

Médicaments et grossesse

Médecins de Famille Genève

19 mars 2015

mitsuko.kondo@hin.ch

Systeme de classement des risques

- 🌐 Malformation congénitale
- 🌐 Événement indésirable périnatal réversible ou non
- 🌐 Problème de santé d'apparition tardive

Ne prédit pas les situations de surdosage, d'exposition professionnelle et tout autre situation dans laquelle les conditions d'exposition et de doses excèdent les recommandations thérapeutiques

Pour les références, voir en fin de cette présentation

Systeme de classement des risques

 **FDA** - adopté en CH mais plus publié dans l'information professionnelle <http://www.swissmedicinfo.ch>
idem aux USA dès 30.06.2015
remplacé par

un résumé sur les risques d'usage en cours de grossesse et l'allaitement, une discussion sur la qualité des données source et des indications utiles pour la prescription et les conseils à délivrer par les professionnels.



Les nouvelles règles d'information aux professionnels (monographie) prévoient d'omettre certains paragraphes si aucune donnée n'est disponible (par exemple registre, données complémentaires sur l'ajustement doses pendant la grossesse...)



Australie

Pour des motifs de responsabilité médico-légale, certains fabricants appliquent une catégorie plus restrictive que celle basée sur les données disponibles

FDA: 4 groupes de toxicité du développement

-  Dysmorphologies
-  Mortalité intra-utérine ou néonatale
-  Handicaps fonctionnels
-  Troubles de la croissance

FDA: résumé

- 🌐 En cas d'absorption systémique, le résumé doit mentionner le risque spontané de malformations ou d'avortements de la population de référence = US à fin de comparaison

Actuellement (2015), FDA admet les risques:

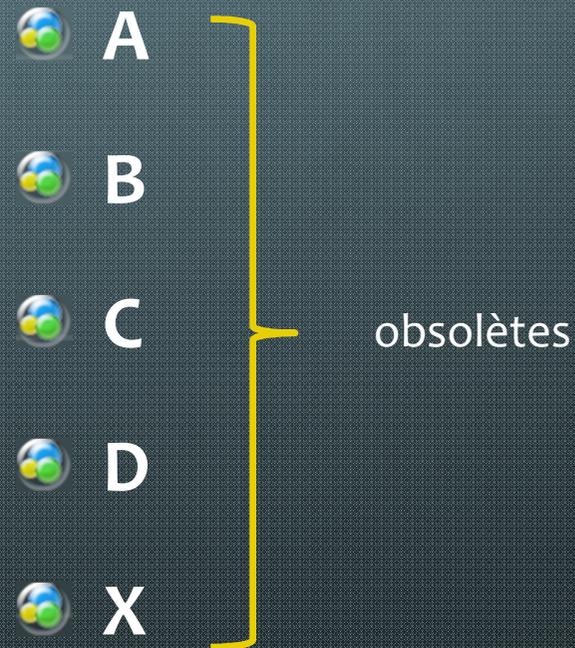
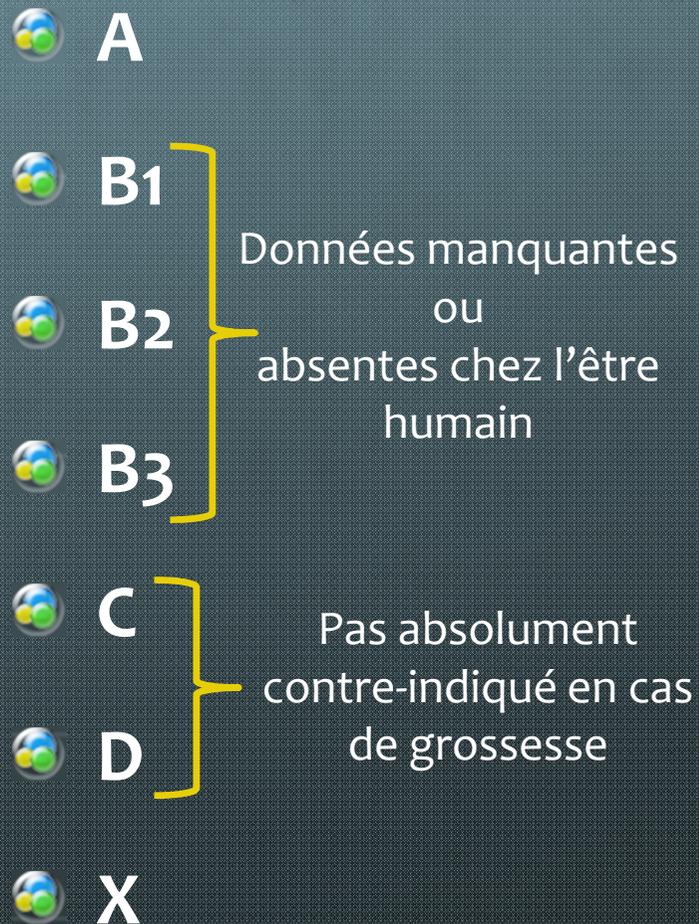
2 à 4 % malformations congénitales majeures

10-20% d'avortement spontané parmi les grossesses connues

Systeme de classement des risques

Australie

FDA



Australie

caveate Non Hiérarchique



médicament largement employé par des femmes en âge de procréer et en cours de grossesse

sans évidence d'augmentation de la fréquence de malformations ou d'un effet direct ou indirect nocif chez le foetus

Australie

caveate Non Hiérarchique

 B1:

Médicament employé par un nombre limité de femmes en âge de procréer et en cours de grossesse

sans évidence d'augmentation de la fréquence de malformations ou d'un effet direct ou indirect nocif chez le fœtus

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'augmentation de lésions foetales

Australie

caveate Non Hiérarchique

 B2:

Médicament employé par un nombre limité de femmes en âge de procréer et en cours de grossesse

sans évidence d'augmentation de la fréquence de malformations ou d'un effet direct ou indirect nocif chez le fœtus

Les études chez l'animal ne sont pas appropriées ou inexistantes, mais il n'y a pas d'évidence d'augmentation de lésions foetales

Australie

caveate Non Hiérarchique

 B3:

Médicament employé par un nombre limité de femmes en âge de procréer et en cours de grossesse

sans évidence d'augmentation de la fréquence de malformations ou d'un effet direct ou indirect nocif chez le fœtus

Les études chez l'animal ont montré une augmentation de lésions fœtales, mais leur signification chez l'être humain est incertaine

Australie

caveate Non Hiérarchique



Médicament qui, compte-tenu de ses effets pharmacologiques, a provoqué ou détient le potentiel d'un effet nocif sur le fœtus ou le nouveau-né, sans malformation. Cet effet peut être réversible.

La monographie devrait être consultée pour de plus amples informations.

Australie

caveate Non Hiérarchique



Médicament qui a provoqué, est suspect d'avoir provoqué ou détient le potentiel de provoquer une augmentation de l'incidence de malformations fœtales ou de lésions irréversibles chez l'être humain.

Ce médicament peut provoquer des effets indésirables par ailleurs.

La monographie devrait être consultée pour de plus amples informations.

Australie

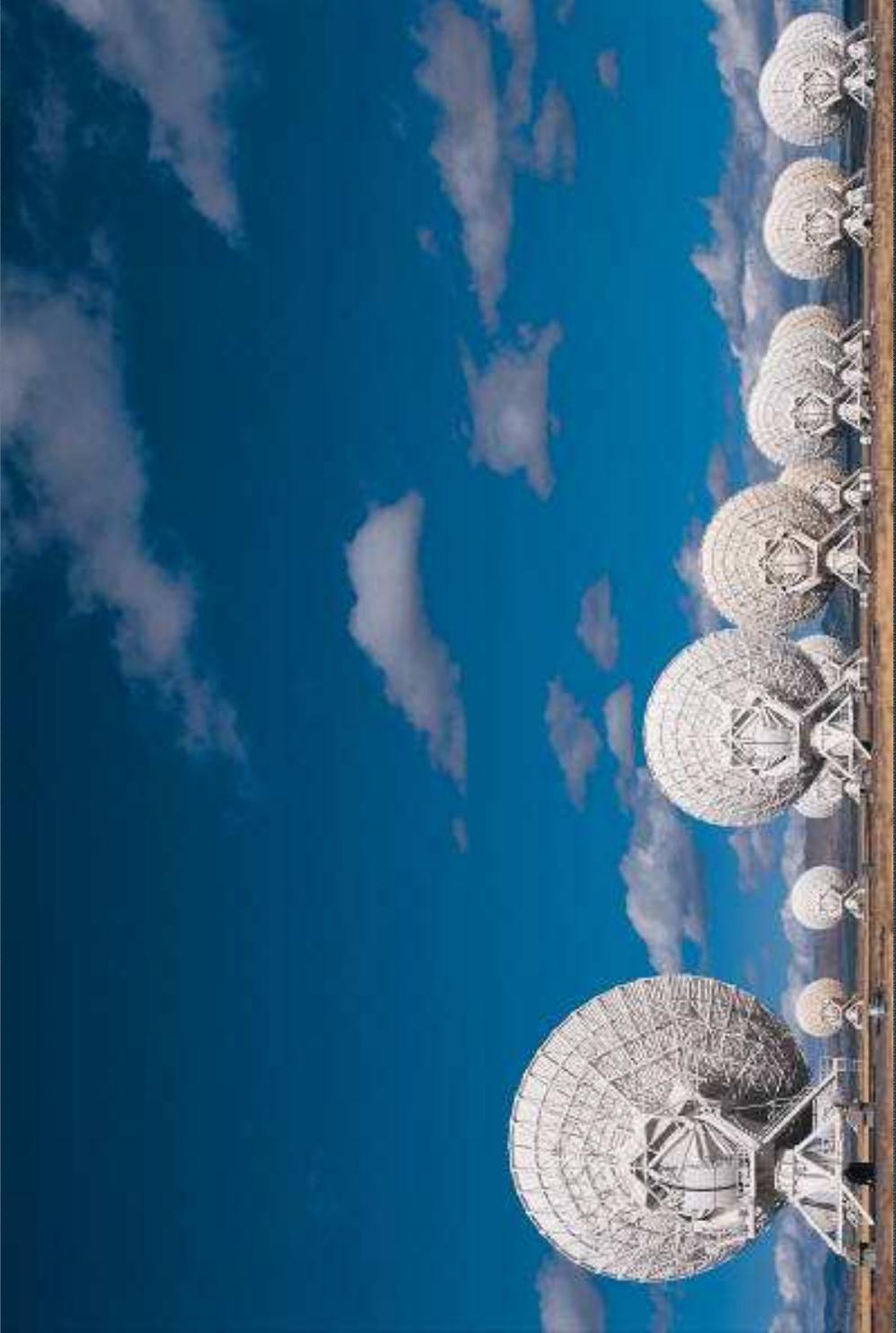
caveate Non Hiérarchique



Médicament associé à un tel risque de provoquer une lésion permanente fœtale qu'il ne devrait pas être employé chez la femme enceinte ou en âge de procréer.

Sources d'information

-  http://www.swisstis.ch/bienvenue/liens_fr.html
swiss information teratology service
-  <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database#classification>
-  <http://www.nlm.nih.gov>
sélectionnez: databases, puis TOXNET,
puis DART (developmental and reproductive toxicology database)
ou LACTMED (drugs and lactation database)



Environnement

🌐 épigénétique

Origine *in utero* de l'obésité

Epigenomics, gestational programming and metabolic syndrome
M Desai *et al*

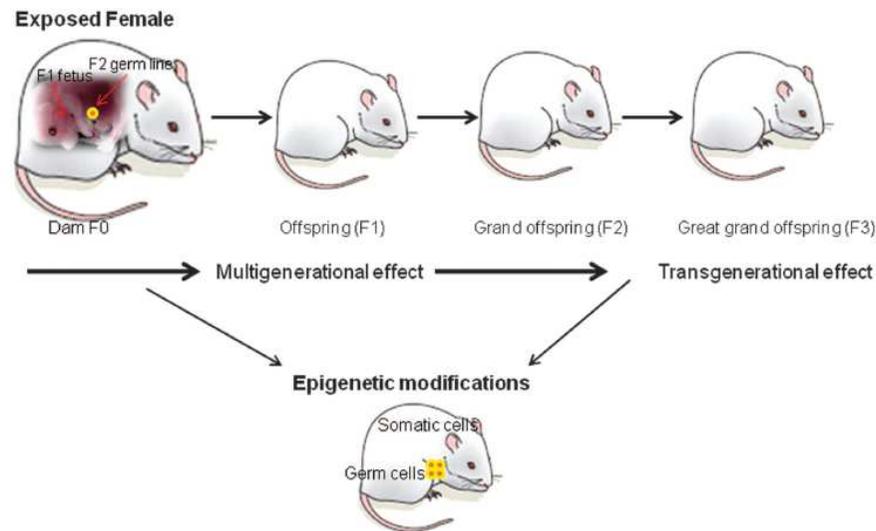


Figure 3. Environmental exposures and transgenerational epigenetic inheritance. Transgenerational inheritance must extend from the F0 to the F3 generation, as the developing fetal germ cells (which will produce the F2 generation) are exposed to the F0 environmental factors. The expression through the F3 generation may occur due to germline transmission.

Environnement



Adapté de L. Préau et al / Biochimica et Biophysica Acta 1849 (2015) 112-121

117

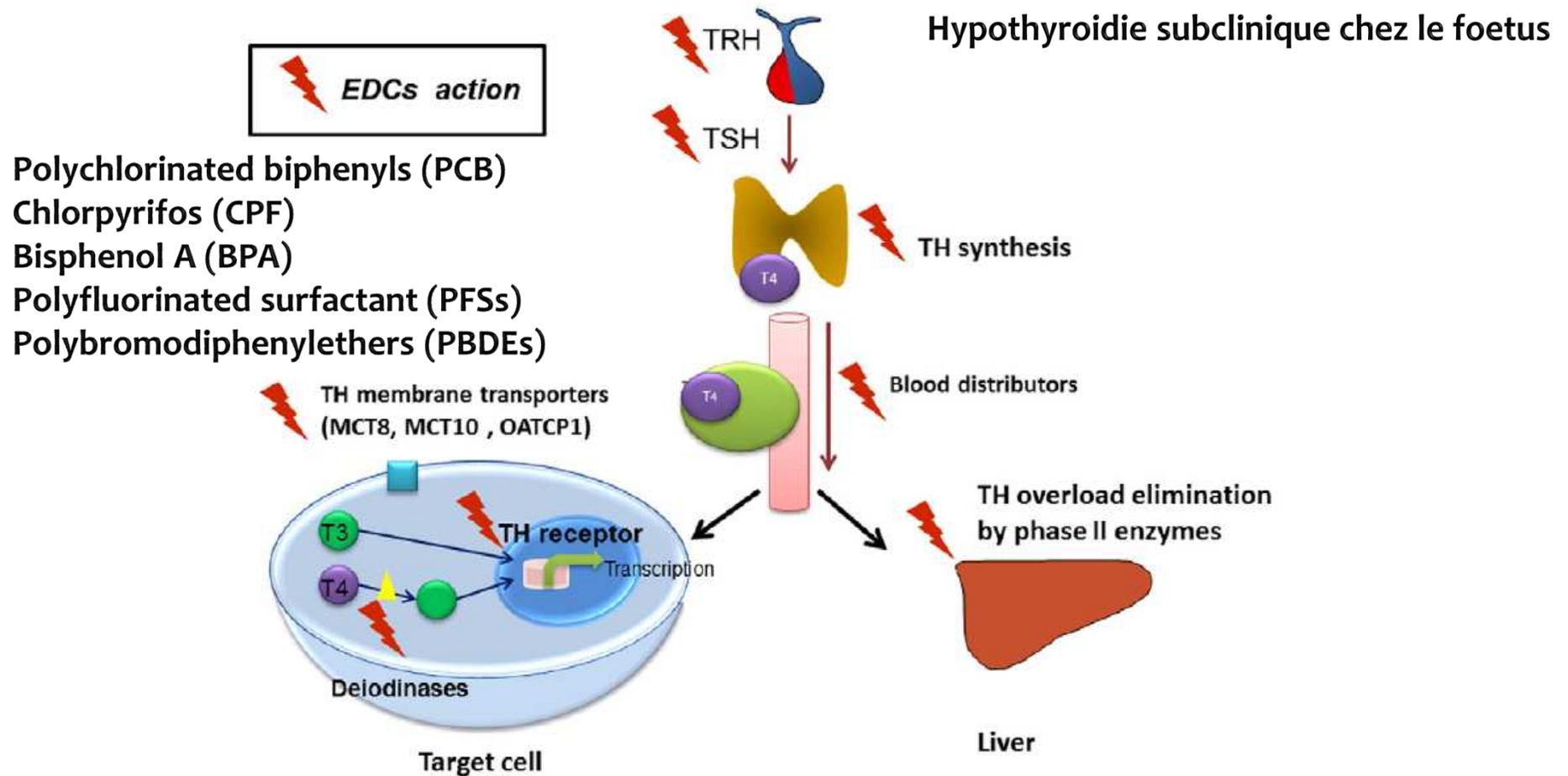
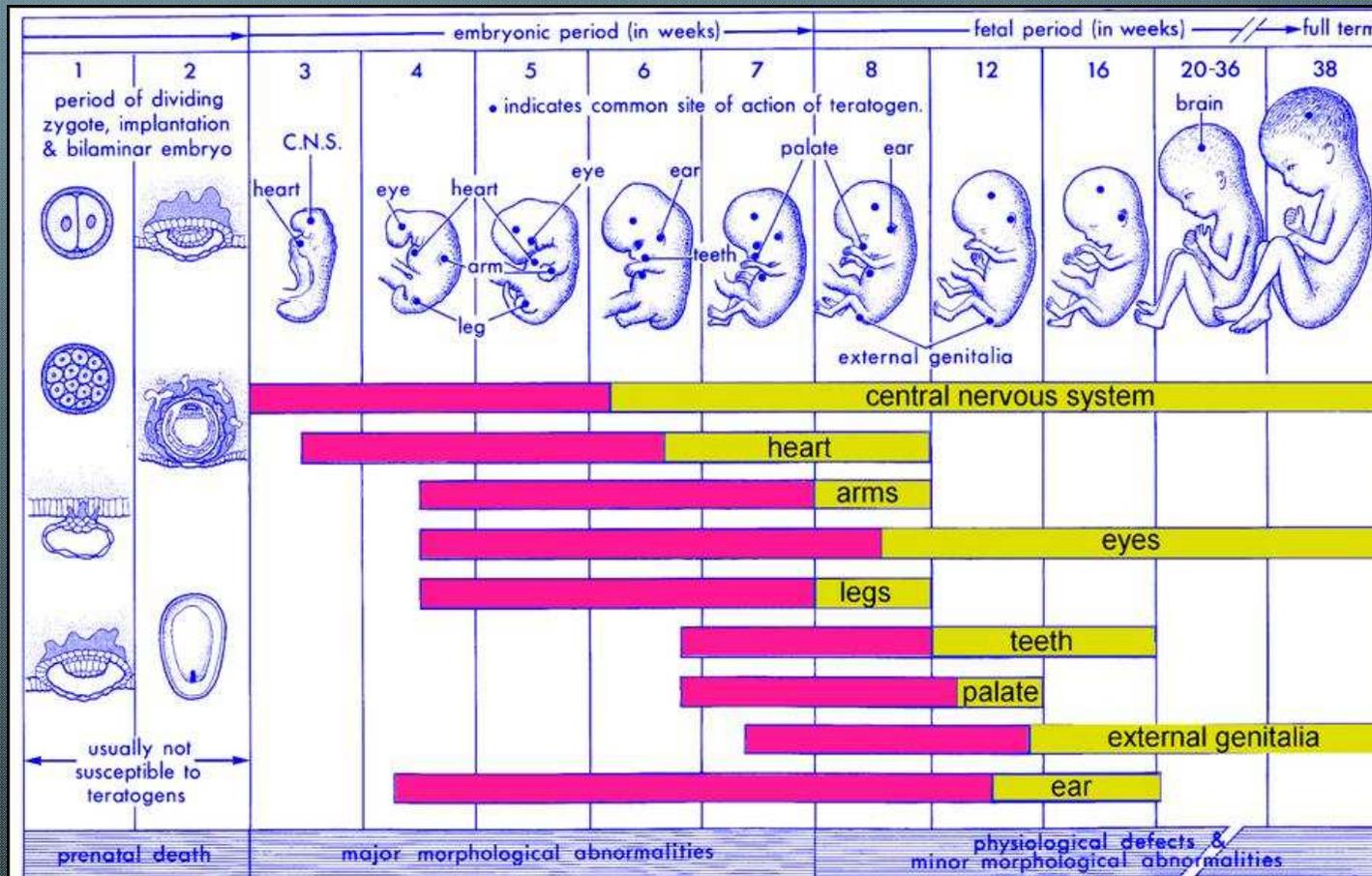


Fig. 2. Thyroid hormone signaling can be modulated by endocrine disrupting chemical (EDCs) at multiple levels. The complexity of thyroid hormone signaling from iodine uptake and organification to secretion, distribution, activation in target tissues or metabolism and degradation makes it particularly vulnerable to EDCs. Furthermore, EDCs can also act at the level of central regulation in the hypothalamus or in pituitary, thereby affecting the establishment or sensitivity of feedback mechanisms that maintain circulating levels of T3 and T4 within strict physiological limits.

Environnement



Schematic illustration of the sensitive or critical periods in human development. Red denotes highly sensitive periods; yellow indicates stages that are less sensitive to teratogens.

Moore KL. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1973.

Environnement

- 🌐 6 règles:
 - 🌐 exposition = agent + dose + âge gestationnel + durée
 - 🌐 agent par exclusion, syndrome malformatif « naturel »
 - 🌐 dose-effet, notion de seuil
 - 🌐 malformation congénitale est un syndrome complexe
 - 🌐 responsabilité du professionnel communicant un risque d'exposition en cours de grossesse (impact émotionnel)
 - 🌐 sciences des tératologie clinique et génétique clinique

Environnement

- 🌍 Science...
 - 🌍 Données épidémiologiques
 - 🌍 Données historiques
 - 🌍 Études de toxicité du développement chez l'animal
 - 🌍 Dose-effet: étude pharmaco-cinétique et toxico-cinétique
 - 🌍 Plausibilité biologique

Environnement

TABLE 2. Background Reproductive Risks Per Million Pregnancies

Reproductive Risk	Frequency
Immunologically and clinically diagnosed spontaneous abortions per million conceptions	350 000
Clinically recognized spontaneous abortions per million clinically recognized pregnancies	150 000
Genetic diseases per million births	110 000
Multifactorial or polygenic genetic environmental interactions) (eg, neural tube defects, cleft lip, hypospadias, hyperlipidemia, diabetes)	90 000
Dominantly inherited disease (eg, achondroplasia, Huntingtons chorea, neurofibromatosis)	10 000
Autosomal and sex-linked genetic disease (eg, cystic fibrosis, hemophilia, sickle-cell disease, thalassemia)	1200
Cytogenetic (chromosomal abnormalities) (eg, Down syndrome [Trisomy 21]; Trisomy 13, 18; Turner syndrome; 22q deletion)	5000
New mutations*	3000
Severe congenital malformations† (as a result of all causes of birth defects: genetic, unknown, environmental per million births)	30 000
Prematurity/million births	40 000
Fetal growth retardation/million births	30 000
Stillbirths (>20 wk)/million births	2000–20 900
Infertility	7% of couples

3%

* The mutation rate for many genetic diseases can be calculated. This can be readily performed with dominantly inherited diseases when offspring are born with a dominant genetic disease and neither parent has the disease (reference).

† Congenital malformations have multiple causes, including a significant proportion that are genetic.

Registres



MEPREP (USA)

medication exposure in pregnancy risk evaluation program

cohorte des naissances entre 2001 et 2008

multi-sites

naissances = 1'221'156 > mères = 933'917

Biais: pas de médicaments en auto-prescription

pas les avortements ou mort-nés.

Registres



QPC (Quebec, CA)

Quebec pregnancy cohort

cohorte de femmes assurées entre 1998 et 2008

(actualisation 2010-2013 en cours)

régional

grossesses = 289'688 > mères = 186'165

naissances = 167'398 (19,4% du total)

Registres

- 🌐 QPC (Quebec, CA)
taux d'avortement $\approx 36\%$ (dont 6.3% spontané)

- 🌐 Prévalence médicaments
avant 74.6%
pendant 59%
après 79.6%

- 🌐 Nouveaux-nés et tabagisme passif: 40%

Registres

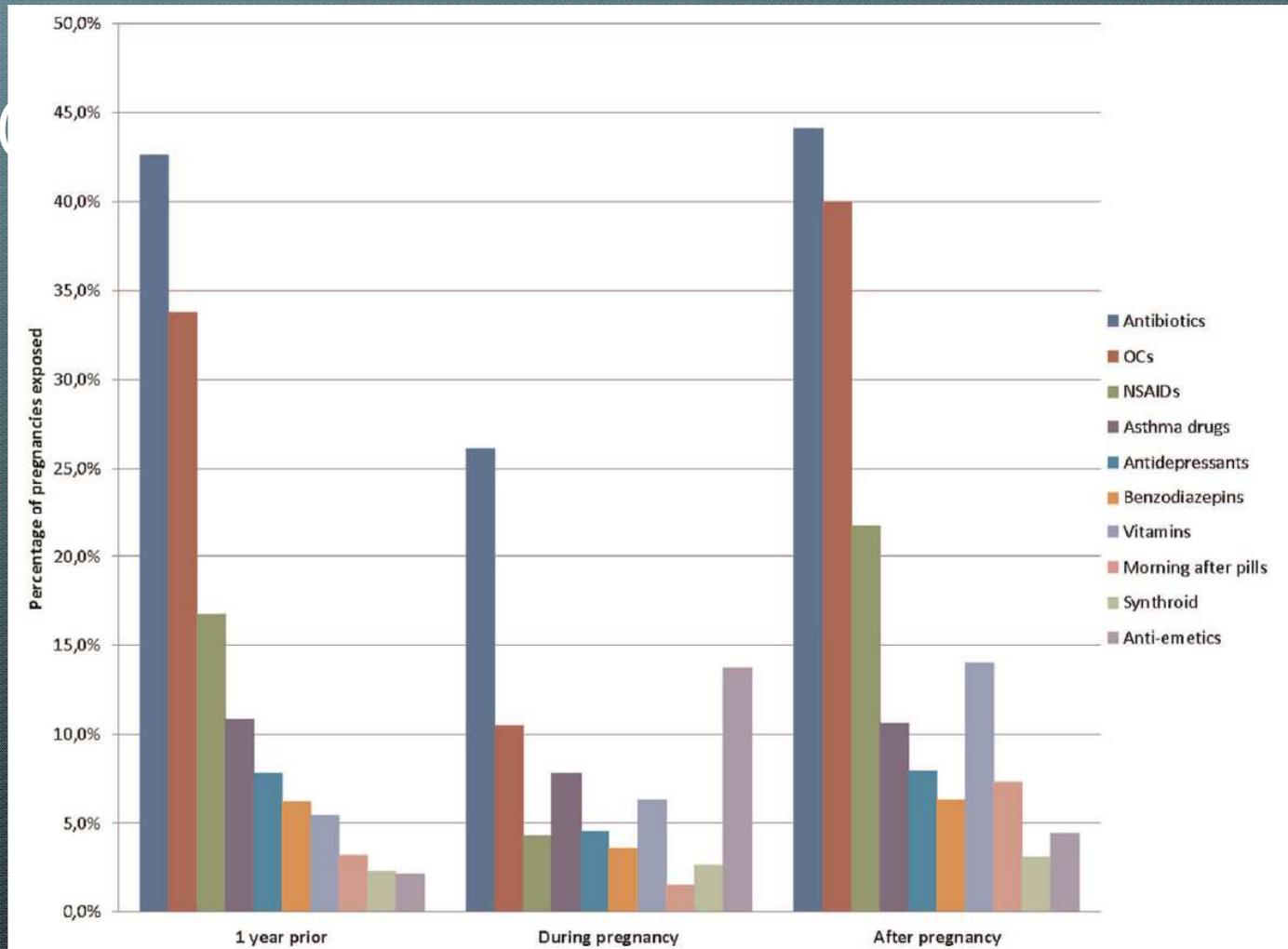


Figure 4. Prescribed medication use by class during pregnancy.
doi:10.1371/journal.pone.0093870.g004

Mauvaise décision

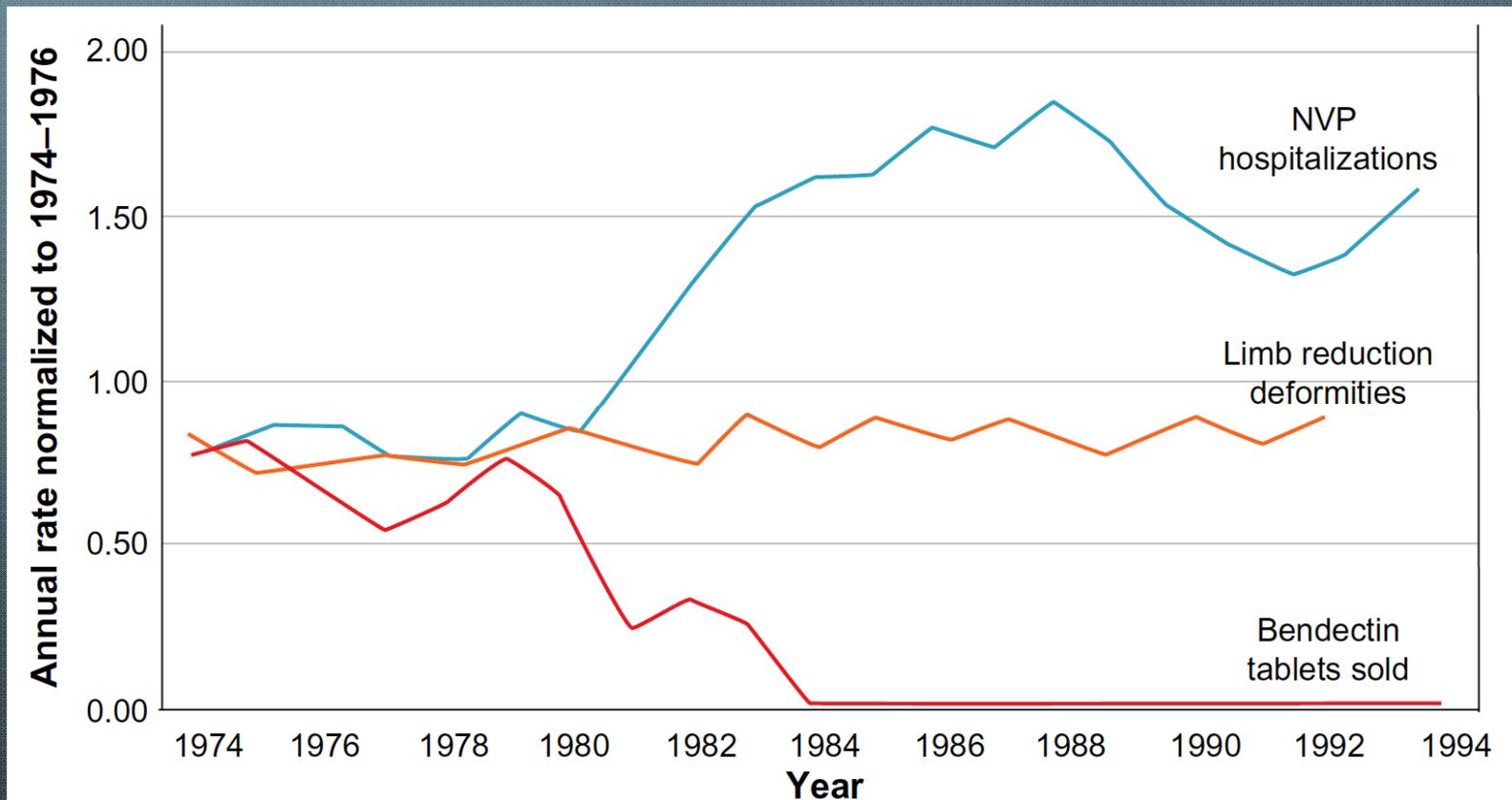
FDA Approval of Doxylamine–Pyridoxine Therapy for Use in Pregnancy

Shelley R. Slaughter, M.D., Ph.D., Rhonda Hearn-Stokes, M.D., Theresa van der Vlugt, M.D., and Hylton V. Joffe, M.D., M.M.Sc.

In 1983, the combination-drug product Bendectin (Merrell Dow), consisting of 10 mg of doxylamine succinate and 10 mg of pyridoxine hydrochloride per tablet, was voluntarily withdrawn from the U.S. mar-

characterized by persisting, loss of more than body weight, ketonuria, electrolyte imbalance, acidosis, nutrient deficiencies, and dehydration of which pose further

Conséquences



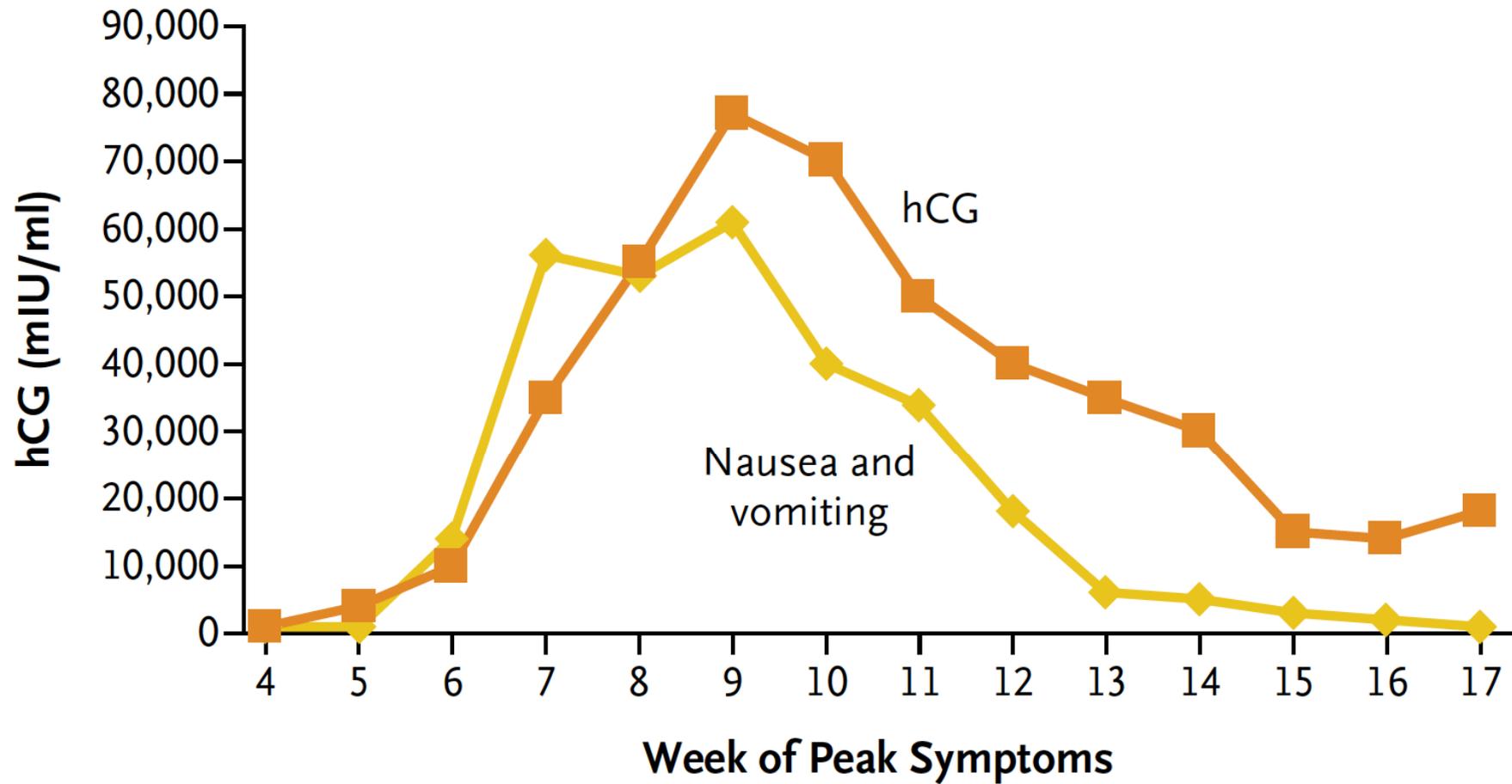


Figure 1. Relation between Peak Nausea and Vomiting Symptoms and Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Levels.

Table 1. Pharmacologic Treatment of Nausea and Vomiting in Pregnancy.*

Agent	Oral Dose	Side Effects	FDA Category†	Comments
Vitamin B ₆ (pyridoxine)	10–25 mg every 8 hr		A	Vitamin B ₆ or vitamin B ₆ -antihistamine combination recommended as first-line treatment
Vitamin B ₆ -doxylamine combination	Pyridoxine, 10–25 mg every 8 hr; doxylamine, 25 mg at bedtime, 12.5 mg in the morning as needed plus 12.5 mg in the afternoon as needed	Sedation	A	
Vitamin B ₆ -doxylamine combination, delayed-release formulation (Diclectin, Canada)	10 mg pyridoxine and 10 mg doxylamine, extended release; 2 tablets at bedtime, 1 tablet in the morning as needed plus 1 tablet in the afternoon as needed			
Antihistamines		Sedation		
Doxylamine (Unisom SleepTabs)	12.5–25 mg every 8 hr		A	
Diphenhydramine (Benadryl)	25–50 mg every 8 hr		B	
Meclizine (Bonine)	25 mg every 6 hr		B	
Hydroxyzine (Atarax, Vistaril)	50 mg every 4–6 hr		C	
Dimenhydrinate (Dramamine)	50–100 mg every 4–6 hr		B	
Phenothiazines		Extrapyramidal symptoms, sedation		
Promethazine (Phenergan)	25 mg every 4–6 hr		C	Severe tissue injuries with intravenous use (black-box warning); oral, rectal, or intramuscular administration preferred
Prochlorperazine (Compazine)	5–10 mg every 6 hr		C	Also available as buccal tablet
Dopamine antagonists		Sedation, anticholinergic effects		
Trimethobenzamide (Tigan)	300 mg every 6–8 hr		C	
Metoclopramide (Reglan)	10 mg every 6 hr	Tardive dyskinesia (black-box warning)	B	Treatment for more than 12 wk increases risk of tardive dyskinesia
Droperidol (Inapsine)	1.25 mg to 2.5 mg intramuscularly or intravenously only		C	Black-box warning regarding torsades de pointes
5-hydroxytryptamine₃-receptor antagonist		Constipation, diarrhea, headache, fatigue		
Ondansetron (Zofran)	4–8 mg every 6 hr		B	Also available as oral disintegrating tablet; more costly than oral ondansetron tablets
Glucocorticoid				
Methylprednisolone (Medrol)	16 mg every 8 hr for 3 days, then taper over 2 wk	Small increased risk of cleft lip if used before 10 wk of gestation	C	Avoid use before 10 wk of gestation; maximum duration of therapy 6 wk to limit serious maternal side effects
Ginger extract	125–250 mg every 6 hr	Reflux, heartburn	C	Available over the counter as food supplement

* This list of agents is not exhaustive. FDA denotes Food and Drug Administration.

† FDA categories are as follows: A, controlled studies show no risk; B, no evidence of risk in humans; C, risk cannot be ruled out; D, positive evidence of risk; and X, contraindicated in pregnancy.

Doxylamine + pyridoxine

- 🌐 USA: ré-introduit en 2013 dans l'indication nausée et vomissement de la grossesse et classé A
- 🌐 CH: indication = sédation; reco. en cas de grossesse = prudence !
- 🌐 Étude de bio-équivalence montre une différence PK entre les hommes et les femmes (AUC et Cmax variations de 10 à 30%)*

Over-the-counter

- 🌐 La moitié des femmes enceintes consomment des traitements à base de plante

(profil = caucasienne, âge moyen, non fumeuse et ayant un niveau d'éducation élevé)

plantes



 **CAVEATE**

ARNICA en absorption systémique : stimulant utérin

Selon EMA: pas de données chez la femme enceinte

plantes



CAVEATE

Black seed / kalanji: Herbe aux épices, Cheveux de Vénus, Barbe des Capucins, Patte d'Araignée, Barbiche, Cheveux d'Ange. Les graines de cumin noir sont aussi appelée « poivrete »

Briggs: épice, traditionnellement indiquée pour stimuler les menstruations et servir de contraception

plantes



CAVEATE

Blue cohosh: actée à grappe bleue, cimicifuga racemosa

Selon Briggs: notion de tératogénicité et toxicité néonatale

EMA: possible effet mimant les hormones et possible effet hépatotoxique (1 cas réversible ∞ atorvastatine) imposent une limitation de durée de 6 mois et abstention en cas de grossesse.

N.B: faiblement inhibiteur du CYP 2D6

plantes



 **CAVEATE**

**Feverfew: Grande camomille, partenelle, tanaisie
commune**

**Briggs: emménagogue, traditionnellement pour
avortement**

EMA: idem

plantes

🌐 CAVEATE

Salvia divinorum: sauge des devins

> Chamanes du Mexique, propriétés hallucinogènes



plantes



CAVEATE

Valeriana officinalis (rhizome):

Briggs évoque une cytotoxicité chez le fœtus et une hépatotoxicité chez la femme enceinte

Mais cela n'apparaît pas dans le dossier d'évaluation de l'agence européenne du médicament

Alerte topiramate

Indications possibles*: épilepsie, migraine (cat. D), dépendance à l'alcool et autres dépendances;

FDA: en association🌟 avec la phentermine pour la prise en charge de l'obésité (cat. X)

🌐 Térato*: risque augmenté **x 10** de bec de lièvre et fente palatine

* doses recommandées entre 100 et 400 mg

🌟 dose recommandée 92 mg

FDA 2014: 41 AMM

 3 indisponibles à la date du 26.02.2015

 4 composés

 ceftolozane: cephalosporin + tazobactam – iu ou intrapéritonéale

 combitasvir, paritaprevir, ritonavir + dasabuvir – HCV type 1

 netupitant, palonosetron – antiémétique

 ledipasvir, sofosbuvir – HCV type 1

Absence de données chez la femme enceinte, mais le bénéfice maternel l'emporterait sur les risques embryo-foetaux, selon l'auteur.

FDA 2014: 41 AMM

34 autres molécules

-  7 anti-infectieux: *peramivir (influenza A H1N1 aigu non compliquée) chez 2 femmes enceintes ayant donné naissance à des enfants en BS, globalement, à ce stade pas d'évidence de risque significatif
-  9 anti-néoplasiques: à éviter
-  1 cardiovasculaire: droxidopa (hypotension orthostatique neurogène) – chez le rat, risque de prématurité et trouble du développement réversible après la naissance
-  2 pour le système nerveux central:
suvorexant – insomnie, tasimelteon – trouble du nyctémère

Absence de données chez la femme enceinte (sauf pour l'un*), tous passent la barrière placentaire, selon l'auteur.

FDA 2014: 41 AMM

34 autres molécules

-  **2 diagnostiques:** florebetaben F18 – radio-isotope imagerie cérébrale; sulfur hexafluoride - échocardiographie
-  **6 pour le système endocrinien:** albiglutide, dapagliflozin, dulaglutide, empagliflozin – antidiabétiques; elosulfase alpha – mucopolysaccharidose de type IV eliglustat – maladie de Gaucher
-  **1 hématologique:** vorapaxar – antithrombine (antagoniste du récepteur PAR-1)
-  **3 immunologiques:** apremilast – arthrite pso., metreleptin – déficit en leptine, vedolizumab – colite ulcérohémorragique

Absence de données chez la femme enceinte (sauf pour l'un), tous passent la barrière placentaire, selon l'auteur.

FDA 2014: 41 AMM

34 autres molécules

-  **3 respiratoires:** nintedanib – fibrose pulmonaire, pirfenidone – fibrose pulmonaire idiopathique
olodaterol – LABA

Selon l'auteur, absence de données chez la femme enceinte (sauf pour l'un), tous passent la barrière placentaire.

Pas de données pendant l'allaitement, tous passent dans le lait maternel, mais manque de données quantitatives.

synthèse

- 🌐 Tératologie et génétique cliniques sont des sciences
- 🌐 Médicaments et grossesse / femme en âge de procréer:
les données et les pratiques évoluent (exemple du topiramate),
l'information professionnelle aussi...

Actualité

Informations sur
les médicaments

Dispositifs médicaux

Autorisations de mise
sur le marché

Autorisations
d'exploitation

Surveillance
du marché

Notre profil

Accueil

Surveillance
du marché

Médicaments à usage humain

Health Professional Communication (HPC) DHPC - Valproate (Depakine®, Depakine Chrono®, Valproate Chrono Zentiva®, Orfiril®, Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®)

Vue d'ensemble Surveillance du
marché

Médicaments à usage humain

Health Professional Communication
(HPC)

Archive

Sujets d'actualité

Pharmacovigilance

Risk Management (PSURs, PV
Planning)

Retraits de lots

Médicaments à usage vétérinaire

Composants sanguins

Annonce des défauts de qualité
(Médicaments à usage humain et
vétérinaire)

Vigilance-System

Out-of-Stock

Publicité pour les médicaments

Médicaments par Internet

Questions de délimitation

Submissions

Documents et formulaires

DHPC - Valproate (Depakine®, Depakine Chrono®, Valproate Chrono Zentiva®, Orfiril®, Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®)

Risque de malformations congénitales et de troubles du développement lors d'exposition pendant la grossesse

13.03.2015 - Les titulaires d'autorisation des préparations contenant du valproate - Sanofi-aventis (suisse) sa ; Desitin Pharma GmbH ; Sandoz Pharmaceuticals AG et Orion Pharma AG -, en accord avec Swissmedic, vous informe du renforcement des mises en garde relatives à l'utilisation de toutes les spécialités à base de valproate et dérivés (valproate de sodium, acide valproïque), suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque à l'échelle européenne.

Résumé

- Les enfants exposés in utero au valproate présentent un risque élevé de troubles graves du développement (jusqu'à 30 à 40% des cas) et/ou de malformations congénitales (dans environ 10% des cas).
- Le valproate ne devrait pas être prescrit aux jeunes filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer ou aux femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance à toutes les autres alternatives médicamenteuses.
- Le traitement par valproate doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie ou des troubles bipolaires.
- Le rapport bénéfice-risque du traitement par valproate doit être évalué attentivement avant la première prescription de valproate, à chaque contrôle régulier du traitement, lorsqu'une jeune fille atteint la puberté et lorsqu'une femme en âge de procréer envisage une grossesse ou débute une grossesse.
- Vous devez vous assurer que toutes les patientes soient informées et comprennent :
 - Les risques associés au valproate durant la grossesse
 - La nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement
 - L'importance d'un suivi régulier afin de réévaluer le traitement
 - La nécessité de consulter rapidement son médecin si la patiente envisage une grossesse ou débute une grossesse.

Information complète: lien vers le fichier PDF à droite.

Circulaire de l'entreprise

DHPC - Valproate
(13.03.2015, 355 KB, PDF)

synthèse

- 🌍 Environnement ... non neutre (+ substances librement consommées \approx 50% des grossesses)
- 🌍 Ne pas pécher par excès de prudence mais s'informer (voir sources d'info)



Merci pour votre attention

Références

-  <https://www.tga.gov.au/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy>
accédé le 8 mars 2015
-  MEPREP. Matern Child Health J . 2012 ; 16(7): 1349
-  Bérard A, Sheehy O (2014) The Quebec Pregnancy Cohort – Prevalence of Medication Use during Gestation and Pregnancy Outcomes. PLoS ONE 9(4): e93870.
doi:10.1371/journal.pone.0093870
-  Desai M. et al. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. International Journal of Obesity advance online publication 24 February 2015; doi: 10.1038/ijo.2015.13
-  Préau L. et al. Thyroid hormone signaling during early neurogenesis and its significance as a vulnerable window for endocrine disruption. Biochim Biophys Acta. 2015 ; 1849(2):112

-  <http://www.ipa-world.org/environmental-health.php>
-  Brent RL. Environmental Causes of Human Congenital Malformations: The Pediatrician's Role in Dealing With These Complex Clinical Problems Caused by a Multiplicity of Environmental and Genetic Factors .
PEDIATRICS, 2004; 113(4): 957
-  <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>
-  Slaughter SR et al. New England Journal of Medicine, 2014; 370 (12) : 1081

Références

-  Nuangchamnong N et al. Doxylamine succinate–pyridoxine hydrochloride (Diclegis) for the management of nausea and vomiting in pregnancy: an overview. *Int. J Women's Health*; 2014, 6: 401
-  Niebyl JR. Nausea and vomiting in pregnancy. *NEJM* 2010; 363: 1544
-  Koren G. et al. Sex Differences in the Pharmacokinetics and Bioequivalence of the Delayed-Release Combination of Doxylamine Succinate-Pyridoxine Hydrochloride; Implications for Pharmacotherapy in Pregnancy. *J Clin Pharmacol* 2013; 53(12): 1268
-  Zaffani S. et al. Herbal products: behaviors and beliefs among Italian women. *Pharmacoepidemiology and Drug safety*, 2006; 15: 354

Références

-  Dante G. et al. Herbal therapies in pregnancy: what works ? Curr Op Obstet Gynecol 2014; 26: 83
-  Briggs GG. Herbs
www. obgynnews.com, *accédé le 14.03.2015*
-  EMA Assesement reports accessibles sous :
<http://www.ema.europa.eu/>
-  Koren G. Topiramate
www. obgynnews.com, *accédé le 14.03.2015*
-  Briggs GG. Year in Review: Drug use in pregnant and breastfeeding women. www. obgynnews.com, *accédé le 14.03.2015*