L'évaluation du risque

**La bibliographie:** Données chez l'animal ou chez l'homme

La définition d'une malformation n'est pas standard

- Notion de malformation mineure isolée
- Notion de malformation grave ou majeure
- Doit tenir compte de la maturité du bébé: exemple la persistance du canal artériel n'est pas une malformation chez un prématuré
- Il y a une harmonisation du codage proposée par l'Europe

EUROCAT – DICTIONNAIRE



# L'évaluation du risque

## L'expérimentation animale

- Avant la mise sur le marché (AMM)
- Au moins 2 espèces dont une « non rongeur »
- Etude de fertilité et de reproduction sur une ou plusieurs générations, F1, F2...
  - Embryotoxicité et fœtotoxicité
- Extrapolation difficile de l'animal à l'homme
- De nombreux médicaments sont contre indiqués de principe au cours de la grossesse



# L'évaluation du risque

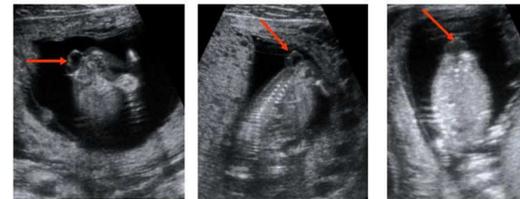
*Premier essai clinique chez la femme enceinte:  
NICHD P1081 Dolutegravir vs Efavirenz 20-37 SA Mars 2019*

## La notification rétrospective

- Il s'agit de cas **cliniques** de malformation rapportés par un observateur attentif
- 1981, une généticienne E Robert s'interroge sur la survenue de spina bifida chez 3 enfants dont la mère a reçu du VALPROATE

### Spina bifida et myéломéningocèle

13 SA



Mère-Enfant © Ministère des Affaires Étrangères et Européennes  
Année 2008-2012 - Tous droits réservés



# L'évaluation du risque

## Les registres

- Il s'agit d'une démarche **épidémiologique** de surveillance d'une pathologie : *registre de malformation*
- L'observation d'un **pic de malformation** ou d'une **série de cas** permet de déclencher une recherche par exemple en **croisant plusieurs registres**, exposition/malformation.



9 cas d'exposition au Valproate parmi 147 spina bifida du registre, alors que seulement 3 femmes enceintes sur 1000 prennent du Valproate. Risque estimé à 1%.

Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet*. 1982 Oct 23;2(8304):937-937

# L'évaluation du risque

## La notification prospective

- Il s'agit de suivre des femmes enceintes exposées qui ne connaissaient pas encore leur grossesse au moment de la prise de médicament
- *A compter des années 2000 l'observation de retard de développement et d'autisme chez des enfants exposés au VALPROATE motivent des études prospectives qui confirmeront le risque en 2009*

### Valproate et grossesse - Éléments essentiels à retenir

Nom:  Date:

- Le valproate est un médicament efficace, utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires.
- Le valproate entraîne dans 10,7% des cas des malformations et dans 30 à 40% des cas des troubles neuro comportementaux tels que l'autisme, troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, chez l'enfant à naître.
- Lorsque vous prenez du valproate, assurez-vous toujours d'avoir un moyen de contraception efficace pour ne pas être enceinte.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à sa sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observerez. Consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) pour les modalités de déclaration.

# L'évaluation du risque

## Exemple : les cardiopathies et les antidépresseurs

- Des cas rapportés avec tous les antidépresseurs y compris les plus anciens: Tricycliques et les plus récents: IRSS
- Des séries prospectives rassurantes
- Une chronologie souvent plausible: embryogenèse cardiaque précoce J21 à J45
- Une séméiologie peu évocatrice: malformation fréquente dans l'espèce humaine 1%

# L'évaluation du risque

## **Exemple : les effets extra pyramidaux et atropiniques chez le nouveau né**

- ▶ Seulement des cas rapportés mais un rationnel pharmacodynamique
  - ▶ Surtout avec les neuroleptiques
  - ▶ Surtout si correcteur associé
- ▶ Impose une surveillance neurologique: tonus
- ▶ Mais aussi digestive et urinaire:
  - ▶ Enterocolite
  - ▶ Rétention aigue d'urine

# Organisation

## Registres Malformation

- CEMC-Auvergne
- Bretagne
- Remera
- Paris
- Antilles/Réunion

## Cohortes prospectives

Terappel  
CRAT



## Bases de données:

Efemeris  
Sniiram/EGB  
Epiage



# Organisation



## 19 CRPV / 31 avec expertise grossesse

- Aide à l'évaluation du risque en prospectif ou en préventif
- Enregistrement des cas et démarche d'imputabilité
- Plus de 30 000 grossesses suivies prospectivement dans le réseau Terappel
- Participation à des études nationales ou internationales via les Réseaux Terappel, ENTIS, OTIS, REMERA

**Appel Offre ANSM 2018** Renforcement du dispositif de Pharmacovigilance Médicaments et Grossesse

# Organisation

27

- Niveau International: Base de l'OMS, Vigibase
  - ENTIS : European Network of Teratogen Information Service
- Niveau National : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM)
  - Direction de la Surveillance avec un Pôle Pharmacovigilance
    - Groupe de travail Grossesse
- Niveau Régional
  - Les 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance
- Contribution Transversale
  - Les laboratoires pharmaceutiques
- Les déclarants
  - Les professionnels de Santé
  - Les patients et associations de patients



# Conclusions

28

- Les cas rétrospectifs prennent une valeur toute particulière en l'absence d'étude épidémiologique

**Signaler les cas rétrospectifs au CRPV**

- Seul l'enregistrement des cas prospectifs permet de s'affranchir des biais

**Le CRPV de Marseille  
est à votre disposition pour discuter des dossiers:  
04 91 74 75 60 [pharmacovigilance@ap-hm.fr](mailto:pharmacovigilance@ap-hm.fr)**