

Pharmacovigilance de la grossesse

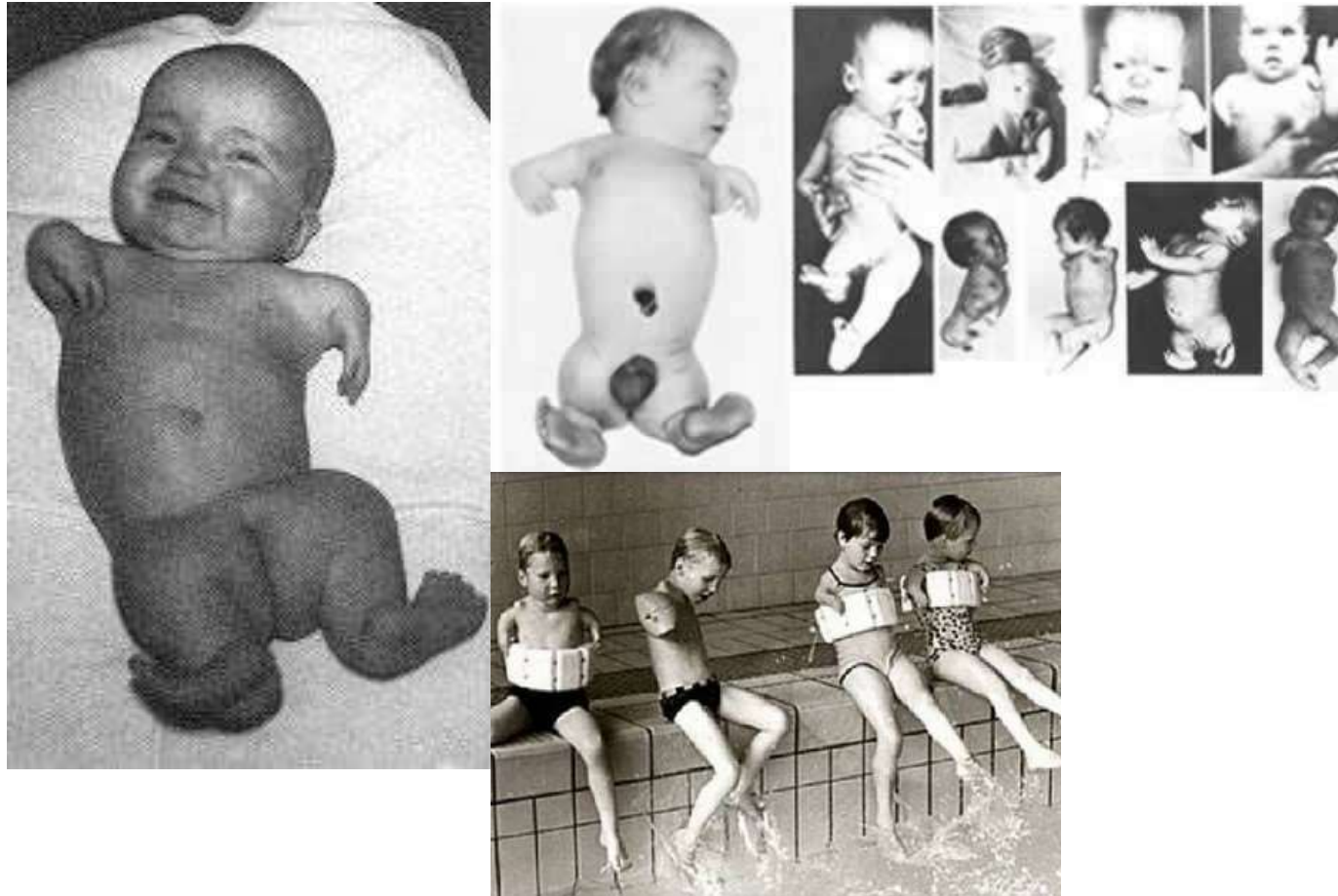
Wilhelm Storck

Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

6^{ème} journée Pharma-Psy Grand-Est - 26/03/2024, Nancy

Pas de conflit d'intérêt

Débuts de la pharmacovigilance : le Thalidomide





Comment évaluer le risque médicamenteux au cours de la grossesse ?



Une évaluation complexe

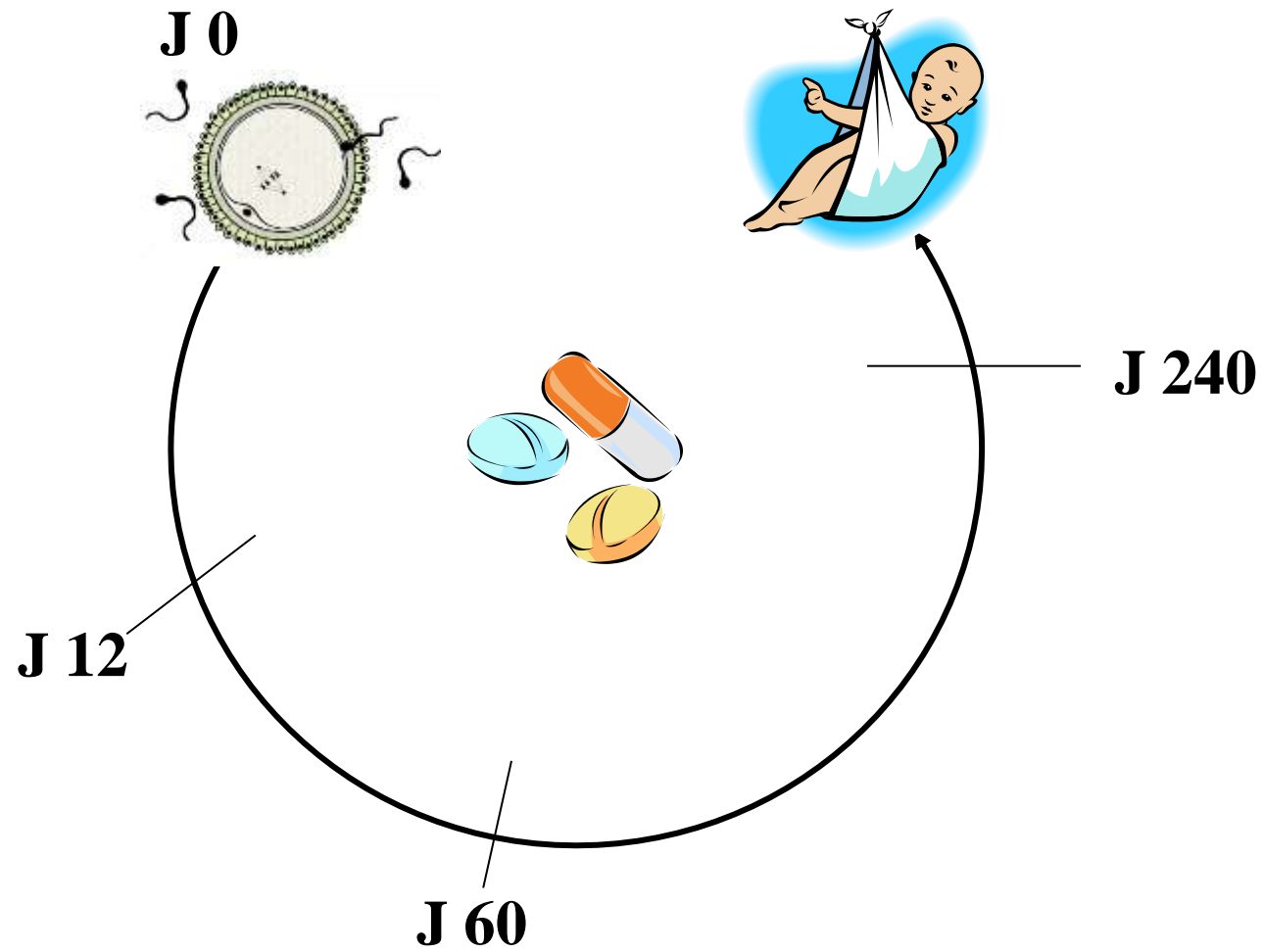
Bénéfices pour la femme ?



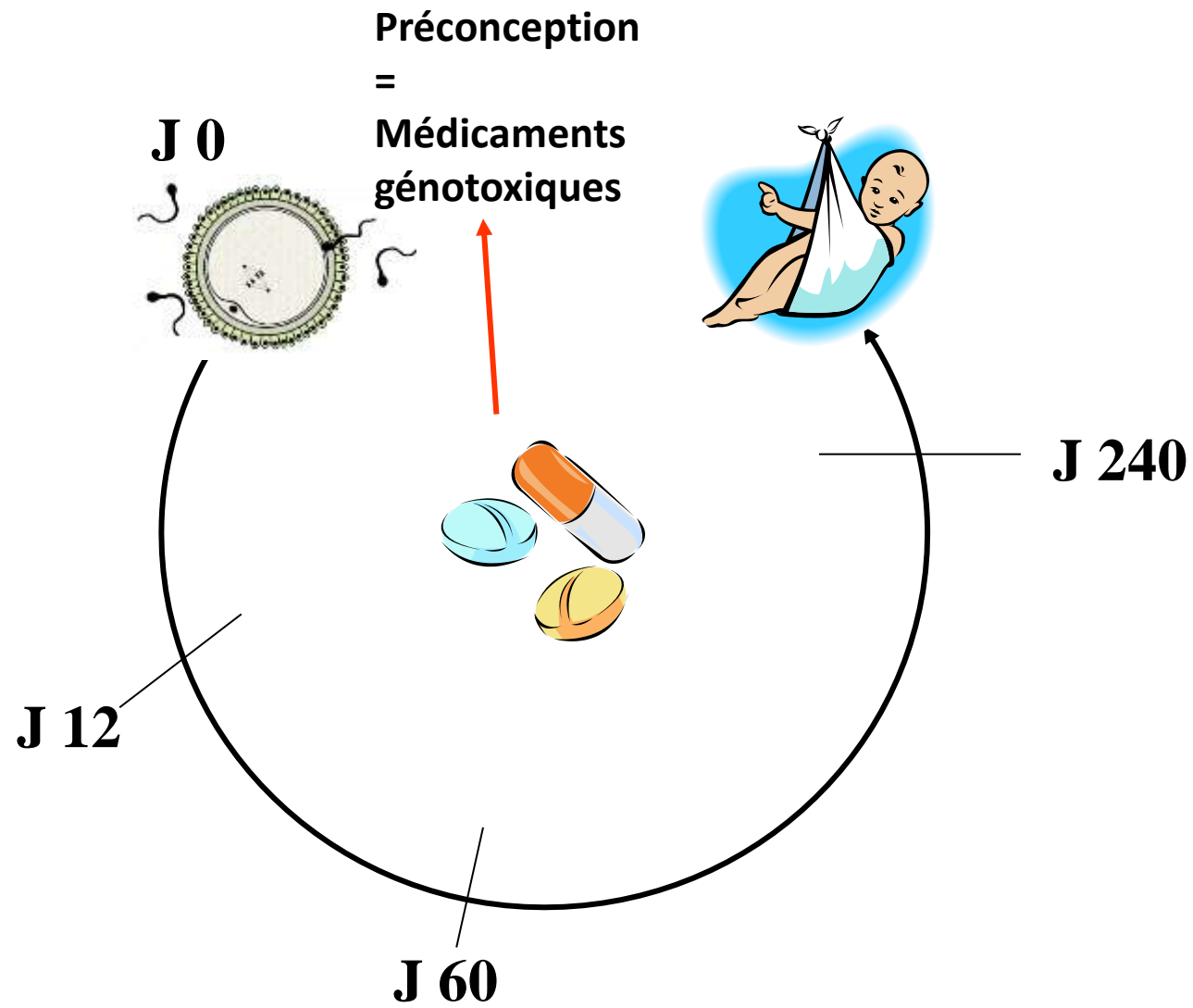
Risques : pour la femme ?
pour le fœtus ?

Risques à l'arrêt du médicament ?

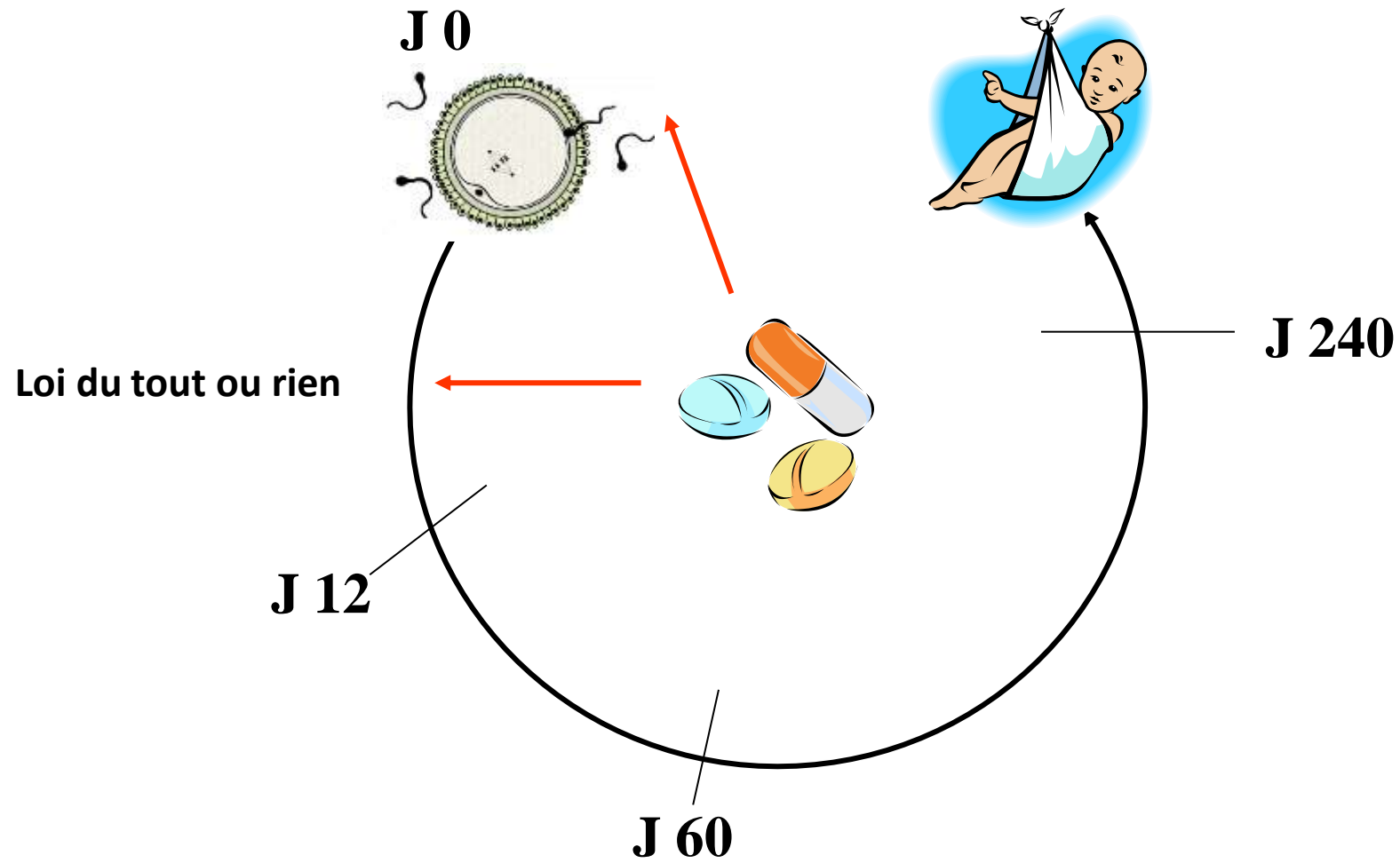
Les périodes de risque



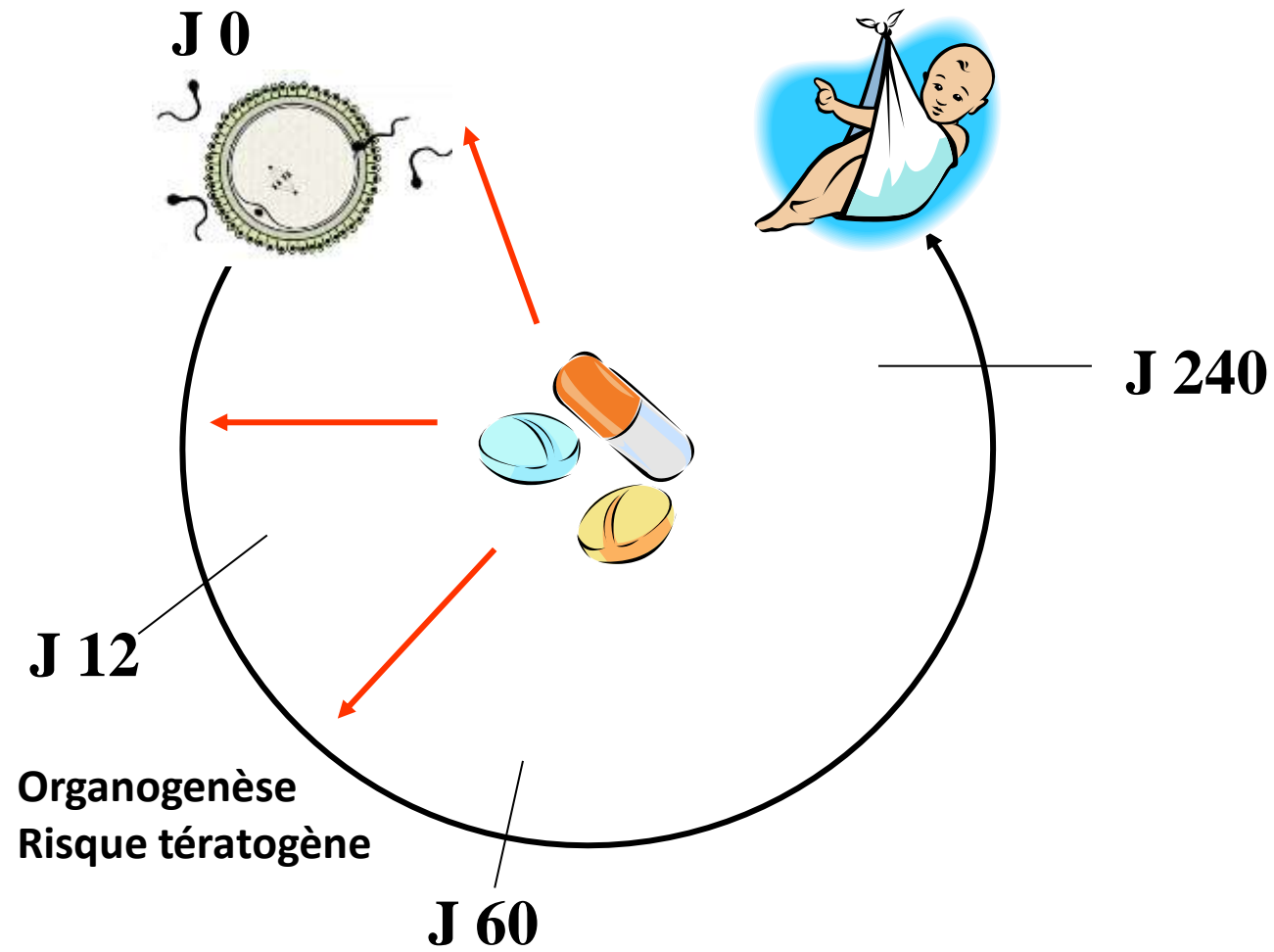
Les périodes de risque



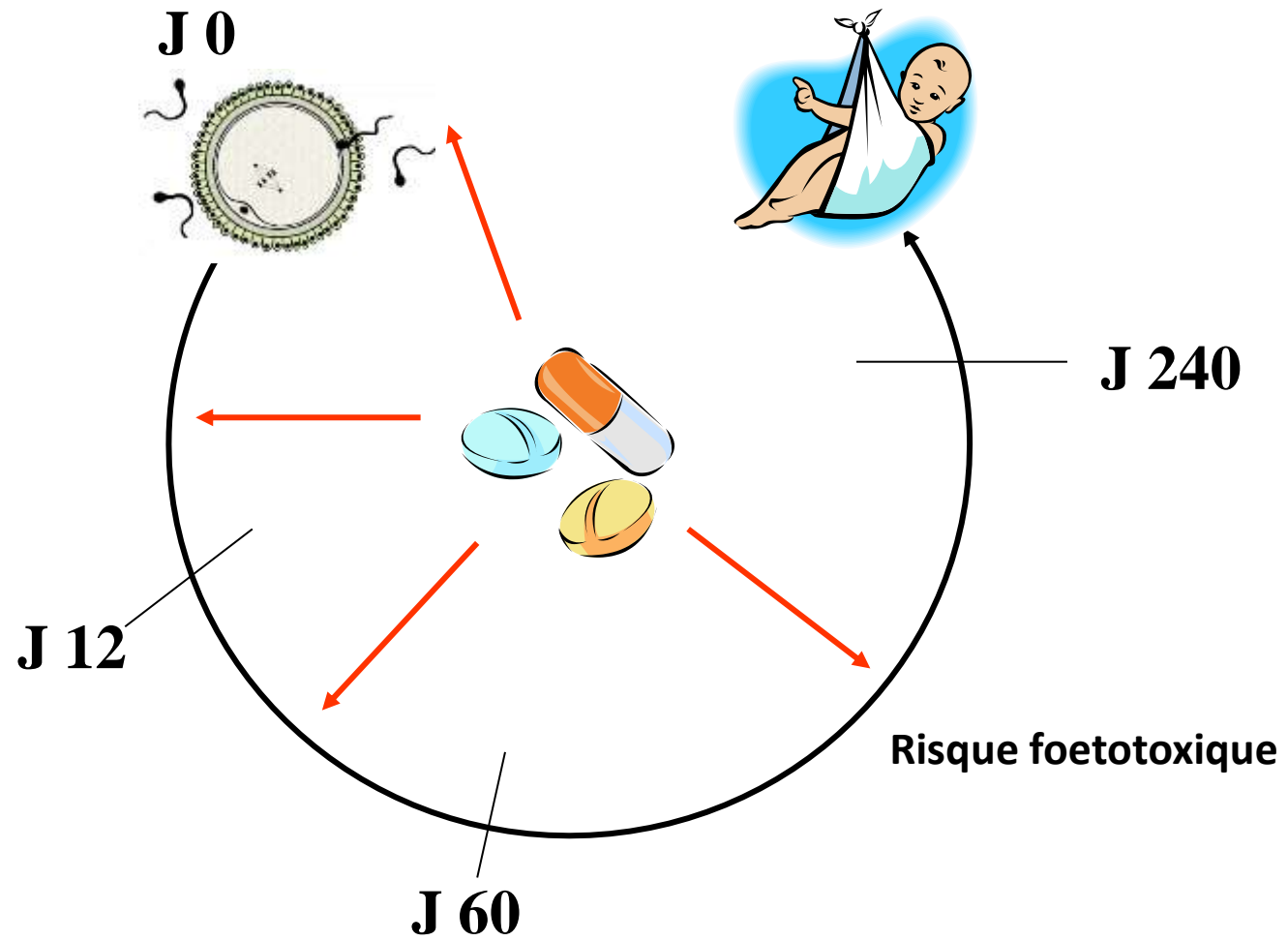
Les périodes de risque



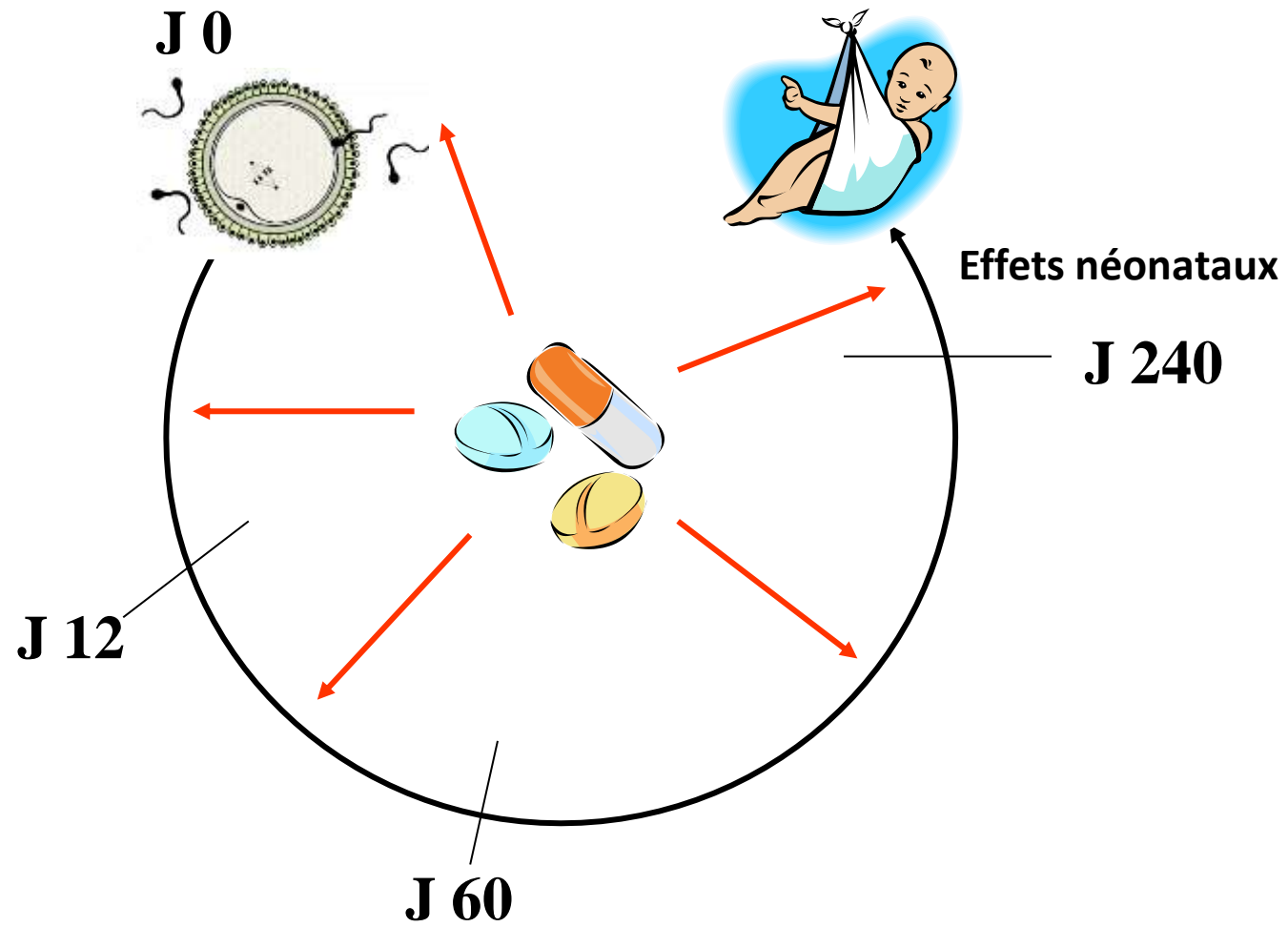
Les périodes de risque



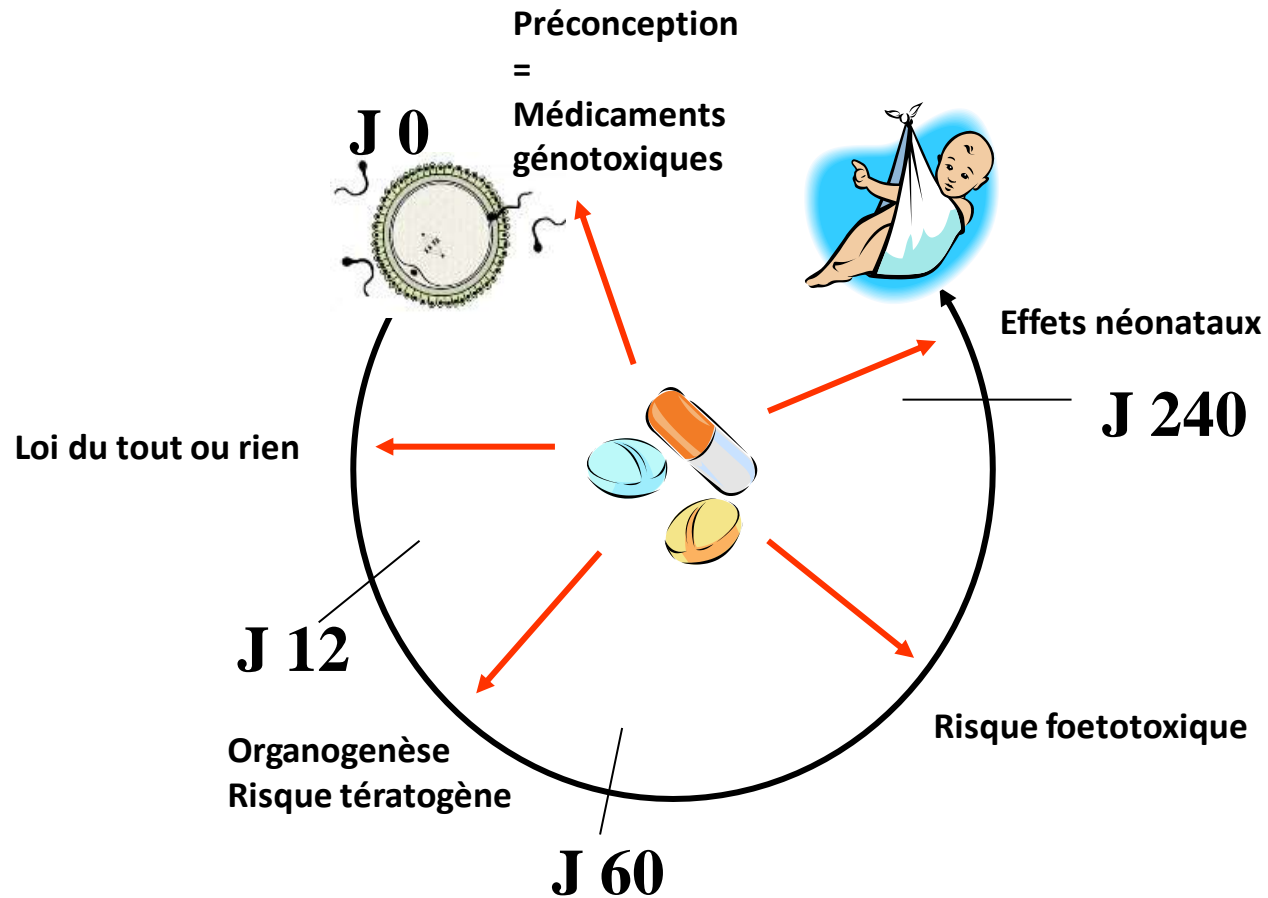
Les périodes de risque



Les périodes de risque

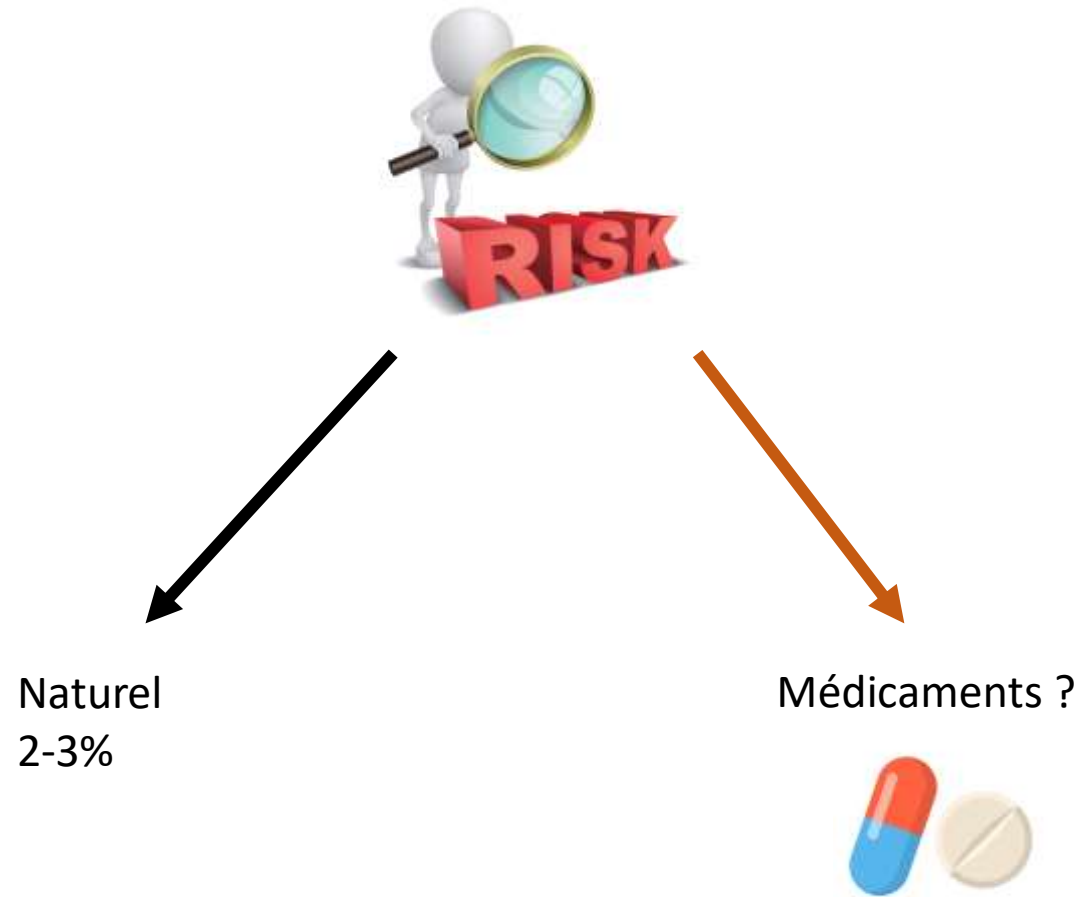


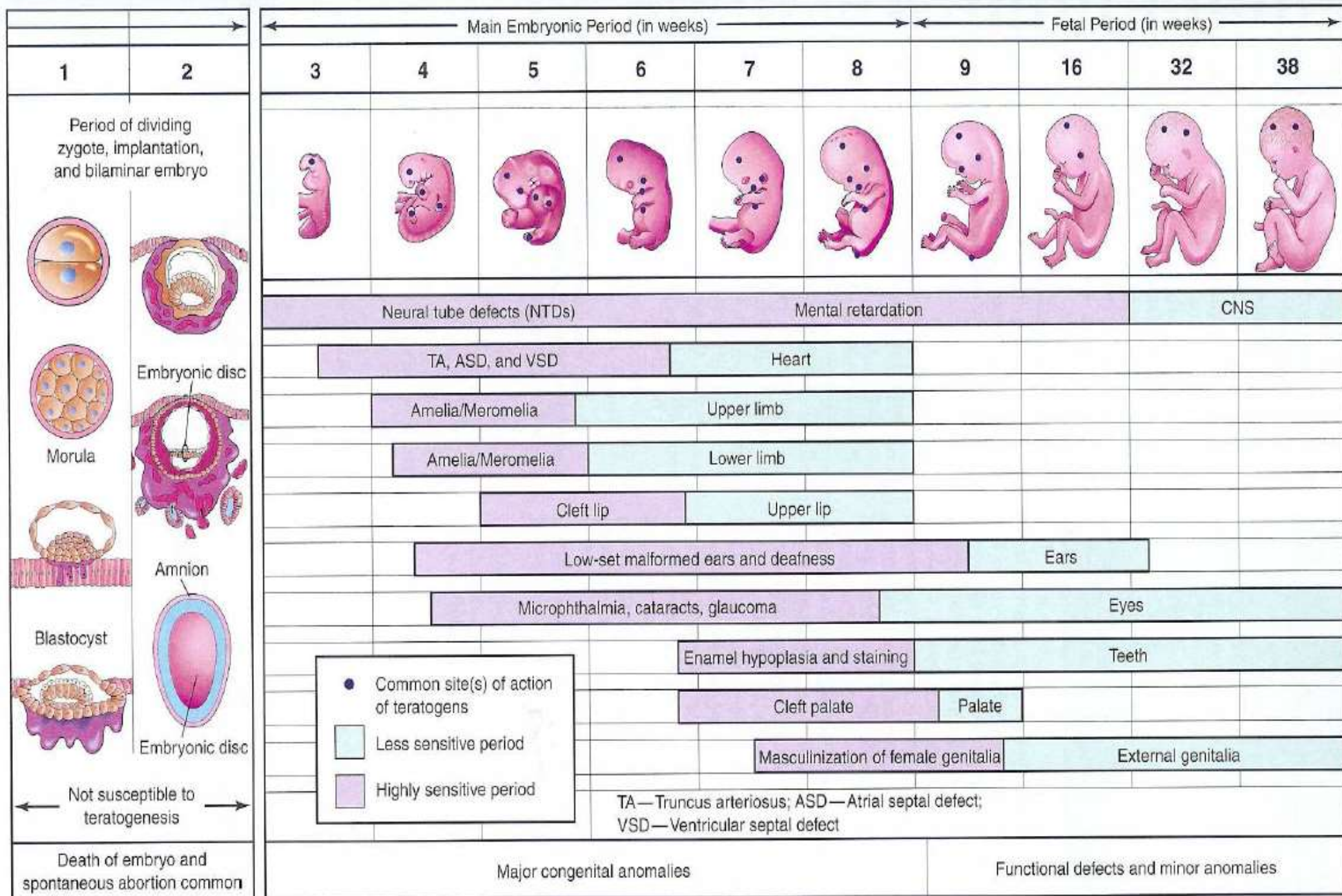
Les périodes de risque



**Durant toute la grossesse :
Effets neuro-développementaux**

Risque malformatif





Exemple du valproate

Anomalie de fermeture du tube neural sous valproate (DEPAKINE®)

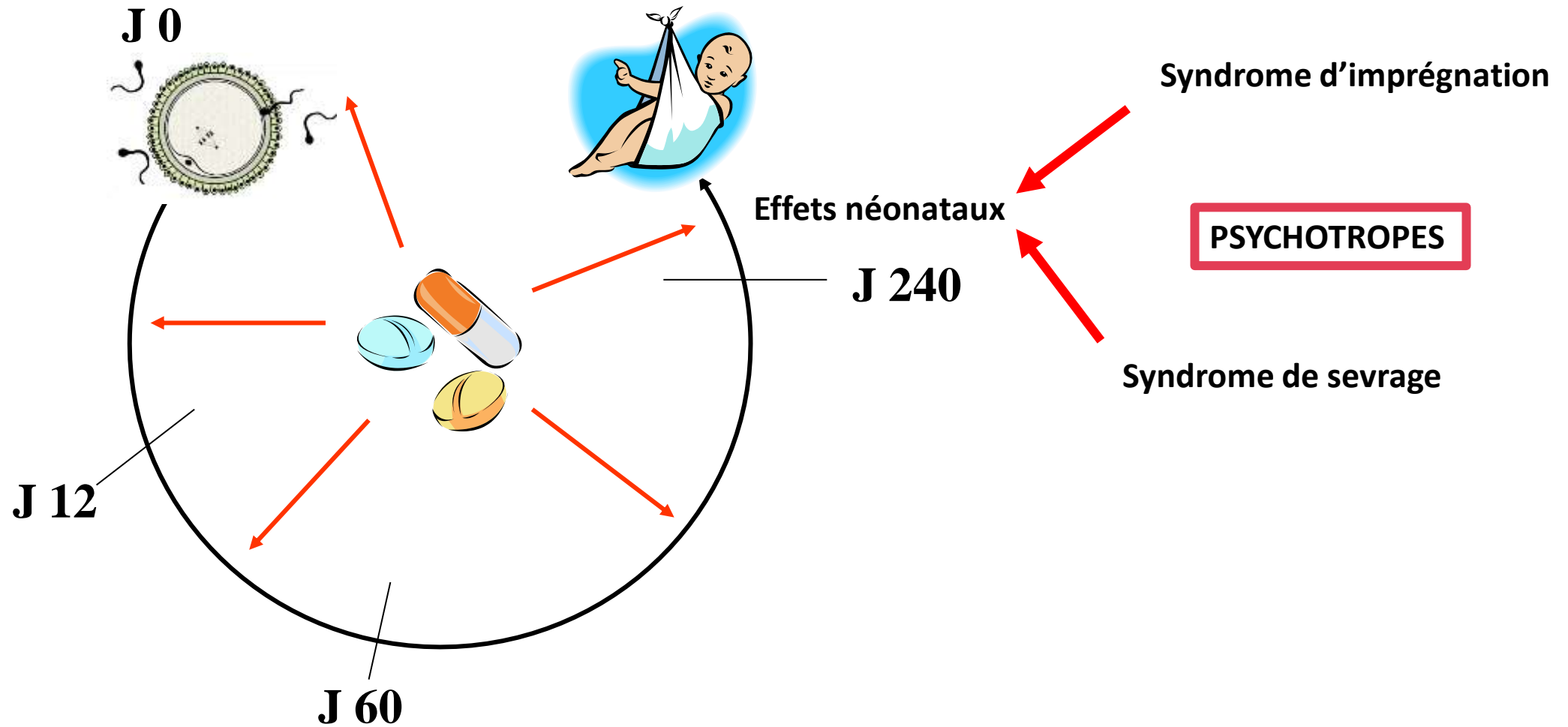
2% des cas (x40 / population générale)

Période critique : 4 à 6 SA

A distance : troubles neurodéveloppementaux



Les périodes de risque



Syndrome d'imprégnation

Exemple des benzodiazépines

« floppy infant syndrome »

Forme modérée

- Hypotonie axiale, baisse de réactivité
- Somnolence
- Troubles de la succion
- Mauvaise courbe pondérale
- Troubles de la thermorégulation

Forme sévère

- Dépression respiratoire
- Apnée



Syndrome d'imprégnation

- **IRS** : Hyperexcitabilité, troubles du tonus
- **Neuroleptiques** : Hypertonie, trémulations, troubles respiratoires, distension abdominale

En rapport avec la pharmacologie de ces médicaments

Syndrome de sevrage

Médicaments responsables de **pharmacodépendance**

- Opiacés
- Benzodiazépines
- Barbituriques
- Antidépresseurs

Syndrome de sevrage

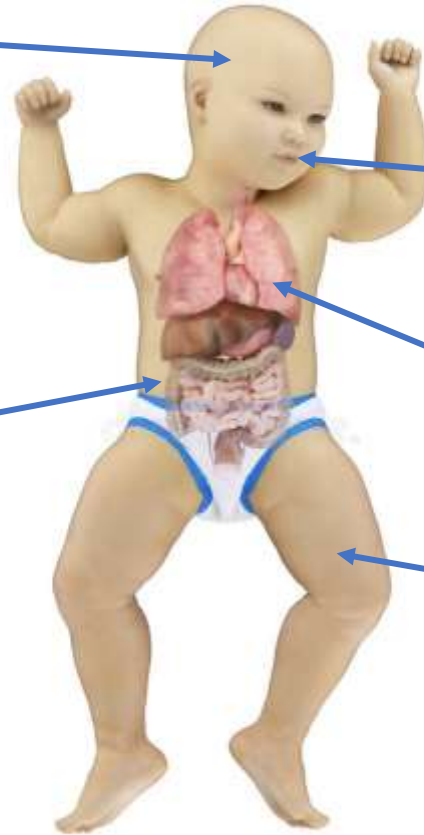
Cris aigus, Hyperactivité,
hypertonie, pleurs,
tremblements, convulsions,
insomnies...

Diarrhées, vomissements,

Troubles de succion,
éternuements, bâillements

Tachypnée, apnées, cyanose

Fièvre, hypersudation





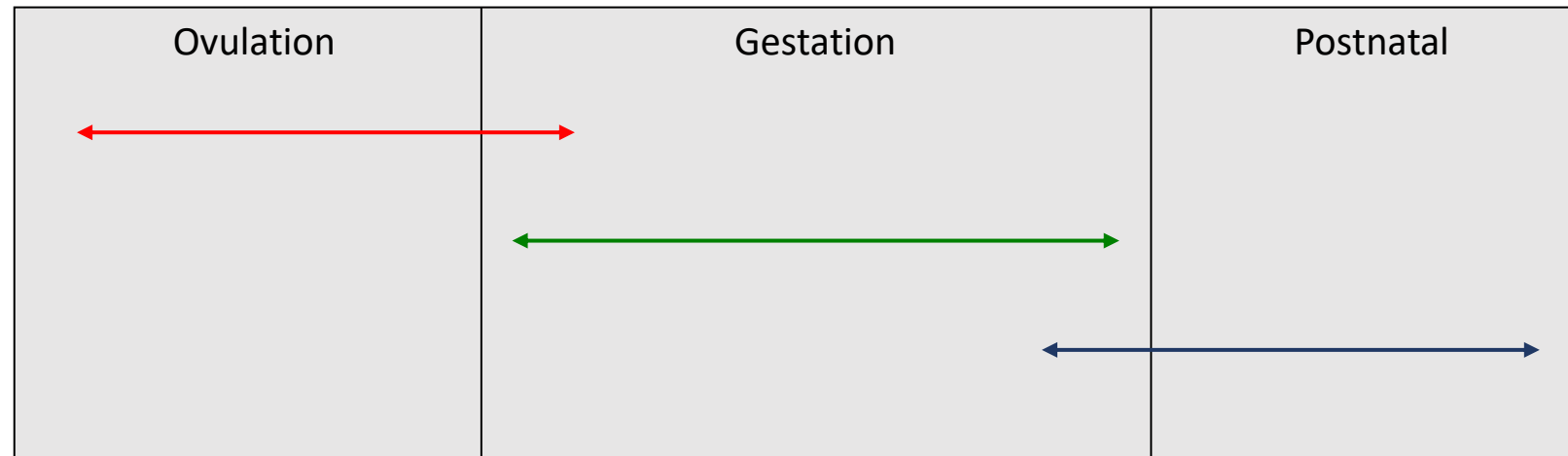
Sur la base de quelles données?



Données expérimentales (animales)

Obligatoires (AMM)

- **Segment I** = effets sur la fertilité
- **Segment II** = effets sur le développement de l'embryon (2 espèces dont 1 non rongeur)
- **Segment III** = effet sur la péri- et la post-natalité

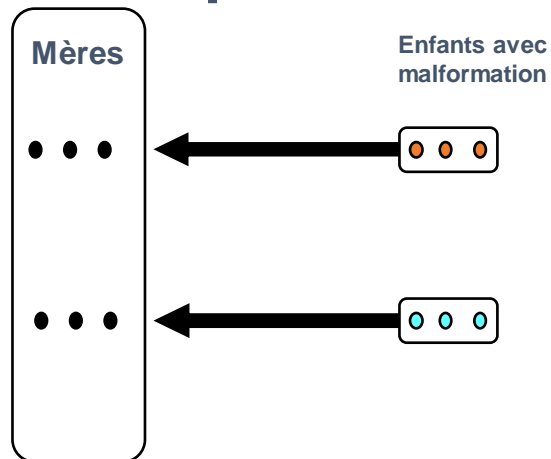


Non extrapolable à l'homme mais peuvent orienter vers la prudence et vers une surveillance adaptée

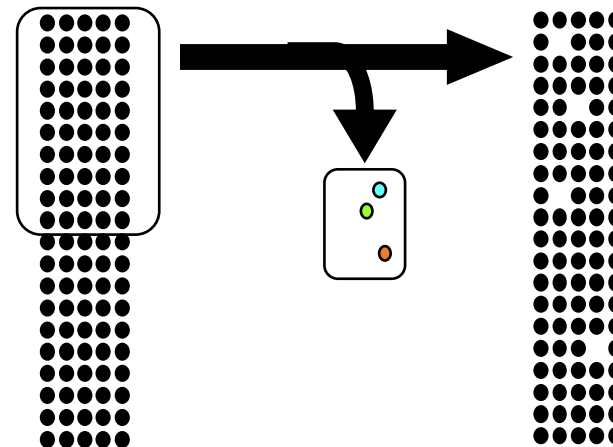
Données humaines

- Case reports, suivis de grossesse, registres des firmes
- Etudes de pharmacoépidémiologie

Rétrospective Cas-Témoin



Cohorte prospective



Evaluer le risque individuel

Données intrinsèques : le médicament

- Pharmacocinétique
 - *Passage transplacentaire*
 - ***Demi-vie***
- Données de toxicologie de la reproduction
- Données humaines

Evaluer le risque individuel

Données intrinsèques : le médicament

- Pharmacocinétique
 - *Passage transplacentaire*
 - ***Demi-vie***
- Données de toxicologie de la reproduction
- Données humaines

Données extrinsèques : la patiente

- Période d'exposition
- Facteurs de risque / pathologie maternelle



Les sources d'information



Rubrique 4.6 « grossesse » et 5.3 « études pré-cliniques »

DONNÉES HUMAINES \ DONNÉES ANIMALES	Négatives (pas d'effets délétères) E_0	Positives ou non concluantes $E_M, E_?$
Données rassurantes ≈ 1000 grossesses $H_0 (+)$	I (+) utilisation possible	I (+) utilisation possible
Données encore limitées ≥ 300 grossesses $H_0 (-)$	I (-) utilisation envisageable	II Eviter d'utiliser
Données insuffisantes $H_?$	II Eviter d'utiliser	III déconseillé
Effet malformatif ou fœtotoxique possible $H_M (\pm) / H_F (\pm)$	III déconseillé	III déconseillé
Effet malformatif ou fœtotoxique avéré $H_M (+) / H_F (+)$	IV contre indiqué	IV contre indiqué

Données humaines souvent limitées

Grossesses accidentelles au cours des essais cliniques

Les Centres Régionaux de PharmacoVigilance

Recueil et analyse des **observations de malformation / pathologie néonatale** potentiellement médicamenteuse



ANSM

- Base nationale de Pharmacovigilance
- Cas marquants « grossesse »

- Détection du signal
- Informations, recommandations, modifications de réglementation...

Réponse aux questions sur la balance **Bénéfices/Risques** des médicaments au cours de la **grossesse, de l'allaitement, lors d'exposition paternelle**



TERAPPEL

Approche individualisée

Pourquoi contacter le CRPV

- **Expertise : pharmacologie clinique**
- Aide à l'évaluation du risque **individuel**
- Mais aussi à l'échelle **populationnelle**

Risk of Hypertensive Disorders of Pregnancy in Women Treated With Serotonin–Norepinephrine Reuptake Inhibitors: A Comparative Study Using the EFEMERIS Database

Justine Benevent ^{1 2}, Mélanie Araujo ¹, Sudip Karki ¹, Caroline Delarue-Hurault ¹, Julie Waser ¹, Isabelle Lacroix ¹, Sarah Tebeka ³, Christine Damase-Michel ¹

Affiliations + expand

PMID: 37437238 DOI: 10.4088/JCP.22m14734

REGARDS

Cohorte EFEMERIS (Haute-Garonne)
Registres de malformation



Psychomotor developmental effects of prenatal exposure to psychotropic drugs: a study in EFEMERIS database

Caroline Hurault-Delarue, Christine Damase-Michel, Laurent Finotto, Claudine Guitard, Christophe Vayssière, Jean-Louis Montastruc, François Montastruc, Isabelle Lacroix ✉

First published: 21 June 2016 | <https://doi.org/10.1111/fcp.12209> | Citations: 16



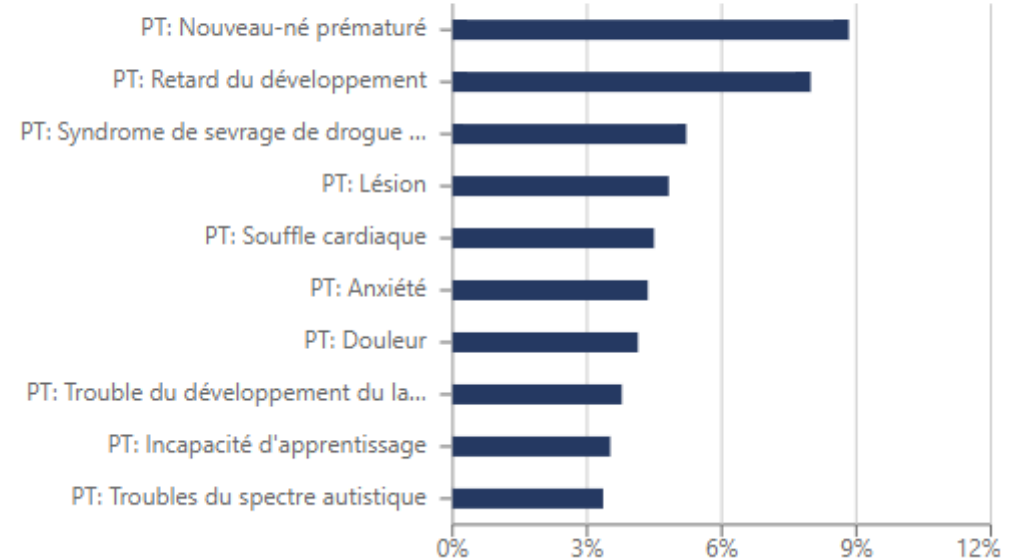
- Bon aperçu de l'état actuel des connaissances
- Nouveaux médicaments : données limitées
- Approche plus globale

Quelques données de PV

SOC: Affections congénitales, familiales e... AND PT: Exposition foetale durant la grossesse

Drug (WHODrug)	Suspected/interacting	Concomitant	Total	Percentage
Al: Valproic acid	1 953	35	1 988	12.5
Al: Paroxetine	1 680	38	1 718	10.8
Al: Fluoxetine	1 154	42	1 196	7.5
Al: Ondansetron	976	57	1 033	6.5
Al: Folic acid	125	806	931	5.9
Al: Hydrocodone; Paracetamol	561	64	625	3.9
Al: Lamotrigine	534	60	594	3.7
Al: Oxycodone; Paracetamol	499	20	519	3.3
Al: Emtricitabine; Tenofovir disoproxil	460	35	495	3.1
Al: Oxycodone	458	16	474	3.0

Co-reported preferred terms (MedDRA)



Conclusion

- Evaluation du risque complexe
 - Préconception
 - Au cours de la grossesse
 - Post-natal
- Peu de données humaines (nouveaux médicaments +++)

→ Pharmacovigilance

MERCI DE VOTRE ATTENTION