



# 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

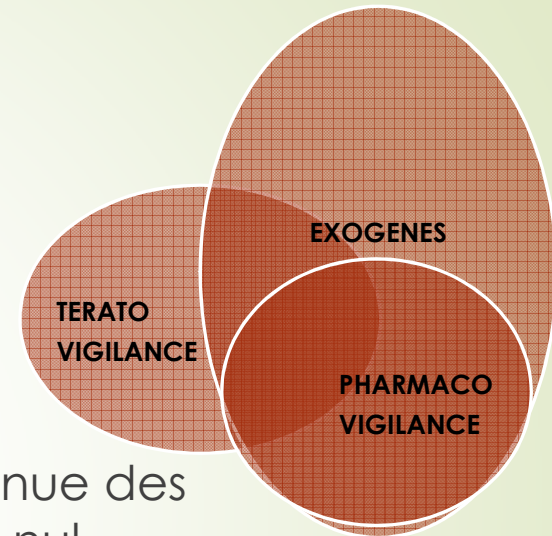
- I - Introduction
- II - Définitions
- III - Spécificités pharmacocinétiques
- IV - Aspect chronologiques
- V - Aspects séméiologiques
- VI - L'Evaluation du risque
- VII - Organisation
- VIII - Conclusion

# 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 Glomérulaire + 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:

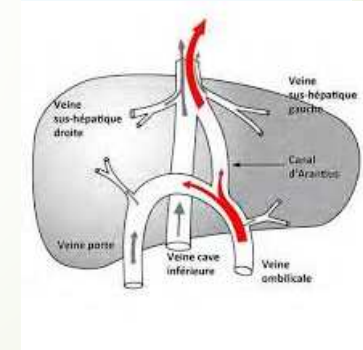
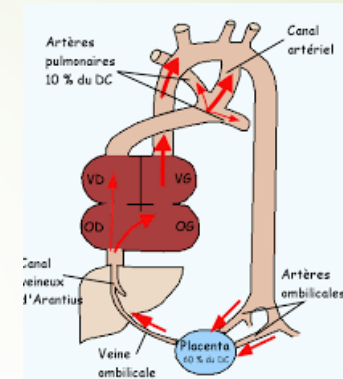
- Cytochromes : P450 19A1 (aromatase) métabolisme des stéroïdes, et P450 1A1 métabolisme des hydrocarbures (fortement induit chez les fumeuses)
  - Inactivation Methadone
- Transfert de métabolites actifs: Fluoxétine et norfluoxétine, longue demi vie du métabolite



# 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

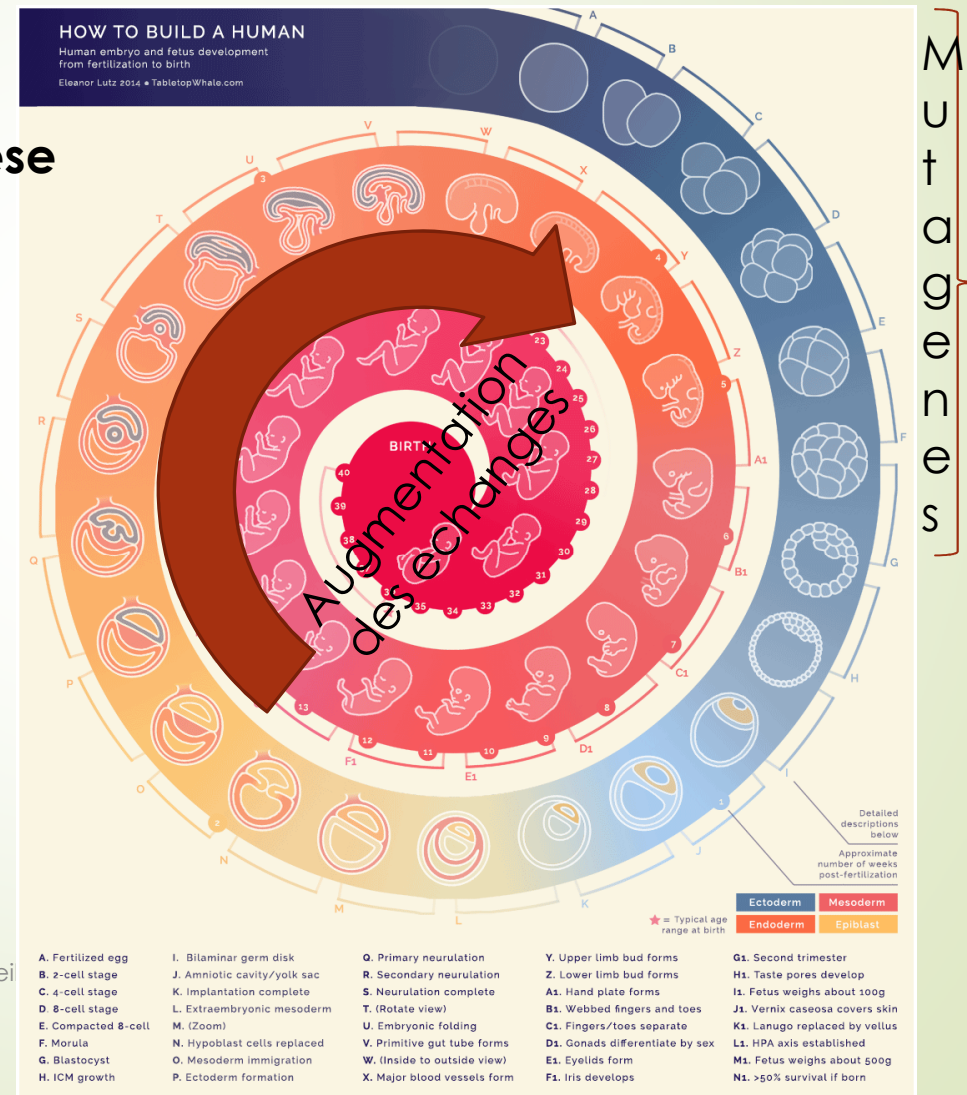


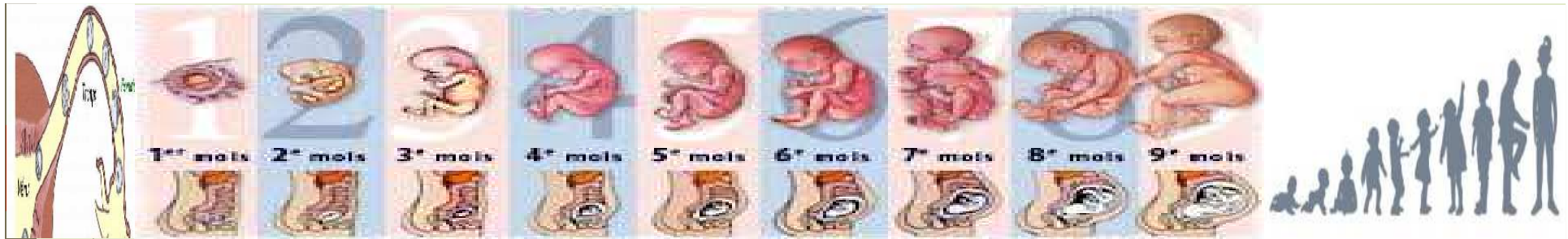
- ➔ En fin de grossesse la PO<sub>2</sub> normale du foetus se situe entre 20 et 30 mm Hg avec une saturation moyenne de l'hémoglobine foetale en oxygène de l'ordre de 40 à 50 % : le pH artériel est faible, proche de 7,35
- ➔ Les médicaments à Pka faibles sont piégés

# 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 foetus



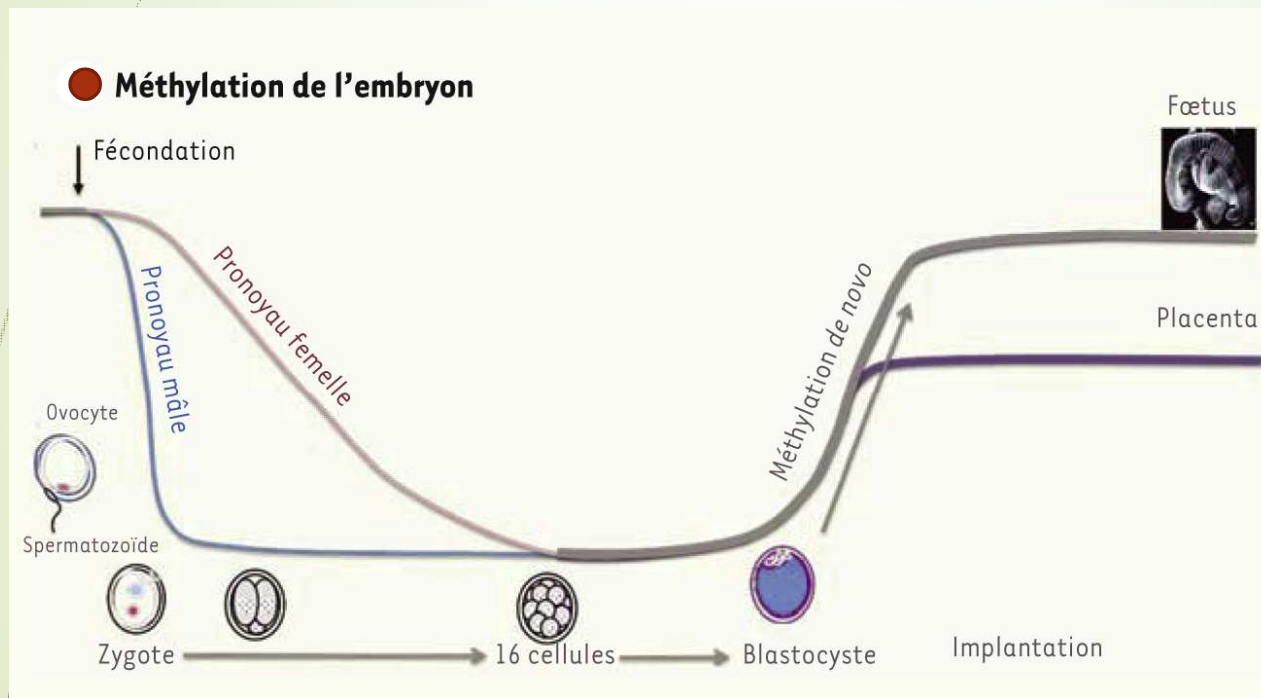


Avant J6	15 jours - 2 mois	2 mois - 9 mois	Accouchement	Risque à distance
Pré implantation	Organogenèse	Période foetale	PréPartum	
<p>Peu d'échanges Attention aux <math>\frac{1}{2}</math> vies</p> <p><i>Loi du Tout ou rien J1-J15/Radiations ionisantes++</i></p>	<p>Mise en Place des organes</p>	<p>Croissance et <b>maturation histologique,</b> enzymatique fonctionnelle</p>	<p><b>Effet direct nouveau-né</b></p>	<p>Carcinogenèse</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 foetale ou néonatale</b></p>				
<p><b>Risque épigénétique</b></p>				

# Aspects chronologiques

13

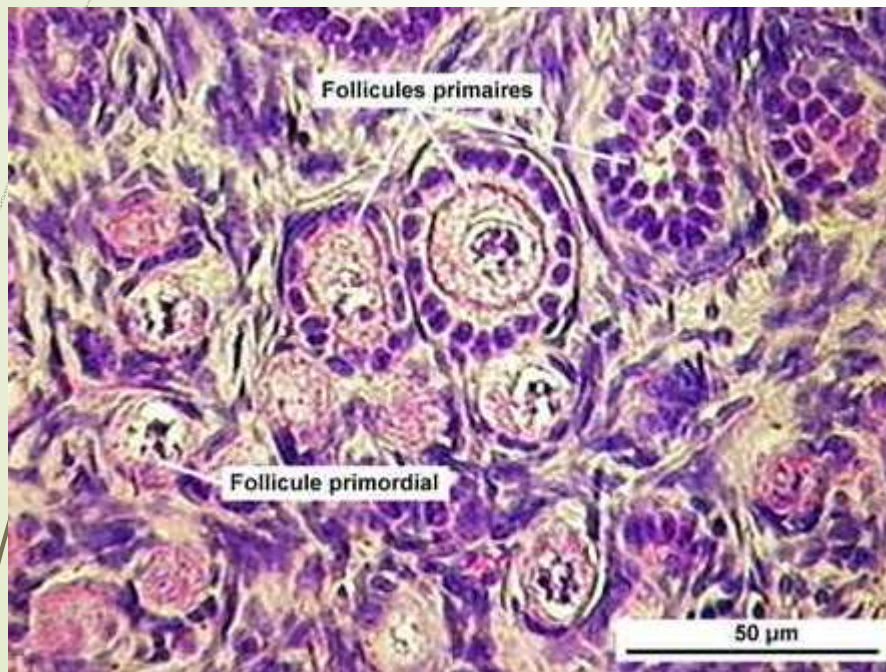
- Programmation épigénétique chez l'embryon préimplantatoire



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

# Aspects chronologiques

## ► Folliculogenèse débute in utero

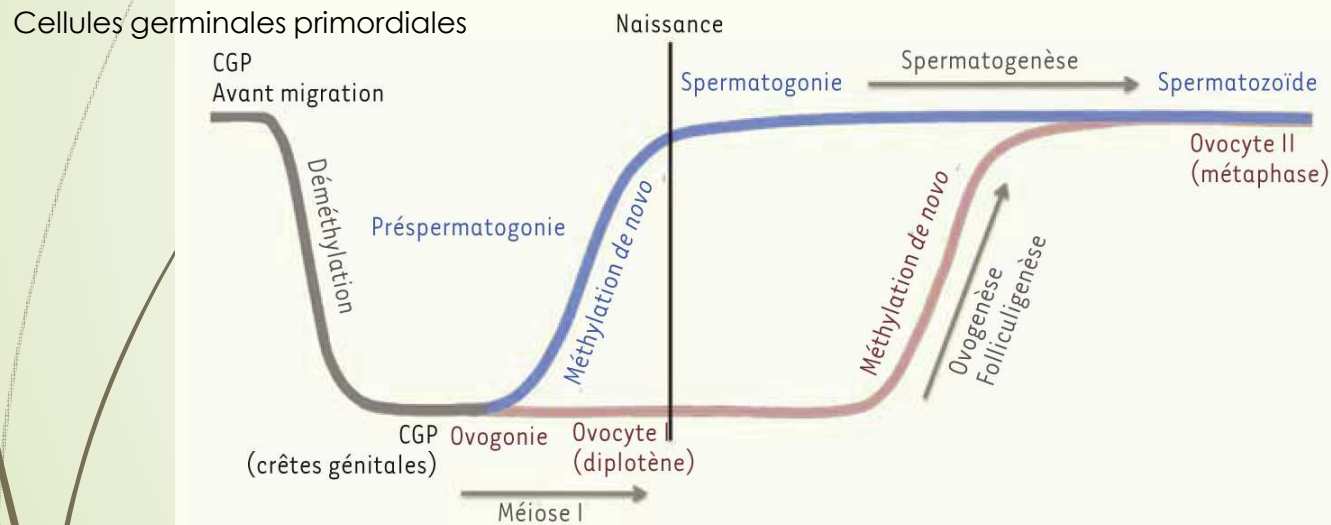


- Follicule primordial: ovogonie souches pluripotentes
- Multiplications cellulaires
- ↓
- Follicule primaire : ovocyte au stade diplotène de Prophase de première division méiotique: phase de transcription

# Aspects chronologiques

## ► Programmation épigénétique dans la gonade embryonnaire

### ● Méthylation des cellules germinales



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

# Aspects sémiologiques

## 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

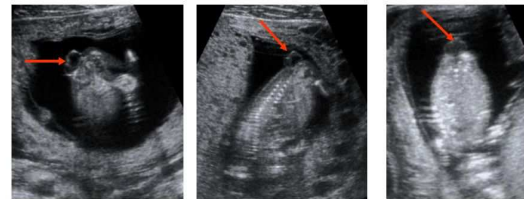
*Premier essai clinique chez la femme enceinte:  
NICHD P1081 Dolutegravir vs Efavirenz 20-37 SA Mars 2019*

## 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 myéloméningocèle

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

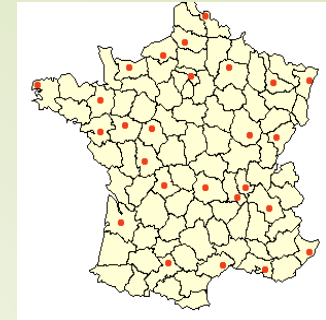


## Bases de données:

Efemeris  
Sniiram/EGB  
EpiPAGE



# 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



**ansm** Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

Retraçable - Modifiable

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DUE À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique**

1031194

Si le déclarant consulte un professionnel de santé, mentionner son nom et coordonnées (voir page 2)

**Patient traité**

Nom (à personnaliser) : [ ]

Date de naissance : [ ]

Sexe :  M  F

Si le déclarant consulte un professionnel de santé, mentionner son nom et coordonnées (voir page 2)

**Médicament**

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication

En cas d'administration de médicaments complémentaires (par exemple médicament dérivé du sang ou vaccin), indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier (sans impact sur produit) à l'adresse : [ ]

Prénom et nom à l'adresse postale : [ ]

# 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)**