Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2015 **Thèse n°**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 17, décembre, 2015 à POITIERS
par Mademoiselle NOBLE Sarah
18/10/1985

Médicaments, Grossesse, Allaitement
Centres de tératovigilance
A propos de deux centres : IMAGe et STIS

Composition du jury :

Président :	Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard, Professeur en Toxicologie
Membres :	Madame DEJEAN Catherine, Maître de conférences en Pharmacologie Mlle SCHREINER Nina, Pharmacienne officinale
Directeur de thèse :	Madame DEJEAN Catherine, Maître de conférences en Pharmacologie

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2015 **Thèse n°**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 17, décembre, 2015 à POITIERS
par Mademoiselle NOBLE Sarah
18/10/1985

Médicaments, Grossesse, Allaitement
Centres de tératovigilance
A propos de deux centres : IMAGe et STIS

Composition du jury :

Président :	Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard, Professeur en Toxicologie
Membres :	Madame DEJEAN Catherine, Maître de conférences en Pharmacologie Mlle SCHREINER Nina, Pharmacienne officinale
Directeur de thèse :	Madame DEJEAN Catherine, Maître de conférences en Pharmacologie

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2015-2016

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie
- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- JORDAN Steven

Poste d'ATER

- COSTA Damien

Poste de Moniteur

- VERITE Julie

Remerciements

Aux membres du jury :

Je remercie Mr Fauconneau Bernard, Professeur en Toxicologie, pour avoir accepté de présider mon Jury de thèse. C'est pour moi un honneur.

Je remercie ma Directrice de thèse, Mme Dejean Catherine, Maître de Conférence en Pharmacologie qui m'a soutenue et guidée dans mon travail. Je vous remercie de votre patience car, malgré la distance, vous avez su trouver les mots justes pour me motiver et m'amener au bout de l'écriture de ce manuscrit.

Enfin, je te remercie, Mlle Nina Schreiner, Pharmacienne officinale, pour avoir accepté d'être dans mon jury. Merci pour ta présence quand il le faut, ton soutien et ta générosité.

Aux équipes du centre IMAGe et du Centre STIS :

Merci à toutes les pharmaciennes du centre IMAGe pour l'année passée au cœur de leur activité. Merci de m'avoir fait découvrir le monde de la *tératologie*, merci de m'avoir appris à développer un esprit critique et un esprit de synthèse. Et merci pour votre amitié et tous ces moments partagés.

Merci au centre STIS de m'avoir fait découvrir le centre et ses fonctions.

À ma famille :

Merci à mes parents, merci maman, merci papa, d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir soutenu dans mes choix et dans la direction que j'ai prise pour ma vie. J'ai beau être loin, mon amour pour vous est immense et c'est pour moi une grande joie de vous remercier dans ce manuscrit.

Merci à tous mes frères et sœur. Merci pour votre présence dans les moments importants et merci pour avoir cru en moi. Merci de faire de notre famille, grâce à vos personnalités si différentes, une famille formidable.

Merci à mon chéri, merci à toi Jonas, pour ton amour et ta présence. Merci pour ton soutien jour après jour dans tout ce que j'entreprends. Ta rencontre a orienté ma

vie dans une direction toute autre que ce que j’aurais pu imaginer. Mais la vie avec toi est la chose la plus incroyable et merveilleuse qui me soit arrivée.

Table des Matières

Liste des tableaux et figures 3

Liste des abréviations 5

Introduction 7

Partie 1 : La tératologie et les centres de tératologie au travers le monde 8

1.1. Historique de la tératologie 9
1.2. Scandale de la thalidomide 12
1.3 Emergence des centres de tératovigilance 13
1.3.1 Objectifs et apports des Centres de Tératovigilance 17
1.3.2 Quelques centres plus en détails : le CRAT, ENTIS et OTIS 20
1.3.2.1 Le CRAT 20
1.3.2.2 Réseau ENTIS 21
1.3.2.3 Réseau OTIS 22

Partie 2 : Expérience pratique - Une année au Centre IMAGe et 3 mois au centre STIS 24

2.1 Centre IMAGe 25
2.1.1 Description 25
2.1.2 Description d'une journée type au Centre IMAGe 27
2.1.2.1 Globale 27
2.1.2.2 Centré sur une recherche 30
2.1.2.3 Tenue du site du centre IMAGe 44
2.1.3 Le Centre IMAGe en chiffres 46
2.2 Centre STIS 48
2.2.1 Présentation 48
2.2.2 Activité 51

2.2.2.1 Activité clinique 51
2.2.2.2 Activité de tératovigilance 53
2.2.2.3 Activité de recherche 55
2.2.2.4 Activité d'enseignements 56
2.3 Centre IMAGe/Centre STIS : comparaison 56

Partie 3 : Exemple pratique d'une activité réalisée au Centre IMAGe : publication d'un article sur la dompéridone suite à l'avis de Santé Canada-Situation actuelle en France 60

3.1 Place de la dompéridone durant la grossesse et l'allaitement 61
3.1.1 Dompéridone durant la grossesse 61
3.1.2 Dompéridone durant l'allaitement 62
3.2 Situation au Canada : Avis de Santé canada en 2012 64
3.3 Qu'en est-il depuis 2012 ? Situation actuelle au Canada et en France 66

Discussion 69

Conclusion 71

Annexes 73

Annexe 1 73
Annexe 2 75

Bibliographie 77

Résumé 81

SERMENT DE GALIEN 82

Liste des tableaux et figures

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résumé des événements historiques qui ont mené à la tératologie moderne adapté d'après Ujházy E. (2012) (1) …….....11

Tableau 2 : Tableau non exhaustif des différents Centre de tératologie qui existent dans le monde……...14

Tableau 3 : Liste des Centres de Tératologie membres du réseau ENTIS adapté d'ENTIS (2015) (10)...……....21

Tableau 4 : Informations à recueillir lors de l'anamnèse au centre IMAGe 28

Tableau 5 : Informations à recueillir lors de l'anamnèse au centre IMAGe ……37

Tableau 6 : Chronologie des évènements en lien avec l'association de la dompéridone avec des risques cardiovasculaires …….64

Liste des figures

Figure 1 : Image du CHU Sainte Justine (à gauche) et du CHUV (à droite)...25

Figure 2 : Développement embryonnaire et fœtal adaptée d'après Keith Moore (1983) (13) ……...31

Figure 3 : Représentation schématique d'une portion de placenta (in Précis de physiologie, Doin, 1998, modifié) (15) 33

Figure 4 : Modifications pharmacocinétiques durant la grossesse adaptée d'après Pereira Miozzari A.C. (2012) (17).....36

Figure 5 : Physiologie de la production du lait maternel d'après IPA (18)…..…….37

Figure 6 : Cinétique d'un médicament durant l'allaitement adaptée d'après Hale T.W. (2007) (19).....38

Figure 7 : Page d'accueil du site web du centre IMAGe extrait du site …….44

Figure 8 : Profil du nombre total de demandes d'information reçues au Centre IMAGe, par exercice financier d'après le rapport annuel du centre IMAGe (2012-2013) (26) ……....47

Figure 9 : Profil des demandes par type de demandeurs au Centre IMAGe d'après le rapport annuel du centre IMAGe (2012-2013) (26).....48

Figure 10 : Graphique du nombre d'appels traités par le Centre STIS depuis 2000 d'après Winterfeld U. (2014) (31).....51

Figure 11 : Graphique du nombre de publication du STIS depuis 2009.....56

Liste des abréviations

µg/L	Microgramme par litre
AID	Absolute Infant Dose
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CHUV	Centre Hospitalo-Universitaire Vaudois
CMDh	Groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance Mutuelle et Décentralisée pour les médicaments à usage humain
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CYP	Cytochrome P
ECG	Electrocardiogramme
EMA	European Medicines Agency (Agence Européenne du médicament)
ENTIS	European Network of Teratology Information Services
FDA	Food and Drug Administration
Ig G	Immunoglobulines G
IMAGe	Information Médicaments Allaitements et Grossesse
IPA	Information Pour l'Allaitement
IPP	Inhibiteur de la Pompe à Protons
LAT-1	Transporteur d'Acides aminés de Type L
mg	milligrammes
mg/j	milligrammes par jour
mg/Kg/j	milligrammes par Kilos de poids corporel par jour
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

OTIS	Organisation of Teratology Information Specialists
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RID	Relative Infant Dose
SAPP	Swiss Association of Perinatal Pharmacology (Association Suisse de Pharmacologie Périnatale)
STIS	Swiss Teratogen Information Service
TFG	Taux de Filtration Glomérulaire
TOXNET	Toxicology Data Network
UGT	Uridines Diphosphates GlucoronosylTransférases
Vd	Volume de distribution
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaines

Introduction

Nous allons tout au long de ce document nous intéresser à la tératologie. Cette dernière est une science relativement jeune car il faudra attendre les années 1930 pour parler véritablement de tératologie moderne.

Néanmoins, ce n'était alors que des travaux scientifiques qui avaient pour but d'améliorer les connaissances de la physiopathologie de la grossesse mais qui admettaient d'ores et déjà l'influence de facteurs externes comme des facteurs chimiques sur le bon déroulement d'une grossesse.

Puis c'est l'apparition du scandale de la thalidomide qui conduira à l'émergence des centres de tératologie, centres que nous allons décrire pour certains dans ce document. Ces centres étant répandus dans le monde entier nous nous intéresserons de manière un peu plus précise au premier de ces centres, le centre CRAT ou Centre de Référence sur les Agents Tératogènes basé à Paris. Puis, nous verrons le groupement de ces centres afin d'améliorer la transmission des informations de tératovigilance au travers d'ENTIS ou European Network of Teratology Information Services, réseau européen de tératologie, mais aussi au travers d'OTIS ou Organisation of Teratology Information Specialists, réseau de tératologie d'Amérique du Nord.

Par la suite, nous rentrerons au cœur du fonctionnement de deux centres. Un de ces Centres basés au Canada à Montréal et portant le nom de centre IMAGe pour Information Médicament Allaitement et Grossesse. L'autre Centre basé en Suisse à Lausanne et qui lui porte le nom de Centre STIS pour Swiss Teratogen Information Service. Nous verrons quelles sont leurs historiques, de quels types de professionnels sont composées leurs équipes et de quelle manière ils exercent leur activité de tératovigilance. Cela nous conduira à établir une comparaison entre le fonctionnement de ces deux Centres.

Pour finir, nous verrons l'application du type d'information transmise aux professionnels de santé dans le domaine de la tératovigilance au travers d'une information qui a suscité grand bruit que ce soit au Canada en 2012 ou en France en 2013. Il s'agit de la dompéridone et de ces nouvelles recommandations. La dompéridone étant utilisée dans l'allaitement pour stimuler la production lactée.

Partie 1 : La tératologie et les centres de tératologie au travers le monde

1.1. Historique de la tératologie

La tératologie est la science qui étudie les causes, les mécanismes et les patrons d'anomalies du développement.

Pour comprendre la tératologie, il a d'abord fallu comprendre l'embryologie et le développement fœtal, comment se fait la différenciation cellulaire, l'évolution tissulaire et organique, mais aussi le contrôle génétique de toutes ces étapes de développement. Et, seulement à partir de là, nous avons pu au fil du temps acquérir des connaissances permettant d'expliquer quels sont les événements génétiques ou environnementaux qui vont intervenir dans la survenue d'anomalies congénitales (1).

Une publication fait notion de tératologie passé et moderne. C'est au début du XIXème siècle qu'apparaît pour la première fois le terme de « teratology » venant du grec « Téras » =monstres et « logìa » =étude. C'est donc l'étude des monstres. Ce terme est évoqué par I.G. de Saint Hilaire. Il l'évoque dans son « traité de tératologie » (2) comme étant la science des monstres et définit différentes périodes :

- *La période « fabuleuse », au XVIIème siècle*, c'est-à-dire celle régit par les mythes et légendes où les « monstres » à savoir toutes les créatures qui naissent avec des anomalies s'expliquent par une sorte d'intervention divine. À l'époque ces « créatures » sont condamnées à mort car entourées d'une superstition. Les philosophes vont eux aussi s'intéresser à cela ajoutant de nombreuses explications non scientifiques à leur survenue.
- *La période « positive », début du XVIIIème* est une période toujours marquée par les nombreux préjugés du siècle précédent mais où certains prennent soin de mieux décrire ces anomalies en faisant parfois preuve d'hypothèses plus scientifiques. Mais les superstitions sont encore trop présentes pour que ces hypothèses voient véritablement le jour.

Il faudra attendre la période dite « scientifique » de la fin du XVIIIème au début du XIXème pour que la tératologie soit considérée comme une science. À savoir que des preuves scientifiques sont avancées et que nous cherchons véritablement à comprendre les faits et non à les expliquer grâce aux superstitions d'autrefois. Cela va en lien avec les découvertes des scientifiques de l'époque ayant contribué à la

compréhension de la physiologie du développement. Notamment le scientifique bernois A. Von Haller (1708-1777) dont les travaux d'anatomie ont beaucoup contribué à l'évolution de la tératologie.

Il faudra tout de même attendre les années 1930 pour définir la tératologie moderne. Cela découle de la découverte qu'une hypovitaminose A provoquée chez les truies peut conduire à des anomalies des yeux chez les porcins. Cette découverte apporte une sorte de « révolution » à la tératologie car c'est la découverte que l'intervention d'un facteur extérieur lors de la grossesse peut conduire à des anomalies congénitales par la suite. *Ce facteur pouvant être une substance chimique, une carence, une radiation et des maladies génétiques ou non.* Et en 1940 et 1947, nous admettons que l'intervention de facteurs combinés, génétiques et environnementaux, peuvent conduire à des anomalies congénitales.

Wilson en 1973 va définir les six principes généraux de tératologie moderne comme étant les suivants (1) :

1- La manière dont va interagir le génotype de la mère et du père avec les facteurs environnementaux indésirables va conditionner la probabilité d'une tératogénicité.

2- Cette probabilité va aussi être influencée par la période d'exposition à laquelle a lieu cet évènement indésirable.

3- Les agents tératogènes vont agir sur des voies spécifiques au niveau du développement tissulaire et métabolique entraînant une cascade d'événements anormaux à l'origine de l'anomalie.

4- La nature de l'agent extérieur va influencer sa capacité à interagir avec le développement tissulaire.

5- Les quatre manifestations qui en découlent peuvent être la mort, la/les malformation(s), le retard de croissance et le/les anomalie(s) fonctionnelle(s).

6- Les manifestations précédentes peuvent varier en fréquence et en degré proportionnellement à la quantité de l'agent allant de l'absence d'effet à la mort.

Nous pouvons résumer les événements historiques ayant conduit à la tératologie moderne dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Résumé des événements historiques qui ont mené à la tératologie moderne adapté d'après Ujházy E. (2012) (1)

Année	Evénements
1935	Découverte qu'une carence en vitamine peut conduire à des malformations dans la progéniture (expérience chez le cochon avec la vitamine A ; Hale)
1937	Influence des hormones sur la différenciation sexuelle (androgènes entraîne la masculinisation des fœtus femelles chez la souris ; Raynaud)
1941	Malformations congénitales provoquées par un virus (roséole et trouble oculaire ; Gregg)
1944	Influence d'une substance chimique en postnatale suite à une administration postnatale (diminution des fonctions d'apprentissage de la souris suite à l'administration de bromure de sodium en prénatale chez le rat; Hamilton et Harned)
1948	Implication des agents chimiques dans l'induction d'anomalie du développement (expérience avec les agents alkylants ; Haskin ; expérience avec le bleu de tryptan ; Gillman et al)
1952	Premier rapport d'anomalies causés par des médicaments chez les humains (aminopterin et malformations fœtales ; Thiersch)
1959	Premier rapport d'anomalies causés par des polluants chez les humains (Methyl mercure et anomalies du SNC et de la dentition; Kitamura et al.)
1961	Thalidomide

1.2. Scandale de la thalidomide

Comme nous pouvons le voir sur ce tableau, c'est au début des années 1960 qu'éclate ce que nous appellerons le « Scandale de la Thalidomide » (3). La thalidomide est un médicament synthétisé en 1954 en Allemagne. Il est alors commercialisé en Allemagne comme antigrippal en 1956 et comme hypnotique en 1957. Il sera aussi commercialisé dans 46 autres pays en Europe et dans le monde, exceptés aux Etats-Unis et en France. C'est en 1958 qu'une grande campagne de publicité est entreprise par la société qui le commercialise pour promouvoir son utilisation durant la grossesse qualifiée d'inoffensive lors de cette période.

C'est le médecin gynécologue australien, Docteur Mac Bride, qui va le premier soupçonner la thalidomide comme étant tératogène. Cela, après avoir observé des anomalies des membres et des organes chez un enfant dont la mère a été exposé durant la grossesse (4). C'est au même moment qu'un médecin allemand donne l'alerte. Il faudra attendre 1961 et une succession d'anomalies concernant principalement les membres pour que le médicament soit retiré du marché.

Les anomalies observées avec la thalidomide sont nombreuses et touchent principalement les membres avec absence de membres, absence d'extrémités de membres, doigts ou orteils surnuméraires. La phocomélie est une des anomalies les plus décrites avec l'absence de segments intermédiaires et ainsi les mains sont par exemple fixées directement au tronc.

La France a émis son autorisation de mise sur le marché au même moment de par les démarches administratives plus longues pour le retirer du marché dès l'émission de l'autorisation. Ce qui fait que les cas imputables à la thalidomide y sont moins nombreux bien que présents et dus aux frontaliers qui ont pu se procurer le médicament en Allemagne ou en Espagne par exemple (3).

La FDA (Food and Drug Administration) a, quant à elle, refusé son autorisation aux Etats-Unis, donc là aussi moins de cas y ont été déclarés. Mais des cas ont été relevés, conséquence de sa commercialisation dans d'autres pays dont le Canada.

Les anomalies impressionnantes et aux répercussions catastrophiques entraînent un retentissement mondial qui a conduit au durcissement des règles de

mises sur le marché des médicaments et à l'émergence de la tératovigilance et des centres spécialisés au travers le monde permettant, en autre, le recensement et l'information sur l'utilisation des médicaments en cours de grossesse.

1.3 Emergence des centres de tératovigilance

Au début des années 1970, on voit émerger dans le monde **les Centres de Tératovigilance.** Si ces centres ont fonctionné de manière indépendante, ils se sont ensuite regroupés afin de former des réseaux européens (ENTIS), mondiaux (OTIS). Nous pouvons retrouver un tableau non exhaustif de ces centres ci-dessous accompagné de l'année de leur création :

Tableau 2 : Tableau non exhaustif des différents Centres de tératologie qui existent dans le monde

Nom	Coordonnées	Descriptif	Année d'apparition
CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes	Le CRAT - Hôpital Armand Trousseau 26 avenue du Dr Arnold Netter 75571 PARIS CEDEX 12 Tel: 01 43 41 26 22	Répond aux Professionnels de Santé sur des expositions avérées ou potentielles en grossesse et en allaitement à des médicaments, vaccins, radiations et dépendances.	Années 60
EMBRYOTOX Site d'information sur le risque tératogène de Berlin	Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin Tel: 030 / 450-525700 www.embryotox.de	Répond aux Professionnels de Santé et aux particuliers sur des expositions avérées ou potentielles en grossesse et en allaitement à des médicaments.	1988
ENTIS Réseau européen de Tératovigilance	Teratologie Informatie Service Lareb Goudsbloemvallei 7 5237 MH's-Hertogenbosch The Netherlands Tel: +31 73 6469702 www.entis-org.com	Répond aux Professionnels de Santé sur des expositions avérées ou potentielles en grossesse et en allaitement à des médicaments.	1990
IMAGe Informations Médicaments Allaitement et Grossesse	Centre IMAGe 3175, Chemin de la Côte-Sainte-Catherine Montréal H3T 1C5 Québec Tél: (514) 345-2333	Répond aux Professionnels de Santé sur des expositions avérées ou potentielles en grossesse et en allaitement à des médicaments.	1997

IPA/ CERDAM: Site français de l'Association Information Pour l'Allaitement (IPA)	IPA-CERDAM / Centre Hospitalier Lyon Sud - Bât 5 E 165 chemin du grand revoyet - 69310 Pierre-Bénite Tel: 09 52 83 59 13 http://info-allaitement.org	Répond aux Professionnels de Santé sur des expositions avérées ou potentielles en allaitement à des médicaments.	1996
Motherisk (Programme de Tératovigilance canadien)	1-877-439-2744 Motherisk Helpline www.motherisk.org	Répond aux Professionnels de Santé et aux particuliers sur des expositions avérées ou potentielles en grossesse et en allaitement à des médicaments.	1985
OTIS Réseau américain de tératovigilance	5034A Thoroughbred Lane Brentwood, Tennessee 37027 Tel: (866)626-6847 www.otispregnancy.org	Répond aux Professionnels de Santé sur des expositions avérées ou potentielles en grossesse et en allaitement à des médicaments, vaccins, radiations et dépendances.	1990
STIS Swiss Teratogen Information Service	Hôpital de Beaumont CHUV (Centre Hospitalo-Universitaire Vaudois) 1011 Lausanne Tel : +41 21 314 42 67	Répond aux Professionnels de Santé sur des expositions avérées ou potentielles en grossesse et en allaitement à des médicaments ou à des produits chimiques.	1996

SAPP: L'Association Suisse de Pharmacologie Périnatale	Schmelzbergstrasse 12 8091 Zürich Tel: 0041 44 255 51 48 www.sappinfo.ch	Elle recherche la sécurité des médicaments utilisé en « off label» en obstétrique. Elle recueille les connaissances anciennes et nouvelles de la recherche concernant la pharmacologie périnatale; elle les présente au praticien sous la forme de publications, d'enseignement et de liens aux bases de données et à d'autres groupes scientifiques. C'est une plate-forme où les questions en pharmacologie périnatale peuvent être discutées parmi des spécialistes du régime sanitaire (université, industrie, autorités légales et pratiques).	2007
TOXNET (Toxicologie Data Network) Base de données d'information: médicaments et allaitement (DART, GENETOX, LACTMED)	http://toxnet.nlm.nih.gov	Base de données sur les médicaments et produits chimiques en allaitement.	

1.3.1 Objectifs et apports des Centres de Tératovigilance

Le scandale de la thalidomide a soulevé de nombreuses questions :

- ***Comment un médicament si dangereux peut-il obtenir une autorisation de mise sur le marché si facilement ?***
- ***Comment renforcer les tests effectués sur les médicaments afin de détecter au préalable d'éventuels effets toxiques ?***
- ***Une fois mis sur le marché, faut-il continuer à suivre les éventuels effets indésirables d'un médicament ?***

Si les premières questions soulèvent des aspects réglementaires de la mise sur le marché d'un médicament que nous n'aborderons pas ici, la dernière question consiste à un développement du système de pharmacovigilance des médicaments d'une manière générale.

La pharmacovigilance c'est, à la fois, surveiller et prévenir le risque de survenue d'évènements indésirables d'un médicament lors de son emploi (5). Si nous reprenons les missions réglementaires de la Pharmacovigilance énumérées sur le site de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), celles-ci sont les suivantes :

- Recueillir par l'intermédiaire de l'un des 31 centres régionaux de pharmacovigilance tout effet indésirable médicamenteux. Déclarations faites par les professionnels de santé ou les patients eux-mêmes
- Analyser et enregistrer des données
- Réaliser une analyse de risque
- Evaluer la balance bénéfice/risque du médicament en question
- Etablir de nouvelles recommandations voire même retirer le médicament du marché si nécessaire
- Communiquer ces informations
- Participer à la politique de santé

Si la pharmacovigilance a un domaine de compétence très élargi dans la surveillance des médicaments, elle comprend une branche spécifique : la tératovigilance. Et, c'est particulièrement cette branche qui nous intéresse ici. Si nous reprenons points par points les éléments cités par l'ANSM, la tératovigilance va avoir les mêmes objectifs mais appliqués à la grossesse et à l'allaitement et va donc consister en :

- Recueillir les cas d'expositions rapportés par les professionnels de santé (médecins, gynécologues, sages-femmes, pharmaciens…)
- Constituer des bases de données de ces informations
- Emettre des recommandations d'utilisations des médicaments durant la grossesse et l'allaitement en fonction de l'analyse de ces bases de données
- Conseiller les professionnels de santé et/ou les patientes concernées sur la conduite à tenir à savoir leur donner les éléments leur permettant d'évaluer la balance bénéfice/risque entre les données connues du médicament et la condition de la patiente. Cela permettra par la suite de juger de l'introduction, de la poursuite ou de l'arrêt du médicament.
- Savoir aussi conseiller ces mêmes personnes que précédemment sur la conduite à suivre en cas d'exposition lors d'une période à risque avec un médicament connu comme tératogène.
- Communiquer aux firmes et au grand public les données tératogènes ou non d'un médicament
- Rôle de Santé Publique

Ces différents éléments vont servir de lignes de conduite générale des Centres de Tératovigilance. Mais, à côté de cela chacun va avoir ses propres spécificités. Ainsi certains centres vont essentiellement avoir un rôle de conseil mais n'auront pas les moyens mis à leur disposition leur permettant de constituer des bases de données (exemple du centre IMAGe à Montréal). Tandis que d'autres rempliront totalement les points énumérés ci-dessus (exemple du CRAT à Paris).

La grande différence entre la pharmacovigilance et la tératovigilance réside dans l'absence totale d'étude sur la population de femmes enceintes ou qui allaitent.

En effet, lors de la mise sur le marché des médicaments, on connaît déjà un certain nombre de leurs effets indésirables qui ont été mis en évidence sur les populations ayant participé aux études. Ces effets indésirables sont alors listés sur la notice du médicament lors de sa commercialisation. La pharmacovigilance consiste alors à détecter de nouveaux effets indésirables qui apparaissent à plus long terme ou dans des populations non présentes dans les études ou autres.

Mais, pour des raisons éthiques évidentes, aucune étude n'est menée chez les populations concernées par la tératovigilance. Les seules données dont nous disposons sont (6) :

- *Les cas isolés d'une exposition ayant conduit à une anomalie* et qui sont rapportés ensuite dans la littérature.

- *Les registres*. Ces registres constituent des données épidémiologiques constitués par une région ou un pays. Si nous regardons en France par exemple, l'Institut de Veille Sanitaire compte six registres de malformations congénitales (Auvergne, Antilles, Bretagne, Paris, Réunion, Rhône-Alpes). Ils sont tous coordonnés entre eux au niveau national mais aussi européen au sein de l'Eurocat, registre européen créé en 1979, lui-même coordonné à l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Ils permettent de détecter un lien éventuel entre un médicament et une anomalie lui étant spécifique. C'est le registre Centre-Ouest qui regroupe Auvergne et Rhône-Alpes qui a relevé le lien entre la prise d'acide valproïque et la survenue de spina bifida. À côté de ces registres épidémiologiques, nous disposons aussi parfois de registres du fabricant qui récolte les cas d'expositions qui leur sont rapportés. Ces données sont toutefois parfois peu exploitables du fait qu'elles sont souvent incomplètes en terme de durée d'exposition, période d'exposition, dose d'exposition, etc.

- *Les études cas-témoins* sont des études rétrospectives qui vont comparer ce que les mères ont pris durant la grossesse chez des mères ayant des nouveau-nés malformés en comparaison à des mères ayant des nouveau-nés sans malformations. Des biais sont néanmoins présents car les données d'expositions reposent généralement sur l'interrogatoire des patientes et donc des éléments qu'elles arrivent à se souvenir.

- *Les études de cohortes* vont quant à elles suivre un groupe exposé et un groupe non exposé. Ces études posent des problèmes éthiques mais concernent la plupart du temps des pathologies dont la condition maternelle ne permet pas d'arrêter le médicament comme par exemple le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaines).

Les Centres de tératovigilance vont se baser sur tous ces éléments qui sont à leur disposition pour conseiller les professionnels de santé et leurs patientes.

1.3.2 Quelques centres plus en détails : le CRAT, ENTIS et OTIS

1.3.2.1 Le CRAT

Le CRAT est le premier Centre de Tératovigilance mondial fondé en 1975 (7). Il est hébergé par l'Hôpital Trousseau à paris et son financement est uniquement Public par l'APHP (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris) et par l'ANSM et constitué de deux médecins et d'un pharmacien. Il a un rôle de tératovigilance classique comme nous l'avons décrit dans le chapitre précédent mais il a aussi un rôle élargi de par la réalisation d'autres missions (8) :

- Il informe non seulement sur les médicaments mais aussi sur les radiations ionisantes, les expositions professionnelles, les expositions environnementales et les agents pathogènes.

- Les expositions paternelles font aussi partie de son panel d'activité.

- Et, enfin il s'intéresse également à l'impact des agents cités ci-dessus sur la fertilité à la fois chez l'homme et chez la femme.

Il est membre fondateur de l'ENTIS (European Network of Teratology Information Service), réseau européen de tératovigilance.

Il a, à ce jour, rejoint Premup, fondation française qui regroupe à la fois des maternités, des services de néonatalogie et des centres de recherche et dont l'objectif

principal et d'améliorer la prise en charge des nouveau-nés à la naissance. L'apport du CRAT dans cette nouvelle association est de partager ses connaissances sur l'impact des médicaments sur le nouveau-né afin d'anticiper et d'améliorer sa prise en charge à la naissance. En effet, si l'on prend l'exemple des neuroleptiques, ces derniers peuvent induire des troubles chez les nouveau-nés dont les mères ont pris le médicament en fin de grossesse pouvant conduire à leur transfert dans une unité de soins intensifs (présence de troubles extrapyramidaux, de tremblements, d'une hypo ou d'une hypertonie mais aussi de difficultés respiratoires) (9). Il est donc primordial de connaître ces effets pour les anticiper et faciliter ainsi leur prise en charge.

1.3.2.2 Réseau ENTIS

Le réseau ENTIS, créé depuis 1990, a permis de rassembler l'activité de différents *Centres de Tératologie pour la plupart Européens* mais, si nous regardons de plus près la liste de leurs membres, nous retrouvons aussi des *membres hors Europe* (10).

Tableau 3 : liste des Centres de Tératologie membres du réseau ENTIS adapté d' ENTIS (2015) (10)

Pays	**Membres**
Argentine	Buenos Aires
Australie	Sydney
Autriche	Graz
Brésil	Porto Alegre Rio de Janeiro
Croatie	Zagreb
République Tchèque	Prague
Finlande	Helsinki
France	Lyon Paris-CRAT Paris-HSVP
Allemagne	Berlin Ravensburg
Grèce	Athènes Thessalonique
Israël	Tel Aviv Zerifin

Italie	Bergame Florence Padoue Rome
Japon	Tokyo
Russie	Moscou Saint- Petersbourg
Espagne	Barcelone Madrid
Suisse	Lausanne
Hollande	Bois-le-Duc
Turquie	Ankara Izmir
Royaume-Unis	Newcastle Upon Tyne

Leurs diverses collaborations permettent de constituer des bases de données plus étayées aboutissant à des publications sur des populations plus larges permettant d'obtenir des données de tératologie sur un médicament de manière plus rapide que lorsqu'un centre régional travaille de façon isolée.

1.3.2.3 Réseau OTIS

Le réseau OTIS, Organisation of Teratology Information Service, fonctionne sur le même principe que le réseau ENTIS. Mais, il a été créé initialement en 1990 par la collaboration de centres de tératologie divers localisés en Amérique du nord à savoir aux Etats-Unis et au Canada (11). Tout comme pour le réseau ENTIS, depuis sa création, les Centres d'autres pays s'y sont joints. Il faut ajouter que les membres de ces partenaires sont de domaines variés et pas uniquement spécialisés en Tératologie. Ils ont le statut d'Organisation à but non lucratif depuis avril 1999 mais reçoivent des subventions du « Center for Disease Control and Prevention » et du « Health Services Research Administration ». À côté de cela, ils reçoivent des donations de particuliers et de firmes.

Contrairement au réseau ENTIS, OTIS joue le rôle de centre d'information propre au travers d'une ligne téléphonique gratuite pour toute l'Amérique du nord depuis 2002 mais qui porte le nom de **Mother-to-baby** depuis seulement 2013.

Pour finir, il va lui aussi mener ses propres études permettant de faire évoluer les connaissances en tératologie avec les autres organisations mais également avec les firmes pharmaceutiques.

Partie 2 : Expérience pratique - Une année au Centre IMAGe et 3 mois au centre STIS

Nous allons maintenant rentrer au cœur de l'activité de ces Centre :

- Le Centre Québécois IMAGe ou Information Médicament Allaitement et Grossesse.
- Le Centre Suisse STIS ou Swiss Teratogen Information Service.

Figure 1 : image du CHU Sainte Justine (à gauche) et du CHUV (à droite)

2.1 Centre IMAGe

2.1.1 Description

Le centre IMAGe : Centre Information Médicaments Allaitements fait partie des différents centres de Tératologie qui existent dans le monde et que nous avons vu dans le chapitre précédent. Pour le décrire de façon plus précise, ses locaux sont basés au sein du CHU (Centre Hospitalo-Universitaire) Sainte Justine à Montréal et plus précisément au sein du Département de Pharmacie de l'hôpital. En effet, son fonctionnement est assuré par une équipe constituée essentiellement de pharmaciennes. Ces pharmaciennes vont remplir un rôle de pharmacovigilance appliqué à la tératovigilance.

Créé en 1997, il fait partie de la Chaire Pharmaceutique de la famille Louis Bovin, chaire qui résulte d'une collaboration entre l'université de pharmacie de Montréal et le département de Pharmacie du CHU Sainte Justine. Cette Chaire a dès

le départ désigné un pharmacien responsable de la création du Centre IMAGe, Centre qui s'inscrit dans les 3 objectifs qu'elle s'était fixé. Ces trois objectifs étant :

① **Créer un Centre d'Information** dédié exclusivement aux professionnels de santé.

② **Améliorer les Soins Pharmaceutiques dans le domaine de la Gynécologie-obstétrique**. Ce qui s'est caractérisé par la création d'une équipe mère/enfant au sein du Département de Pharmacie.

Dans cette équipe, les pharmaciennes sont spécialisées, de par leur pratique quotidienne, à la Pharmacie Clinique appliquée dans les services de Gynécologie obstétrique. Le CHU Sainte Justine étant un Hôpital mère-enfant, il va de soi que c'est l'endroit idéal pour y appliquer ce type de spécialisation. Nous pouvons noter d'ores et déjà que ce sont les pharmaciennes du centre IMAGe qui partageront leur temps entre l'exercice de cette activité et une permanence au centre.

En pratique comment se traduit cette activité ? Pour répondre à cette question, il nous faut tout d'abord voir comment est perçue **la Pharmacie Clinique au Canada**. *Le terme de Soins Pharmaceutiques est un synonyme du terme de Pharmacie Clinique*. Il est important à ce stade de noter que 94% des hôpitaux canadiens disposent de services de Pharmacie Clinique (12). Cette objectif de la Chaire Pharmaceutique est donc en lien avec le développement de la Pharmacie dans les pays Anglo-saxons comme le Canada. Ces Soins Pharmaceutiques impliquent une présence quasi quotidienne d'un pharmacien dans les services concernés avec des tâches ayant pour but final d'améliorer la prise en charge du patient d'un point de vue médicamenteux (12). Le pharmacien va instaurer un climat de confiance avec le patient et les professionnels de santé en s'impliquant dans l'anamnèse du patient à son entrée, l'apport d'intervention sur ce traitement antérieure à l'hospitalisation et aussi sur le traitement instauré durant l'hospitalisation transmise aux prescripteurs, l'optimisation du traitement de sortie du patient avec transmission au médecin traitant.

Cette pratique peut donc s'appliquer à des services bien spécifiques, et dans notre cas ici aux services de Gynécologie-obstétrique.

③ S'impliquer dans la recherche auprès des populations concernées par les objectifs 1 et 2, à savoir chez les femmes enceintes plus spécifiquement.

Comme nous l'avons déjà abordé dans ce document, la recherche sur les médicaments durant la grossesse pose des problèmes éthiques évidents et c'est donc sur le terrain et dans la pratique quotidienne que nous pouvons apprendre à ce sujet. Ces éléments doivent donc être partagés et publiés afin d'accroître nos connaissances et améliorer la prise en charge des patientes enceintes.

Pour revenir au Centre IMAGe, les pharmaciennes qui y travaillent vont être impliquées dans les trois objectifs vus précédemment en partageant leur temps entre des demi-journées de permanence au centre, des demi-journées dans les services et des demi-journées consacrées à avancer leurs projets de recherches. Pour permettre cela, les locaux sont divisés en deux :

- Une partie dédiée à leur activité clinique, à savoir bureau et documents leur permettant de préparer les dossiers des patientes avant de monter dans les services équipés d'ordinateurs et d'imprimantes.
- Une partie dédiée au centre avec quatre bureaux chacun constitué d'ordinateurs et de deux écrans. Chaque poste a un téléphone relié à la ligne de service du centre IMAGe. Chaque téléphone dispose d'un casque afin de pouvoir continuer à noter sur l'ordinateur tout en prenant les appels. Avec à proximité les documents nécessaires aux recherches effectuées suite aux appels téléphoniques.

2.1.2 Description d'une journée type au Centre IMAGe

2.1.2.1 Globale

Les horaires d'ouverture du centre IMAGe sont les suivants à savoir de 8h à 12h et de 13h à 16h30. En dehors de ces horaires il existe un répondeur, répondeur qui précise de façon exhaustive toutes les informations à fournir à l'équipe qui récoltera les informations de leur message. Cela permettra de débuter directement la recherche afin de n'avoir à les rappeler que pour leur fournir la réponse et non pour demander

des précisions sur la question. Bien évidemment il peut tout de même arriver que nous ayons à rappeler lorsque les questions sont complexes et impliquent de nombreux éléments.

Quand les pharmaciennes arrivent le matin, l'une d'entre elles arrive un peu avant l'heure d'ouverture afin de récolter les messages reçus la veille au soir ou le matin tôt.

Le centre IMAGe est doté d'un logiciel de récolte des informations qui va guider la pharmacienne lors de l'anamnèse afin de ne pas oublier de points importants. Et ce sont aussi ces informations qui sont demandées sur le répondeur. Ces informations peuvent être résumées sur le tableau suivant :

Tableau 4 : Informations à recueillir lors de l'anamnèse au centre IMAGe

Information sur la personne qui appelle	-Nom et prénom -Adresse -Profession -Numéro de téléphone
Données sur la patiente	-Initiales -Date de naissance -Statut : grossesse en cours et stade, planification de grossesse, enfants déjà nés -Si allaitement, stade de l'allaitement et âge de l'enfant -Antécédents gynécologiques (nombre de grossesse viable et non viable antérieure, nombre d'enfants vivants et statut médical des enfants vivants) -Comorbidité existante chez la femme
Données sur les médications	-Médicament qui justifie l'appel avec ordre chronologique (le prend-elle déjà, doit-elle le prendre ? Pour quelle raison et si elle le prend déjà depuis quand et à quelle dose) -Revue complète de tous les médicaments pris par la patiente avec les doses exactes, la chronologie des évènements à savoir depuis quand elle prend chaque médicament)

Une fois tous les messages recueillis, toutes les demandes sont imprimées et classées sur la table par ordre de priorité. Comment est établi cet ordre de priorité ?

- Demandes urgentes : *la femme a déjà pris le médicament et est enceinte*. Ce sont des questions à traiter en urgence car il est important de connaître quelles sont les conséquences pour le bébé. Cette prise de médicaments rétrospective doit-elle être suivie d'une action par la suite (exemple : échographie, contrôle ultérieur à un moment précis de la grossesse…). Exemple : crise d'épilepsie qui engendre le pronostic vital, crise d'anaphylaxie qui a engendré l'injection d'adrénaline.

- *La femme présente une maladie qui vient d'apparaître au cours de sa grossesse* et elle doit prendre un médicament mais le médecin ne sait pas lequel prescrire. Ex. : crise de migraine, infection urinaire avec antibiothérapie prévue. Dans ce cas la prise n'a pas eu lieu et le médecin demande un avis sur quelle classe médicamenteuse il doit orienter son choix thérapeutique en fonction des données dont nous disposons sur ces classes durant la grossesse.

- *La femme planifie une grossesse*. Elle a une maladie chronique et le médecin veut savoir s'il doit changer son traitement actuel de base ou si elle peut continuer à le prendre. Ex. : diabète, polyarthrite rhumatoïde. Ces questions laissent plus de temps et peuvent être laissées pour les nouveaux à former car la femme n'est pas encore enceinte. De plus ces questions demandent des recherches plus longues car elles nécessitent une connaissance de l'influence de la pathologie durant la grossesse mais aussi de l'ensemble des données dont on dispose sur toutes les classes thérapeutiques envisageables dans leur traitement.

Le centre IMAGe répond dans la journée aux questions les plus urgentes et, dans les 24-48h pour les questions les moins urgentes. En cas de questions de même degré d'urgence, la priorité se fera par ordre des appels. Une fois toutes les questions sur la table et lorsque toutes les pharmaciennes sont arrivées, elles se répartissent les questions. Chacune s'installe alors à son bureau qui comme nous l'avons vu précédemment sont équipés de façon adéquate à pouvoir effectuer les recherches tout en prenant les nouveaux appels arrivants. Les pharmaciennes rappellent soit

directement les personnes ayant laissé des messages si elles connaissent déjà la réponse, soient elles effectuent auparavant la recherche avant de rappeler.

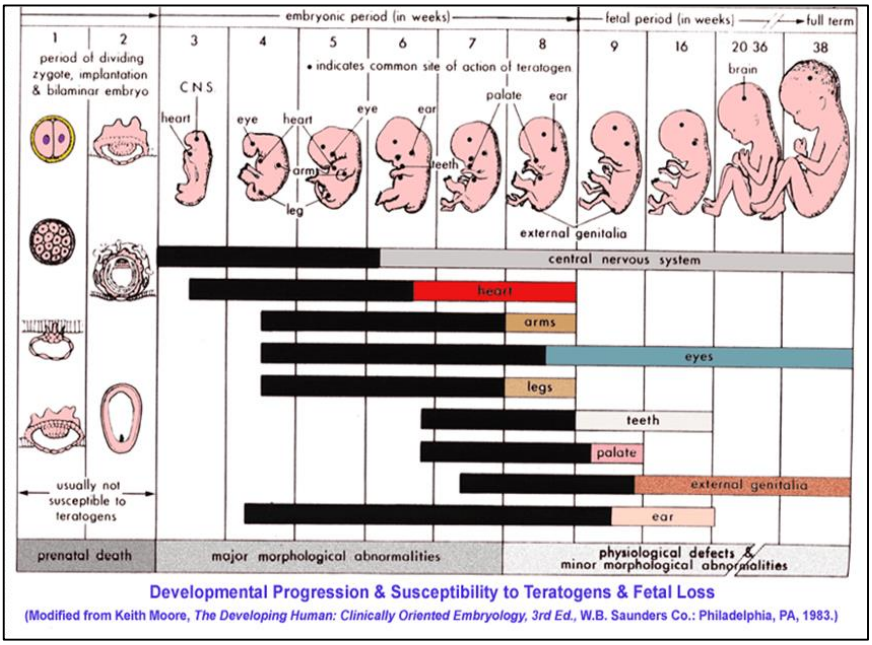
Lors de la prise directe des informations par téléphone, les informations recueillies sont les mêmes que vu précédemment. La personne qui prend l'appel répond directement à la question si elle a déjà effectué et sinon elle cherchera avant de rappeler plus tard. À la reprise de l'activité l'après-midi, il en est de même que le matin, l'une des pharmaciennes récolte les messages laissés lors de la pause puis les trie par ordre de priorité. Puis les appels se prennent au fur et à mesure en même temps que les recherches se font. À 16h30 lorsque les appels sont finis, les pharmaciennes finissent de répondre aux questions urgentes et certaines questions moins urgentes seront laissées au lendemain lorsque le temps manque.

2.1.2.2 Centré sur une recherche

Comment se déroule le processus d'une recherche au centre IMAGe ?

La recherche est basée sur un médicament en question, celui sur lequel s'interroge le personnel de santé qui appelle pour sa patiente. Les pharmaciennes du centre IMAGe se doivent d'avoir les connaissances de bases sur l'utilisation des médicaments pendant la grossesse. Car, suivant la période à laquelle la femme est exposée au médicament, les risques recherchés ne seront pas les mêmes. Le stade de la grossesse auquel se trouve la femme lors de l'exposition potentielle ou avérée est un élément primordial afin d'orienter sa recherche en fonction. De nombreux auteurs décrivent de façon précise et schématisé les divers stades d'embryogénèse et de développement fœtal comme nous pouvons le voir ci-dessous.

Figure 2 : Développement embryonnaire et fœtal adaptée d'après Moore K. (1983) (13)



À côté de la physiologie de la grossesse en elle-même, il faudra aussi connaître la pharmacocinétique des médicaments durant la grossesse. Il en sera de même pour l'allaitement. Faisons un aparté sur ces deux points :

PHARMACOCINETIQUE DES MEDICAMENTS DURANT LA GROSSESSE ET PASSAGE PLACENTAIRE

Les modifications physiologiques de la grossesse vont engendrer des modifications de l'absorption, du métabolisme et de l'élimination des médicaments. C'est donc toute la pharmacocinétique du médicament qui se trouve impactée (14). Si nous reprenons point par point le schéma de base de pharmacocinétique, les modifications sont les suivantes :

① Impact sur l'absorption.

L'augmentation des niveaux de progestérone sanguine va avoir une action réductrice de la motilité intestinale provoquant ainsi une augmentation du temps de transit gastro-intestinal de 30 à 50%. Ce qui va se traduire par une augmentation du délai d'absorption de certains médicaments. Leur concentration maximale va se trouver diminuée et leur délai d'action prolongé. Effet qui sera d'autant plus marqué en fin de grossesse qu'en début.

L'absorption des médicaments peut être augmentée pour deux raisons :

- Temps de contact prolongé entre le médicament et la muqueuse gastro-intestinale, de par un allongement du temps de transit.
- Augmentation du flux sanguin digestif, de par l'augmentation du débit cardiaque.

L'acidité gastrique est diminuée, ce qui peut provoquer là aussi une modification de l'absorption pour certains médicaments. Bien que ces modifications soient connues, elles n'ont à ce jour pas été mises en relation avec des changements significatifs de l'absorption des médicaments chez les femmes enceintes.

Si nous regardons l'absorption cutanée, elle peut elle être augmentée en raison de l'accroissement de la perfusion cutanée (augmentation du débit cardiaque et vasodilatation).

② Impact sur la distribution.

Durant la grossesse, le Vd (Volume de distribution) augmente, résultant d'une augmentation du volume plasmatique (de 50%) et de l'eau totale (8 Litres). Ce qui va diminuer les concentrations maximales de certains médicaments. Leurs effets ne pourront être maintenus seulement en augmentant leur dose. Mais ces effets peuvent être contrebalancés par d'autres changements ce qui explique pourquoi il n'est pas si fréquent d'augmenter les doses de médicaments durant la grossesse.

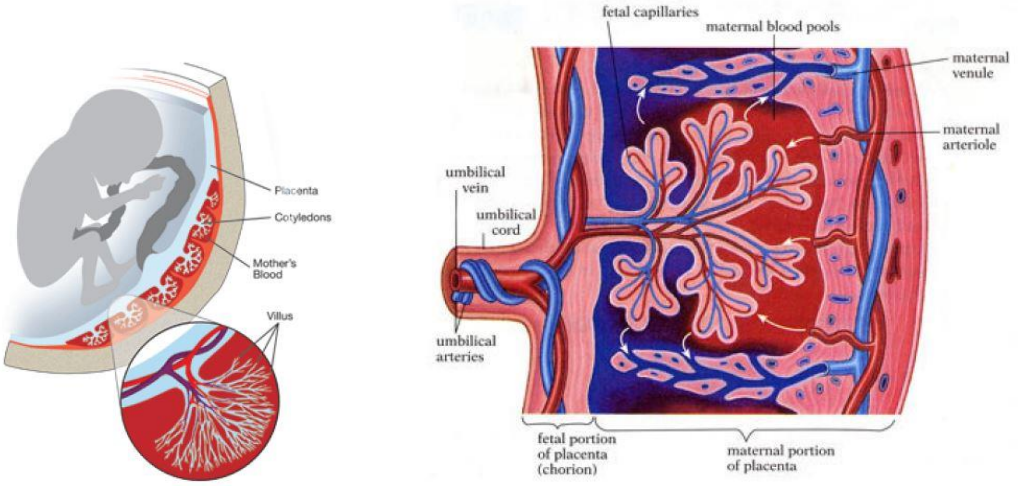
La liaison aux protéines plasmatiques peut elle aussi se trouver modifiée ainsi que la capacité de liaison de ces protéines aux médicaments. Par exemple, la concentration de l'albumine durant la grossesse diminue de 20 à 30% à partir du 2ème

trimestre. L'albumine va aussi se lier aux hormones stéroïdiennes, placentaires et aux acides gras libres, diminuant la fraction de médicaments liés à l'albumine.

Bien que là aussi ces changements sont rarement significatifs, ils le deviennent en cas d'administration de médicaments fortement liés à l'albumine, éliminés principalement par voie hépatique et à marge thérapeutique étroite (exemple : digoxine). Dans ce cas, un dosage de la fraction libre du médicament est recommandé.

Chez la femme enceinte, un nouveau compartiment de distribution du médicament est à prendre en compte, le placenta. De nombreux médicaments vont diffuser passivement de la mère vers le fœtus via le placenta. Le placenta est constitué d'une couche de cellules syncitiales séparant l'endothélium vasculaire fœtal du sang maternel, doublée d'une couche de cellules cytototrophoblastes, continue au premier trimestre puis discontinue, ne couvrant que 20% des 10-12 m2 de sa surface à terme. Le développement placentaire se fait en une arborisation complexe villositaire. Au fur et à mesure, la surface d'échange augmente, tandis que l'épaisseur diminue (2 à 4 micron en fin de grossesse contre 20 en début), facilitant le passage des molécules (15).

Figure 3 : Représentation schématique d'après Tulkens P.M., 2014 (16)



Ce mécanisme se fait majoritairement par diffusion passive jusqu'à l'état d'équilibre c'est-à-dire, jusqu'à ce que les concentrations fœtales soient égales aux concentrations maternelles. Dans ce cas, seules les fractions libres du médicament dans le plasma maternel sont susceptibles de traverser. Ce transfert sera favorisé pour

les médicaments de petit poids moléculaire, la non-ionisation, la liposolubilité et la faible liaison aux protéines plasmatiques. Des mécanismes existent visant à limiter ce passage. Il s'agit de la présence de la glycoprotéine p qui va en se liant aux médicaments à forte affinité pour elle, les relarguer dans le sang maternel, limitant la présence du médicament chez le fœtus.

Il existe aussi un transport actif au sein du placenta qui se fait par l'intermédiaire de transporteurs présents à la surface. Deux types de transporteurs sont retrouvés, les transporteurs d'influx qui facilitent l'entrée des médicaments dans le fœtus (comme le LAT-1 ou Transporteur d'Acides aminés de Type L qui favorise le passage placentaire de la gabapentine qui risque de s'accumuler au niveau fœtal) et les transporteurs d'influx qui limitent leur entrée. De nombreux médicaments sont substrats de ces transporteurs d'efflux notamment qui sont les plus étudiés car présents aussi sur d'autres barrières type barrière intestinale et BHE (Barrière Hémato-Encéphalique) (15).

Un phénomène de pinocytose existe aussi pour les molécules type IgG (15).

Des enzymes sont aussi présentes au niveau du placenta et vont par exemple métaboliser la prednisolone en prednisone (15).

Ce sont donc tous les médicaments qui sont susceptibles de passer au travers du placenta mais ce à des degrés variables suivant leurs affinités pour les transporteurs de surface. Ceci à l'exception des grosses molécules (insulines, héparines, interférons qui ont des poids moléculaires élevés).

③ Impact sur le métabolisme.

L'activité de nombreux cytochromes P450 hépatiques va être augmentée en cours de grossesse. C'est le cas de la famille des isoenzymes CYP3A4 qui métabolisent plus de 50% des médicaments. Mais c'est aussi le cas des CYP 2A6, CYP2D6 et CYP2C9.

D'autres vont, eux, voir leur activité diminuée comme les CYP1A2 (ce qui entraîne par exemple une élimination moins rapide de la caféine chez les femmes enceintes), CYP2C19.

La glucuronoconjugaison des médicaments éliminés par conjugaison suite à l'action des UGT (Uridines Diphosphates GlucoronosylTransférases) va être augmenté. Cette action va augmenter significativement la clairance de la lamotrigine. Il faudra donc augmenter sa dose dès le deuxième trimestre pour atteindre l'effet thérapeutique souhaité et ne pas oublier de diminuer à nouveau les doses après l'accouchement afin cette fois-ci d'éviter un éventuel surdosage.

Il faut noter que le fœtus et le placenta possèdent une faible quantité de plusieurs enzymes (CYP1A2, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7, 2C9, 2C19, 4B1, UGT). Ces enzymes vont être actives dès la 10ème semaine de grossesse. L'activité des UGT, CYP2C9 et CYP2C19 pourrait atteindre jusqu'à 30% de la valeur adulte pour certaines substances.

④ Impact sur l'élimination rénale.

Le flux sanguin rénal est augmenté de 40 à 65% et le Taux de Filtration Glomérulaire (TFG) de 50 à 80%.

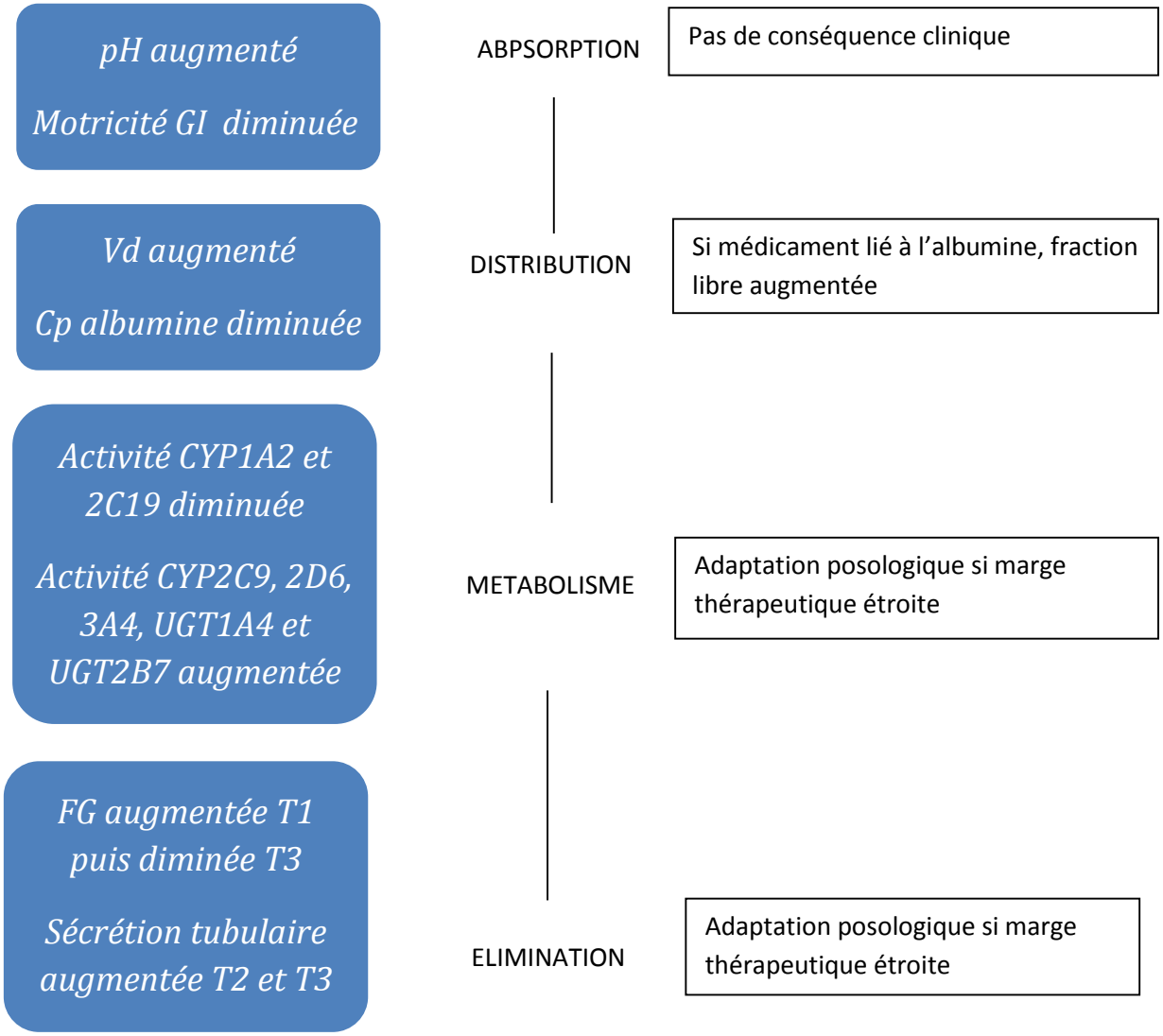
La fraction libre excrétée des médicaments va donc être augmentée en cours de grossesse.

Le TGF atteint son maximum vers la 34ème semaine de grossesse puis diminue progressivement au cours des trois dernières semaines. Si certains médicaments ont été augmentés durant la grossesse, il sera important de tenir compte de ce paramètre et de diminuer les doses en *antepartum*, cela en prévention d'une éventuelle toxicité liée à un surdosage suite à la normalisation de la clairance du médicament.

Toutes les modifications citées ci-dessous sont rarement significatives. C'est pourquoi seuls les médicaments à marge thérapeutique étroite nécessiteront une adaptation posologique durant la grossesse.

Pour finir, ces modifications peuvent être résumées dans le tableau suivant :

Figure 4 : Modifications pharmacocinétiques durant la grossesse adaptée d'après Pereira Miozzari A.C. (2012) (17)



PRODUCTION DU LAIT MATERNEL ET PASSAGE DES MEDICAMENTS DANS LE LAIT

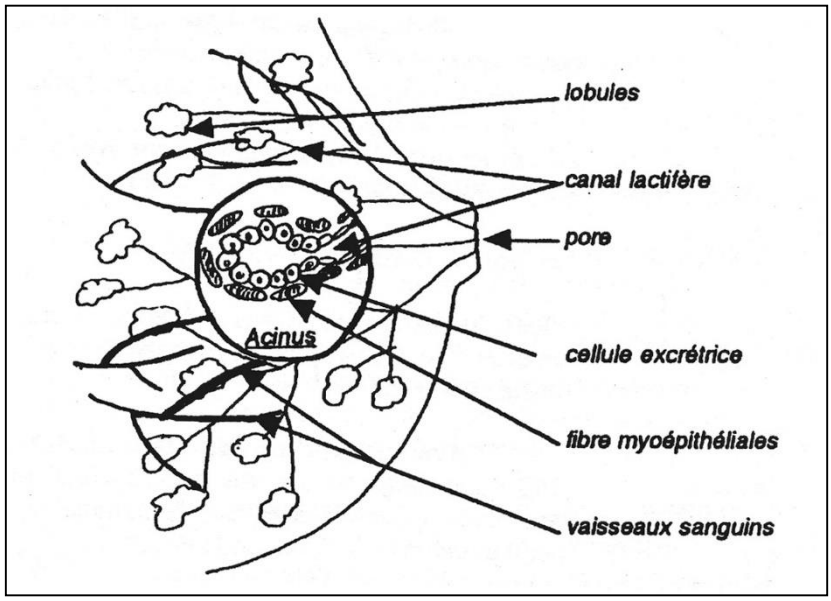
Le lait maternel est constitué de lipides, de protéines et de glucides. Il contient aussi les anticorps maternels qui constitueront la défense de l'enfant le temps que celui-ci développe sa propre immunité (18).

Tableau 5 : Comparaison du lait maternel humain à celui des animaux d'après IPA (18)

Espèce	Durée pour doubler le poids de naissance (Jours)	Teneur en graisse (g / l)	Teneur en protéine (g / l)	Teneur en lactose (g / l)	Teneur en sels minéraux (g / l)
Homme	180	38	9	70	2
Cheval	60	19	25	62	5
Vache	47	37	34	48	7
Renne	30	169	115	28	-
Chèvre	19	45	29	41	8
Mouton	10	74	55	48	10
Rat	6	150	120	30	20

Tableau 1 : Composition élémentaire du lait de différents mammifères (d'après Hambraeus)

Figure 5 : Physiologie de la production du lait maternel d'après IPA (18)



Les **acinus** sont les cellules sécrétrices du lait. Elles sont reliées à un canal lactifère qui conduit le lait vers un pore dont l'ouverture est située sur le mamelon. Ce canal lactifère, avant d'arriver au pore, comportent de nombreuses ramifications.

Pour une synthèse du lait adéquate, ces **acinus** sont entourés de grappes de vaisseaux sanguins qui fournissent la matière première nécessaire. Ces vaisseaux sont recouverts de fibres myoépithéliales qui chasseront le lait une fois produit par contraction.

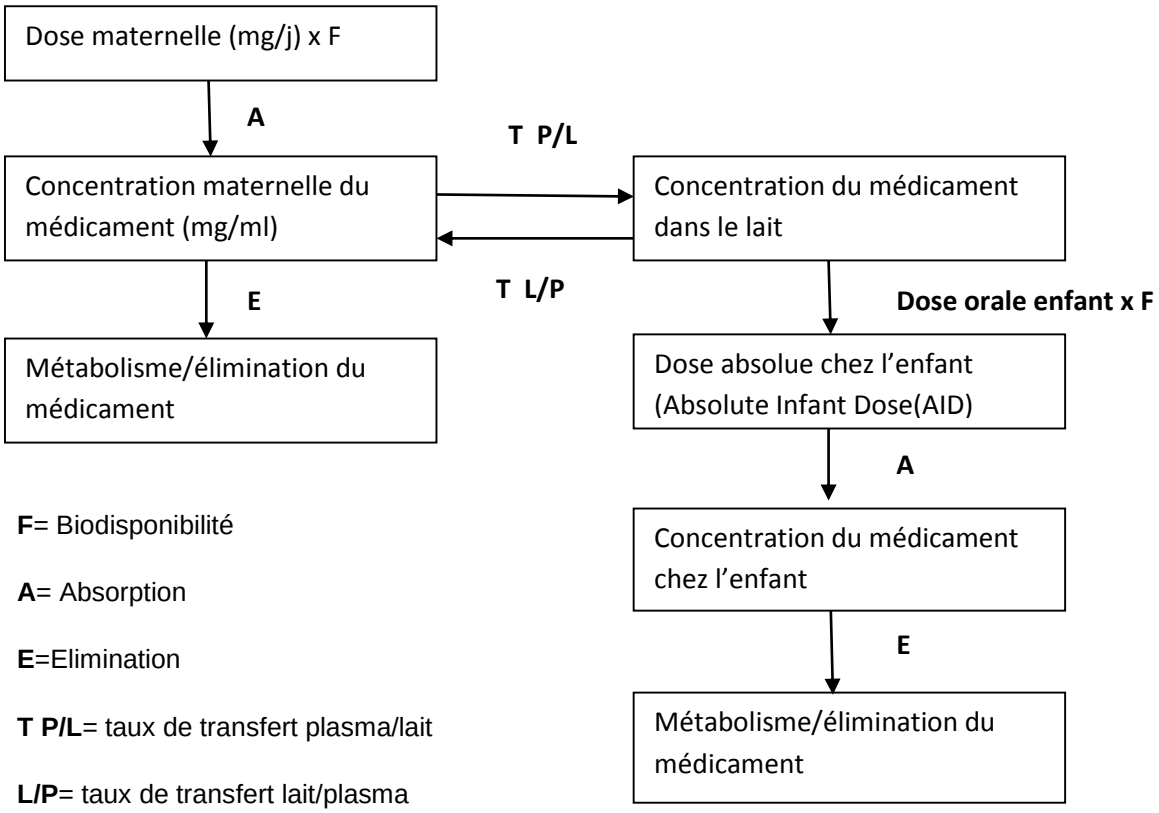
Deux hormones vont intervenir dans ce processus. Ce sont des hormones produites par l'hypohyse :

- La prolactine qui intervient dans la stimulation de la synthèse du lait.
- L'ocytocine qui intervient dans la contraction des fibres myoépithéliales.

Comment se fait le passage du médicament dans le lait maternel ?

Pour évaluer le passage d'un médicament dans le lait maternel, plusieurs paramètres sont à prendre en compte :

Figure 6 : Cinétique d'un médicament durant l'allaitement adaptée d'après Hale T.W. (2007) (19)



Tous les éléments résumés ici permettent d'évaluer le passage d'un médicament dans le lait, la concentration ou on va le retrouver dans le lait.

Ce ratio L/P peut être influencé par de nombreux paramètres (20).

Dans un premier temps, les propriétés du médicament vont modifier la concentration de ce dernier dans le lait maternel. Ces propriétés sont les suivantes :

- Le degré d'ionisation du médicament. Ainsi, un médicament faiblement basique aura tendance à plus se retrouver dans le compartiment lacté qui est plus acide que le plasma maternel. Cela peut entraîner un ratio L/P supérieur à 1.
- La liposolubilité du médicament va influencer sa capacité à diffuser au travers des membranes biologiques et à se lier aux graisses du lait.
- Le poids moléculaire est un facteur limitant pour la diffusion du médicament. En effet, les petites molécules comme l'éthanol diffuseront plus facilement que les grosses molécules type insuline et interféron.
- L'existence de transporteur actif du médicament comme par exemple pour l'iode et la cimétidine. Là aussi le rapport L/P peut se trouver supérieur à 1.

À côté de ces notions propres au médicament, il existe des variations qualitatives et quantitatives du lait au fur et à mesure de l'allaitement. Au départ le colostrum est plus pauvre en lipides que le lait mature. Mais les lipides sont aussi en quantité plus importante à la fin de la tétée qu'en début. Le passage d'un médicament dans le lait maternel va donc varier au cours de l'allaitement (21).

Pour certains médicaments, les mesures dans le lait maternel ont été faites et à partir des concentrations dans le lait, on peut mesurer l'AID (Absolute Infant Dose) à l'aide de la formule suivante :

AID=Cp du médicament dans le lait (maximale ou moyenne) x Volume de lait ingéré par jour

Ce calcul nous permet d'évaluer par la suite la Relative Infant Dose (RID) qui est le paramètre le plus utilisé pour évaluer la sécurité d'un médicament lors de l'allaitement. Le calcul est le suivant :

$$RID\ (\%) = \frac{\text{Absolute Infant Dose (mg/Kg/j)}}{\text{Maternal Dose (mg/Kg/j)}} \times 100$$

De nombreux auteurs s'accordent pour affirmer qu'un médicament qui possède un RID inférieur à 10% passe faiblement dans le lait maternel. Néanmoins, la toxicité du médicament est à prendre en compte et l'âge de l'enfant aussi. En effet, à la naissance, l'immaturité des voies métaboliques fait que certains médicaments risquent de s'accumuler chez l'enfant, pouvant conduire à une toxicité accrue.

À côté de cela, il faut aussi prendre en compte l'impact éventuel des médicaments sur la production lactée. En effet certains médicaments sont susceptibles d'interagir avec l'activité de la prolactine modifiant la production lactée dans un sens ou dans l'autre (agoniste dopaminergique, oestrogènes … diminuent la production lactée par exemple) (20).

Suite à cet aparté sur les bases à acquérir sur la grossesse, l'allaitement et le passage placentaire et lactaire des médicaments, revenons à notre recherche.

Qu'est-ce que l'on recherche ?

- *Les risques d'anomalies congénitales*. Une anomalie congénitale « est une anomalie métabolique, morphologique ou fonctionnelle présente à la naissance et qui est fatale ou qui cause une incapacité physique ou mentale ». Nous pouvons distinguer les anomalies congénitales majeures des anomalies congénitales mineures. Les majeures vont impacter sur le pronostic vital et engendrer des séquelles sur la vie de l'enfant. En Amérique du Nord, 2 à 3% des enfants sont estimés naître avec ce type d'anomalies. C'est ce que nous définirons par la suite comme le risque de base d'anomalies. Chiffre qui sera rappelé à chaque professionnel de santé lorsqu'une réponse lui sera fournie. Les mineures (10 à 15%) quant à elles auront des conséquences physiques et esthétiques moindres.

- *Les risques d'avortement spontanés*. Ce risque est estimé à 10 à 20% et se définit par la perte de l'embryon ou du fœtus avant la 20ème semaine de grossesse.

- *Les risques de pertes fœtales*. Nous parlons de perte fœtale au-delà de la période de gestation révolue ou au-delà de la 20ème semaine ou quand le poids est d'au moins 500g avant son expulsion ou son extraction complète.

Une fois ces risques connus, nous pouvons centrer notre recherche. Par exemple, si une femme ne se savait pas enceinte et, qu'en tout début de grossesse elle prenait un médicament qu'elle a arrêté dès la connaissance de son état. Nous rechercherons alors dans ce cas, essentiellement les expositions recensées en début de grossesse. Et nous ne nous intéressons donc qu'au risque d'avortements spontanés et d'anomalies congénitales. Il n'y aurait pas d'intérêt à relater des risques lors de la prise du médicament au 2ème ou au 3ème trimestre de grossesse sauf si la femme serait par la suite amenée à devoir reprendre ce médicament du fait de l'existence d'une pathologie chronique particulière ou pour information plus détaillée demandée par le professionnel de santé du fait de sa profession (gynécologue par exemple).

Comment s'organise une recherche ?

Au centre IMAGe, les recherches *avaient* pour habitude de reprendre le schéma suivant :

1- *Identification du médicament.*

Cette identification se fera d'un point de vue pharmacodynamique (indication, mode d'action) et d'un point de vue pharmacocinétique (poids moléculaire, temps de demi-vie…). Dans un premier temps sa masse moléculaire est primordiale. En effet suivant la taille de la molécule celle-ci sera susceptible de passer ou non au travers le placenta. Son absorption dans le sang maternel définira aussi la dose susceptible de passer dans le sang du bébé. Ainsi, un médicament qui agit au niveau intestinal sans

aucune absorption pourra déjà écarter toute inquiétude pour la maman sans avoir de cas d'exposition disponible dans la littérature.

Il faut aussi se concentrer sur son mode d'administration : cutanée, orale, goutte… Ce sont des informations très importantes à avoir car l'absorption du médicament va différer suivant son mode d'administration et les conséquences ne seront donc pas les mêmes.

Ces informations sont un prélude à toute recherche.

2- *Études de tératologie animale.*

Micromedex est une source très utilisée au centre IMAGe pour avoir un résumé de ces études animales (22). Bien qu'il soit difficile de toujours mettre en relation les études animales et humaines, celles-ci peuvent toutefois orienter. Elles s'avéreront utiles si aucune donnée humaine n'existe sur un médicament car elles peuvent révéler le caractère tératogène potentiel d'un médicament. Nous devons toutefois rappeler que certaines molécules tératogènes ne le sont pas chez les humains, et le contraire existe aussi.

3- *Recensement des cas d'expositions connus.*

Malgré l'absence d'études cliniques chez les femmes enceintes pour des raisons éthiques, certains outils restent néanmoins à notre disposition :

- Les cas rapportés
- Les études cas-témoins
- Les études de cohorte
- Les études épidémiologiques (*le Registre suédois des naissances* est un registre de surveillance des naissances national qui est très souvent repris pour les études épidémiologiques et dont nous utilisions souvent les données au Centre).

Nous avons déjà pu détailler ces études dans la première partie de ce document. À côté de ces études que nous pouvons retrouver de façon isolée dans les moteurs de recherche habituels pour les données scientifiques type Pubmed et Google

scholar, certains auteurs ont fait la revue de ces études par médicament dans des ouvrages qui s'avèrent très utiles dans la pratique quotidienne des centres de tératologie. En effet, ils permettent directement de retrouver les études clés permettant de résumer par la suite les données d'un médicament. Parmi ces ouvrages, nous pouvons retrouver par exemple le *Drugs In Pregnancy And Lactation: A Reference Guide To Fetal And Neonatal Risk* écrit par Gérald G. Briggs (membre du comité de recherche OTIS), référence dans le domaine de la tératologie (23).

Néanmoins certaines données ne sont pas à jour suivant la date de l'édition et il reste indispensable d'étoffer ses données par une recherche personnelle des publications récentes sur le sujet voulu.

Le recensement de ces études permettra d'évaluer le nombre d'exposition connu à ce médicament durant la grossesse et de voir si sur toutes ces expositions un nombre plus important d'anomalies ou d'évènements indésirables se sont produits toujours en comparaison au risque de base. Ces données seront à mettre en relation à la dose d'exposition, la durée d'exposition et la période d'exposition.

4- *Synthèse et transmission de l'information.*

Après avoir fait une synthèse pertinente des données recensées, il faut maintenant les retranscrire au professionnel de santé. C'est seulement lui qui prendra alors la décision pour sa patiente. Cette retranscription doit faire état de chiffre précis de femmes exposées, de nombre augmenté ou pas des différents évènements par rapport aux risques de bases.

Si l'exposition est rétrospective, cette synthèse doit s'accompagner d'une conclusion sur le risque engendré par cette exposition. À savoir, si un médicament a été montré comme augmentant le risque d'anomalies congénitales et que la femme l'a pris lors de la période critique, l'augmentation du risque doit être communiqué à l'appelant. C'est le cas par exemple de la paroxétine qui, prise au premier trimestre de la grossesse et plus précisément entre la 5ème et la 10ème semaine gestationnelle augmenterait le risque d'anomalie cardiaque de 1% supplémentaire par rapport au risque de base de 2%. Dans ce cas, un examen échographique détaillé dans un centre spécialisé peut être recommandé pour évaluer l'impact éventuel de la prise (24).

Si, par contre, l'exposition n'a pas eu lieu, seules des données recueillies seront retranscrites à l'appelant et lui seul devra prendre la décision de prescrire ou non le médicament en fonction.

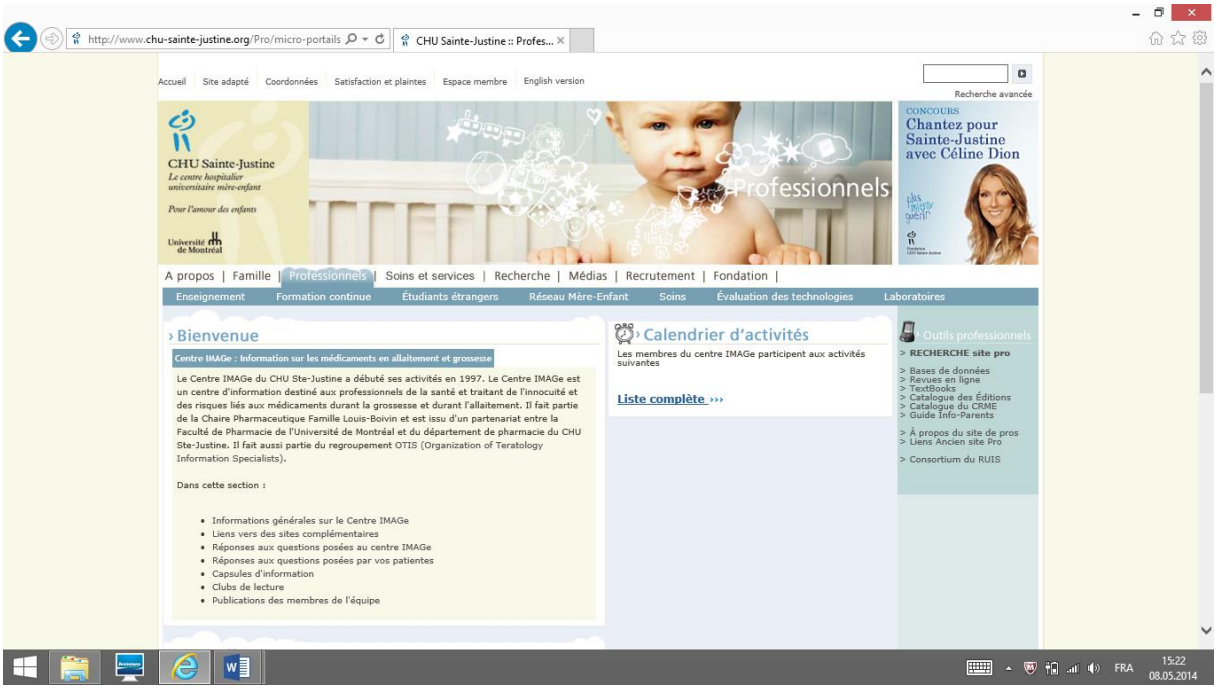
Les recherches effectuées demandent un esprit critique fin permettant une analyse concrète sur ce qu'apporte un article sur l'état actuel de connaissances des médicaments. Certaines études peuvent s'avérer biaisées par d'autres facteurs qui n'ont pas été pris en compte. Ainsi, la lecture d'un article s'apprend et il faut de plus savoir lire et interpréter les statistiques.

Le but du centre IMAGe est d'informer sur l'état actuel des connaissances mais pas de prendre une décision.

2.1.2.3 Tenue du site du centre IMAGe

Le site du centre IMAGe (https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Centre-IMAGe) est un site qui lui est dédié et qui permet à l'équipe de faire part de ses activités. Nous y retrouvons une description du centre avec son histoire, un détail de son équipe, un détail des évènements auquel il est associé et les publications de ses membres.

Figure 7 : Page d'accueil du site web du centre IMAGe extrait du site



Diverses activités du centre sont retranscrites sur ce site comme par exemple les suivantes :

- ***Des capsules d'informations***

Ces capsules reprennent des questions posées fréquemment au centre, le plus souvent sur un sujet d'actualité. Ces capsules se veulent informatives et d'actualité. Les pharmaciennes vont en choisir le sujet face à des questions récurrentes posées au centre. Par exemple sur le Tamiflu pour la grippe en période d'épidémie. Mais aussi des sujets que nous pouvons décrire comme étant plus atypiques comme les produits de blanchiment des dents. En octobre 2012, face aux questions croissantes sur ce type de produit, nous avons entrepris de rédiger une capsule d'information à ce sujet. Cela permet de « désengorger » la ligne téléphonique en dirigeant directement l'appelant sur la capsule. Pour la rédaction de ces capsules, la recherche effectuée est la même que lors d'un appel.

Ainsi, si nous prenons la capsule d'information sur le blanchiment, nous avons procédé de la manière suivante (25) :

- Une description détaillée de ces produits de blanchiment des dents, produits en vente libre contenant du peroxyde de carbamide.
- Une description du métabolisme du peroxyde de carbamide une fois dans l'organisme : transformation en urée et peroxyde d'hydrogène, lui-même transformé en eau et oxygène sous l'effet d'enzyme salivaire.
- Les données animales du peroxyde d'hydrogène et de l'urée : peu nombreuses et avec des voies d'administration différentes.
- Données humaines inexistantes.

Suite à ces informations, nous avons établi la conclusion que ces produits ne semblent pas néfastes lors d'une utilisation durant la grossesse mais cela plus en raison du métabolisme du produit qui suggère un passage systémique très faible voire inexistant. Néanmoins, face à l'absence de données humaines et en regardant la balance bénéfice/risque de ce type de produit durant la grossesse, nous ne pouvions recommander leur utilisation.

C’est donc ce type de capsule qui était rédigé. Nous pouvons citer comme dernier exemple, une capsule sur l’utilisation de la dompéridone durant l’allaitement. Cette capsule a fait suite à l’avis de Santé Canada sur les risques nouvellement connus liés à son utilisation (26). Mais nous reviendrons bien plus en détail sur ce point dans la dernière partie de ce document.

- ***Des clubs de lecture***

Ce sont des articles choisis par les pharmaciennes du centre, le plus souvent un article récent ou qui resurgit sur un médicament suite à de nouvelles connaissances. Chaque mois en moyenne, une des pharmaciennes reprend l’article et le critique devant ses collègues afin d’en faire ressortir les points forts, mais aussi les points faibles. A la fin de la critique, l’ensemble de l’équipe s’accorde pour donner une note à l’article sur trois points :

- Appréciation globale de l’article
- Implication dans la pratique clinique

Une fois cela établi, un résumé de la séance est mis en ligne.

- ***Les publications des pharmaciennes du centre mais aussi les congrès auxquels elles assistent ou participent activement***

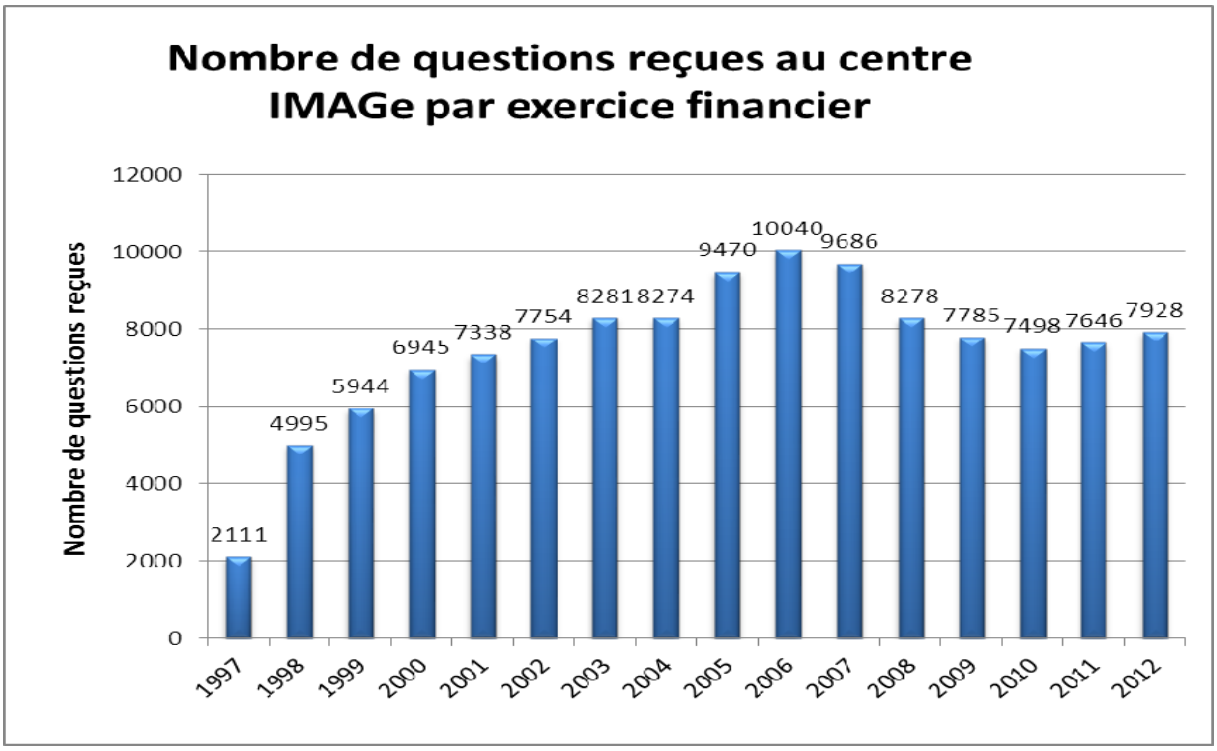
Si nous regardons l’ensemble des publications du Centre IMAGe, celles-ci sont nombreuses à la fois dans le domaine de la grossesse mais aussi dans le domaine de l’allaitement.

2.1.3 Le Centre IMAGe en chiffres

Les statistiques nous ont été fournies par les pharmaciennes du centre et illustrent de façon parlante l’activité du centre IMAGe et son évolution depuis sa création.

Dans un premier temps, nous pouvons nous intéresser au nombre d’appels reçus par ce centre par année, ce qui nous donne le graphique suivant :

Figure 8 : Profil du nombre total de demandes d'information reçues au Centre IMAGe, par exercice financier d'après le rapport annuel du centre IMAGe (2012-2013) (27)

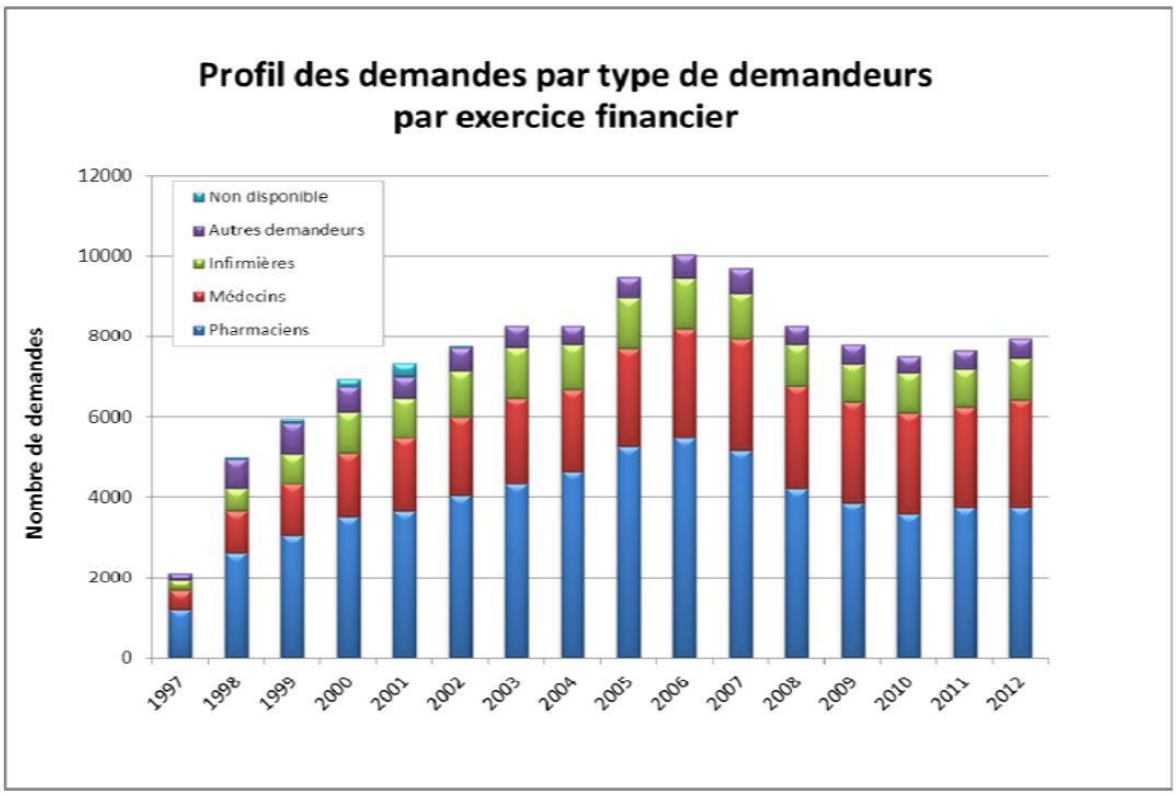


Nous pouvons au travers de ce graphique constater une augmentation progressive et constante de son activité depuis sa création et ce jusqu'en 2006. Après 2006, la diminution de son activité peut s'expliquer par la sortie de leur première édition du livre : Grossesse allaitement : Guide thérapeutique. Cet ouvrage rassemble un grand nombre de recherches effectuées au centre IMAGe et de nombreux professionnels de santé au Québec se sont procuré ce livre. Ce qui peut expliquer la baisse relative des demandes d'informations.

Le but du centre IMAGe est d'être continuellement à jour dans ces recherches et il est donc primordial de recontacter le Centre au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la date de sortie du livre afin d'actualiser les données disponibles. On peut d'ores et déjà noter que la nouvelle édition est sortie en 2013.

Maintenant, intéressons-nous aux demandeurs. *Qui appelle le centre ? Comme nous l'avons dit précédemment, ce sont les professionnels de santé, mais lesquels ?* Le graphique ci-dessous permet de répondre à ces diverses interrogations.

Figure 9 : Profil des demandes par type de demandeurs au Centre IMAGe d'après le rapport annuel du centre IMAGe (2012-2013) (27)



Ce graphique traduit une proportion stable des divers demandeurs au centre IMAGe depuis sa création. Si on prend les chiffres 2012, cela porte à 47% de pharmaciens, 34% de médecins et 13% d'infirmières. A côté de ces trois catégories majoritaires, d'autres professions peuvent se retrouver et de façon tout à fait exceptionnelle des appels directs de patientes.

2.2 Centre STIS

2.2.1 Présentation

Le Centre STIS ou Swiss Teratogen Information Service est un centre dédié lui aussi à l'information des professionnels de santé sur les médicaments durant la grossesse et l'allaitement. Mais, il va aussi traiter les expositions professionnelles à savoir exposition à des agents chimiques par exemple. Ce centre est basé en Suisse et plus précisément au **Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, le CHUV de**

Lausanne. Ses locaux ne sont pas situés dans le service de Pharmacie mais dans celui de Pharmacologie Clinique.

En Suisse, la Pharmacologie Clinique est une profession exercée majoritairement par les médecins*. La Pharmacologie Clinique a été définie par l'OMS comme la science qui va étudier l'ensemble du devenir d'un médicament chez l'Homme et l'impact général des médicaments dans la population* (28). Bien qu'existant depuis les années 1950, c'est en 1970 que l'OMS a rédigé un rapport permettant de reprendre l'ensemble des tâches attribuées aux services de Pharmacologie Clinique (28). Ce rapport rappelle dans une première partie les fonctions attribuées aux pharmacologues cliniciens avec parmi elles :

- *Fonction d'amélioration des soins* en participant à l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse des patients.

- *Fonction de recherche* appliquée aux médicaments avec les études pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les essais cliniques sur l'efficacité des médicaments.

- *Fonction d'enseignement.*

- *Fonction de service :* la Pharmacologie se doit de par les fonctions vues précédemment de rendre service aux structures de santé, aux firmes qui commercialisent les médicaments, aux autorités de santé. Il en découlera donc un service au grand public qui verra une amélioration dans sa prise en charge de la santé.

À côté des fonctions qui lui sont attribuées, ce rapport reprend l'organisation que nous attendons d'un tel service et la formation nécessaire pour être apte à exercer comme Pharmacologue clinicien. C'est donc véritablement une discipline complexe et riche car elle englobe de nombreux domaines qui sont la pharmacodynamie, la pharmacocinétique, la pharmacodépendance, la pharmaco-économie, la pharmaco-épidémiologie, la pharmacogénétique, la pharmacologie sociale mais aussi l'étude des essais cliniques liés aux médicaments. Et, pour finir et revenir à ce qui nous intéresse ici, elle englobe la **pharmacovigilance**.

Le premier centre de Pharmacologie Suisse fut créé à Lausanne en 1964 (29). Son activité est large et comprend à la fois une activité clinique, une activité d'enseignement et une activité de recherche comme décrit dans le rapport de l'OMS cité précédemment. C'est au sein de ce Centre, que nous retrouverons une activité de Pharmacovigilance et plus précisément de tératovigilance par l'intermédiaire du centre STIS, Centre créé en 1996 et financé par le CHUV, Swissmedic et la fondation STIS (30). Comme nous l'avons vu tout au long de ce document, son activité consiste donc à informer les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmier/es…) sur les données connues ou non sur les médicaments sur la grossesse et l'allaitement. Son activité de Pharmacovigilance s'exerce par un suivi des expositions qui lui sont rapportées et que lui-même rapporte à Swissmedic. Swissmedic est l'institut Suisse des produits thérapeutiques. Ses fonctions sont variées et orientées sur les médicaments avec :

- *Fonction d'information sur les médicaments* par diffusion des Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) à destination des professionnels et patients.

- *Fonction d'autorité* car c'est lui qui délivre les autorisations de mise sur le marché Suisse d'un médicament. Il définit donc les aspects réglementaires exigés pour ce faire.

- *Fonction de gestion des dispositifs médicaux.*

- *Fonction de surveillance avec un rôle de Pharmacovigilance*. Il fera remonter aux firmes et au public les informations importantes de pharmacovigilance et c'est lui qui si cela s'avère nécessaire retirera une autorisation de mise sur le marché (31).

C'est ici son rôle de pharmacovigilance qui nous intéresse et cet institut va, pour ce faire, assurer des collaborations étroites avec les divers centres hospitaliers du pays qui lui feront ainsi remonter les informations de pharmacovigilance. C'est dans ce cadre qu'une relation est établie entre Swissmedic et le STIS dont nous verrons les détails un peu plus loin.

Pour en revenir au STIS, son équipe comprend une pharmacienne, deux médecins et une secrétaire. D'autres médecins et pharmaciens de l'équipe de

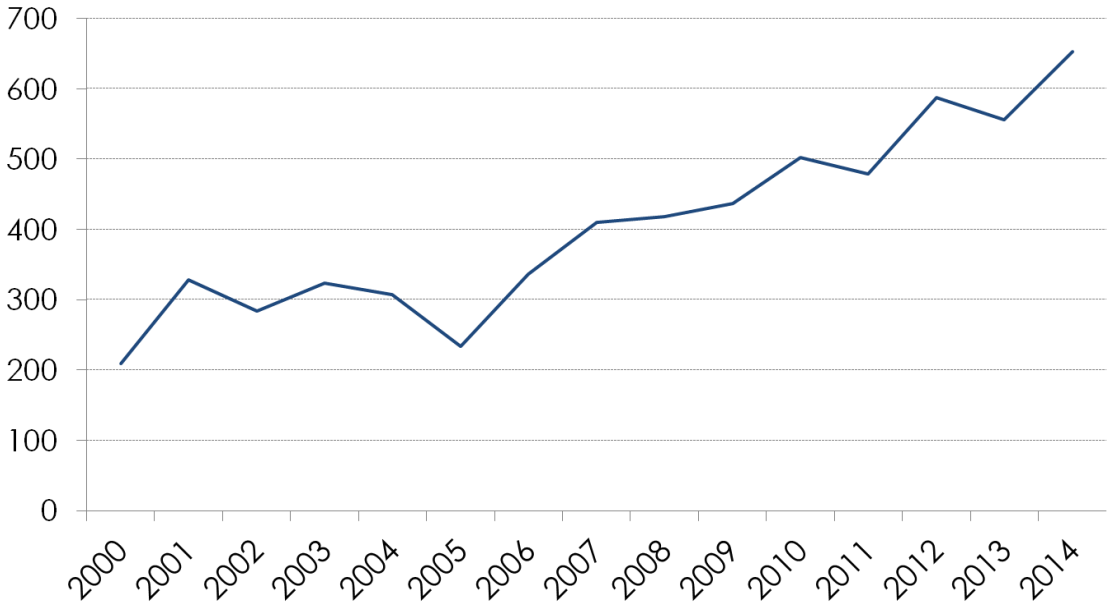
Pharmacologie clinique vont, à côté de leurs activités diverses au sein de la division, assurer aussi des permanences pour le STIS.

2.2.2 Activité

2.2.2.1 Activité clinique

L'activité du STIS va elle aussi découler d'une plateforme téléphonique sur laquelle les professionnels de santé pourront poser leur question. Si nous regardons le nombre d'appels depuis l'ouverture du STIS, cela se traduit par le graphique suivant :

Figure 10 : Graphique du nombre d'appels traités par le Centre STIS depuis 2000 d'après Winterfeld U. (2014) (32)



Nous pouvons constater une baisse des appels traités en 2005 liée à des problèmes de financement qui par la suite se sont résolus avec l'apport d'un soutien financier au niveau cantonal (32).

Une personne par jour assure une permanence en répondant aux appels de 9h à 17h sans interruption. Tout comme le centre IMAGe, un logiciel est à disposition pour recueillir les informations :

- Nom et coordonnées de l'appelant ;

- Nom de la patiente concernée ;
- Données sur la patiente : âge, stade de la grossesse ou de l'allaitement, comorbidités, antécédents gynécologiques ;
- Données relatives aux pathologies et médications : pathologie principale, liste exhaustive des médicaments, consommations d'alcool et de tabac ;
- Données relatives à l'enfant si allaitement ou si le bébé est déjà né.

La recherche va s'effectuer de la même façon que vu dans le chapitre précédent avec des sources identiques. Nous allons donc établir les caractéristiques du médicament puis recueillir les données animales et les données humaines durant la grossesse pour ensuite en faire une synthèse. Il faut noter qu'ici, les données analysées vont être retranscrites par écrit pour être envoyées à la personne qui a posé la question. Un soin particulier est apporté à l'écriture du rapport qui demande de se familiariser avec l'écriture scientifique en tératovigilance. Une question traitée demande alors un temps supplémentaire de rédaction contrairement à une réponse orale qui pourrait être donnée. Les lettres transmises vont être présentées de la façon suivante :

- Un paragraphe résumé du contexte qui va comprendre l'âge de la patiente et le problème la concernant. Par exemple, patiente épileptique qui à un traitement de fond qui lui convient bien et le médecin veut vérifier si ce traitement peut être poursuivi au cours de sa grossesse qui vient d'être découverte.

- Un paragraphe qui reprend les données sur le ou les médicaments concernés. Chaque médicament est passé « au crible » avec un détail précis du nombre d'exposition et de ce qu'il est ressorti de ces expositions (risque augmenté ou non du risque de base d'anomalies congénitales). En cas d'allaitement, ces données reprendront les études qui ont été faites sur le médicament au cours de l'allaitement : concentration retrouvée dans le lait maternel, dose maternelle ajustée au poids.

- Un paragraphe de conclusion qui apportera une aide globale au prescripteur. Ce paragraphe pourra guider ouvertement le prescripteur si les données sur le médicament sont étoffées (exemple de l'oméprazole au cours de la grossesse,

c'est un des Inhibiteurs de la Pompe à Proton le mieux référencé et pour lequel nous sommes rassurés lors de son utilisation durant la grossesse) (33). Mais, il pourra juste être informatif et ce sera par la suite au prescripteur de décider (exemple du Cymbalta® = duloxétine dont les données sont moins nombreuses et c'est au prescripteur d'évaluer la balance bénéfice/risque chez sa patiente face à l'importance de son trouble dépressif qui peut lui-même avoir des conséquences sur une grossesse) *(24).*

Une fois rédigée au niveau informatique dans le logiciel de récolte de données, celui-ci génère automatiquement une lettre dont la mise en page est prédéfinie, lettre qui par la suite est transmise par lettre et courrier à l'appelant.

Bien que l'appelant soit un professionnel de santé, il se peut que certaines patientes soient amenées à consulter pour elles-mêmes (patientes qui se sont procuré le numéro, professionnelles qui appelle pour elles-mêmes…). Dans ce cas, la réponse est tout de même traitée mais les réponses données sont seulement orales et les personnes sont orientées vers leur médecin traitant à qui nous transmettrons un rapport écrit de cet appel. Nous pouvons ajouter ici que la Suisse est un pays complexe car il comporte trois langues officielles, l'allemand, le français et l'italien. L'équipe doit-être constituée de personnes capables de s'exprimer au minimum en français et allemand ou en anglais dans le cas contraire. En effet, les appels traités proviennent de toute la Suisse et il est nécessaire de pouvoir se comprendre.

À côté du traitement des appels, une autre activité clinique est rattachée au STIS. Tout comme les pharmaciennes du centre IMAGe, une pharmacienne va exercer une activité clinique dans le service de gynécologie-obstétrique ce qui demande des connaissances pointues dans ce domaine. Mais aussi une aisance relationnelle permettant d'établir une relation de confiance avec les professionnels de santé du service et d'y avoir ainsi un poids dans l'amélioration de l'usage des médicaments.

2.2.2.2 Activité de tératovigilance

Son activité de tératovigilance va s'exercer par un suivi des issues de grossesse qui lui sont rapportées mais aussi celui des expositions en cours d'allaitement.

Comme nous avons pu le voir précédemment, la réponse est adressée à l'appelant sous forme d'un courrier. Ce courrier va être accompagné d'un questionnaire qui sera à remplir et renvoyer au centre STIS après l'accouchement ou quelques mois après l'allaitement. Afin de s'assurer du suivi des réponses, un fichier est établi pour chaque appel sur lequel figure la date approximative à laquelle nous nous attendons à un retour du questionnaire. Ce suivi est assuré par la secrétaire qui va effectuer les rappels auprès des professionnels et comptabiliser les retours. Cela permet d'éviter les oublis et d'aller au bout de cette activité.

Une fois les questionnaires comptabilisés, un tri est effectué. Ce tri va permettre de mettre de côté les issues de grossesse non problématiques sur des médicaments déjà connus de longues date et qui ne nécessitent donc pas de faire remonter l'information à Swissmedic. Et, il va surtout permettre de sélectionner :

- Les issues de grossesse problématiques : anomalies congénitales, troubles transitoires à la naissance (respiratoires, tachypnée, tremblements…) chez le bébé mais aussi chez la maman.

- Les issues de grossesse non problématiques mais dont la grossesse a fait l'objet d'une exposition à un médicament qui jusqu'à maintenant est très peu connu et sur lequel nous disposons de très peu de données.

Ces deux types d'informations vont par la suite être retranscrits à Swissmedic. Cette retranscription demande une analyse fine du questionnaire mais aussi des informations qui avaient été fournies lors de l'appel. Tout se fait par informatique avec un mot de passe sur une plateforme de Swissmedic. Des formulaires spécifiques avec des questions pointues sont à remplir puis envoyer.

Les données générales de la réponse sont fournies et à côté de cela, les issues chez la maman et chez le bébé sont notées de façon précise. Il nous est aussi demandé de nous prononcer sur la responsabilité du médicament sur les évènements observés (probable, improbable, connues…).

Ces formulaires sont envoyés à Swissmedic permettant de faire remonter ces informations aux firmes qui par la suite modifieront si besoin les RCP des médicaments. Mais elles permettent aussi de générer des alertes de tératovigilance à

faire circuler si nécessaire pour des médicaments jugés dangereux durant la grossesse.

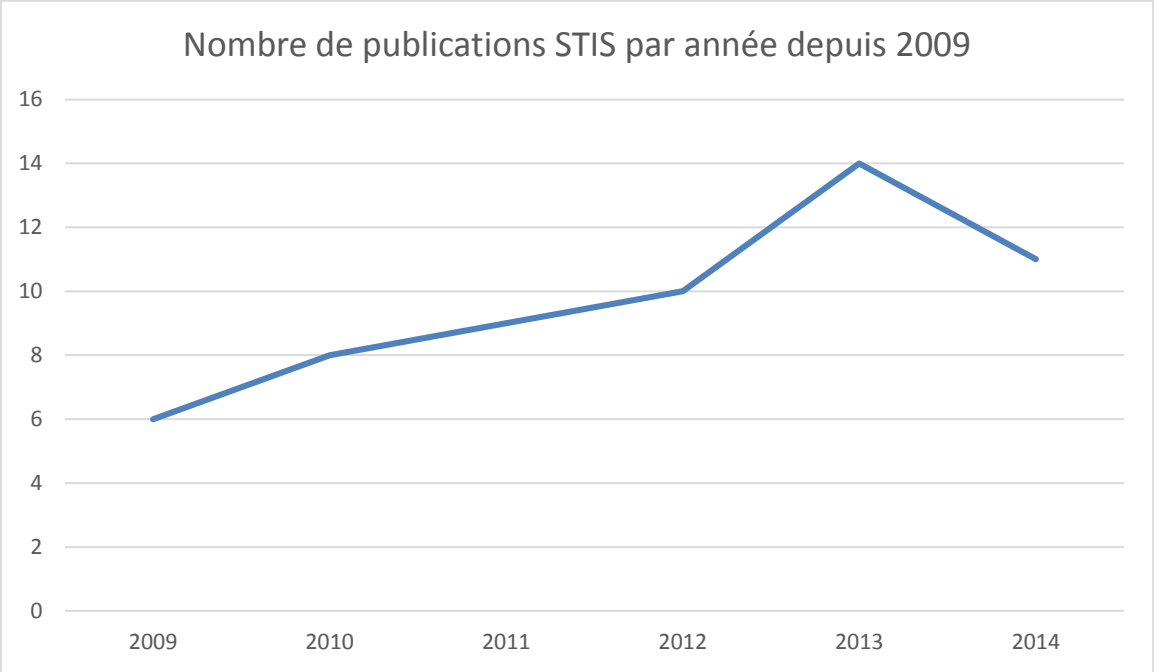
2.2.2.3 Activité de recherche

Le centre STIS fait partie du réseau ENTIS que nous avons présenté dans le premier chapitre de ce document. C'est cette collaboration qui va permettre un partage de données aboutissant à la réalisation d'études.

La Suisse est un petit pays, environ 8 millions d'habitants avec environ 61 000 naissance par années (Statistiques Suisses). Il est par conséquent difficile d'y réaliser des études sur des médicaments peu connus durant la grossesse du fait du faible nombre d'exposition qui rend les données peu exploitables. Mais, l'appartenance au réseau ENTIS va permettre de pallier cette lacune en apportant un partage de données et en élargissant la population concernée permettant ainsi de réaliser des études qui seront par la suite publiées et contribueront à l'élargissement des connaissances dans le domaine de tératovigilance.

Les membres du centre STIS sont actifs dans la recherche et publient chaque année de nouvelles études comme nous pouvons le retrouver sur le graphique suivant :

Figure 11 : Graphique du nombre de publication du STIS depuis 2009



2.2.2.4 Activité d'enseignements

De par leur appartenance à un CHU et de par leur rattachement à la division de Pharmacologie Clinique du CHUV, les collaborateurs du centre STIS ont aussi pour mission d'améliorer les connaissances globales en tératovigilance. Cela comprend également une activité d'enseignement. Cet enseignement pourra être appliqué au sein de la structure mais aussi à l'extérieur (université, écoles…). Cela permet de maintenir et transmettre les connaissances acquises dans ce domaine.

2.3 Centre IMAGe/Centre STIS : comparaison

Au travers de ce deuxième chapitre, nous avons pu rentrer au cœur du fonctionnement de deux centres de tératovigilance éloignés géographiquement, l'un se trouvant au Canada et l'autre en Suisse. Cela nous permet de comparer leur fonctionnement qui sur certains points sont très rapprochés et sur d'autres assez éloignés.

Ces deux centres répondent à la mission de tératovigilance tel que nous l'avons vu en début de ce document. Ils sont investis d'une mission d'information aux professionnels de santé sur les risques liés à l'utilisation des médicaments durant la grossesse et l'allaitement. Cette activité s'exerce, dans les deux centres, par l'intermédiaire d'une plateforme téléphonique exclusivement dédiée aux professionnels de santé qui y trouvent un interlocuteur spécialisé dans ce domaine et dont ses connaissances y sont perpétuellement actualisées. Une rigueur est apportée à chaque question permettant une reproductibilité de la démarche et de la réponse apportée afin de ne pas oublier de points. Ainsi les sources utilisées sont pour les deux les sources reconnues au niveau scientifique dans ce domaine.

Néanmoins dès ce stade, nous pouvons noter des différences dans la façon de transmettre les informations. En effet le centre IMAGe répond uniquement de façon orale tandis que le centre STIS rédige ses réponses sous forme de papier.

Qu'elle soit écrite ou orale, la retranscription des données de tératovigilance répond à une politique de communication interne propre à chaque centre. Mais si le support de réponse n'est pas le même, certains critères se retrouvent :

- Description du ou des médicaments en question
- Données animales
- Données humaines
- Conclusion rendue fait toujours une comparaison par rapport au risque de base.

L'autre point de différence probablement lié à l'environnement professionnel du centre réside dans la formation des professionnels qui exercent leur activité au sein des centres. En effet si pour l'un (IMAGe), l'activité est totalement prise en charge par des pharmaciens, pour l'autre (STIS), c'est une mission investie aussi par des médecins et dont le centre fait partie d'un département à majorité médicale. Cette différence va se traduire par des conclusions différentes apportées dans les réponses. Ainsi le centre IMAGe se veut très informatif sur les données et laissera le choix au prescripteur sur la conduite à tenir. Tandis qu'au centre STIS, les réponses données pourront dans certains cas être plus axées sur des recommandations de conduite.

Comme nous l'avons déjà dit, ces centres répondent exclusivement aux professionnels de santé à savoir, médecins généralistes, gynécologues-obstétriciens,

pharmaciens, infirmières de petite enfance. Ce sont donc des centres qui n'ont pas pour vocation première de répondre aux patientes.

De ce fait, ils ont un rôle d'information et de conseil mais ils n'ont pas un rôle décisionnel. En effet, n'ayant dans la plupart des cas pas connaissance du dossier complet de la patiente, ils ne peuvent se prononcer sur la prise ou non du médicament chez la femme. Ils vont exposer des renseignements factuels dont les professionnels se serviront pour prendre leur décision.

Si à ce niveau-là, les différences sont minimes, la grande différence réside dans le suivi et la constitution de bases de données. Le Centre IMAGe ne suit pas les issues de grossesse ou les suites d'allaitement. Il se veut juste informatif sur le moment donné. Pour le STIS, il en est autrement. Son activité s'inscrit pleinement dans la tératovigilance par un suivi strict des issues de grossesse et par une relation étroite avec les autorités Suisses.

Nous pouvons tout de même noter qu'à travers l'activité clinique des pharmaciennes au sein des services du CHU Sainte Justine, ce travail de suivi est sous-jacent. Il s'agit d'un Hôpital mère-enfant qui constitue donc un réseau important au Québec des cas d'exposition à des médicaments durant la grossesse. Elles vont donc pouvoir réaliser des études au sein des populations qui s'y trouvent. Nous y avons par exemple débuté une étude rétrospective sur les expositions en fin de grossesse aux antipsychotiques de nouvelle génération et les effets néonataux. Pour ce faire, nous avons utilisé les archives de l'hôpital afin de constituer un groupe exposé et un groupe non exposé pour en faire une comparaison et établir s'il y a eu oui ou non augmentation des effets néonataux chez les nouveau-nés. Nous avons donc passé au crible les dossiers des patientes afin de garder les dossiers ne présentant pas de biais dû à la prise d'autres médicaments connus comme susceptibles de donner ce type d'évènements indésirables à la naissance (exemple des antidépresseurs). Ces données ont ensuite été retranscrites sur des fiches type de recueils permettant de noter les informations exhaustives pour la réalisation de l'étude. Et enfin, ces données ont été rassemblées dans un tableau enfin d'en faire par la suite l'analyse statistique. De nombreuses études ont ainsi pu être réalisées par les pharmaciennes du Centre aboutissant tout comme le STIS à une augmentation des données s'accompagnant d'une amélioration des connaissances sur les médicaments au cours de la grossesse et de l'allaitement.

Dans les deux centres, l'aspect enseignement a de l'importance et nous pouvons noter une collaboration entre ces centres. Ainsi chaque année, un module Pharmacie Clinique est enseigné à Lausanne où il arrive que des pharmaciennes du centre IMAGe soit amenées à participer pour le volet Grossesse et Allaitement.

Cela nous ramène à la notion de réseau et aux partages des données et informations entre les différents centres permettant une détection plus rapide et efficace des alertes de tératovigilance. Car ces relations permettront de détecter plus rapidement des situations à risque que lorsqu'un centre travaille de façon isolée.

Rappelons donc pour finir que le Centre IMAGe est lié au réseau OTIS de par sa localisation Nord-américaine tandis que le centre STIS est lié au réseau ENTIS de par sa localisation européenne. Nous avons ici deux exemples typiques de tératovigilance exercée sur deux continents distincts.

Partie 3 : Exemple pratique d’une activité réalisée au Centre IMAGe : publication d’un article sur la dompéridone suite à l’avis de Santé Canada- Situation actuelle en France

3.1 Place de la dompéridone durant la grossesse et l'allaitement

3.1.1 Dompéridone durant la grossesse

La grossesse est marquée par l'apparition fréquente de nausées et de vomissements. Si ces symptômes sont très fréquents durant les trois premiers mois de grossesse, ils tendent chez la plupart des femmes à s'estomper pour totalement disparaître à partir du 2ème trimestre jusqu'à la fin de la grossesse (33). Néanmoins ce n'est pas le cas chez toutes les femmes et environ 20% des femmes aux Etats-Unis verront leurs nausées et vomissements persister toute la grossesse (33). Si parfois ces symptômes sont légers et n'interagissent pas avec la qualité de vie de la patiente, d'autres fois ils nécessitent une prise en charge adéquate car ne permettent plus à la patiente de mener une vie « normale » en début de grossesse.

La dompéridone est un médicament qui a l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) sous le nom de spécialité Motilium® dans les nausées et les vomissements, il est donc intéressant de s'intéresser à ces données durant la grossesse.
Son mécanisme d'action repose sur un double effet :

- Un effet stimulateur de la motilité gastrique

- Un antagonisme dopaminergique au niveau de la zone chémoréceptrice responsable des vomissements.

Ces deux actions sont des actions périphériques car la zone chémoréceptrice se trouve avant la Barrière Hémato-Encéphalique et la dompéridone ne traverse pas cette barrière. Elle a donc l'avantage de ne pas présenter les effets indésirables centraux connus avec ce type de molécules de la famille des neuroleptiques.

Lorsque l'on regarde les données dont on dispose sur cette molécule au cours de la grossesse, celles-ci sont peu étoffées et peuvent être résumées comme suivant :

- Les études animales montrent un effet tératogène au niveau osseux, oculaire et cardiaque (33).

- Les données humaines sont limitées à une centaine d'expositions au premier trimestre (étude de cohorte prospective) qui ont certes été rassurantes (pas d'augmentation des anomalies par rapport au risque de base) mais insuffisantes pour conclure à son innocuité (34).

Au vu de ces données, la dompéridone n'est pas un médicament de référence pour les nausées et les vomissements durant la grossesse. Si nous regardons les recommandations du CRAT, on lui préfèrera la doxylamine ou le métoclopramide sans oublier que la doxylamine n'a pas en Europe l'AMM dans cette indication, contrairement au Canada et aux Etats-Unis. Néanmoins, les éléments actuels qui sont à notre disposition permettent de rassurer des femmes ayant été exposées en début de grossesse et qui n'avaient pas connaissance de leur état lors de la prise du médicament (35). En cas d'inefficacité de ces deux molécules, c'est l'ondansétron qui trouve sa place dans cette indication.

3.1.2 Dompéridone durant l'allaitement

C'est lors de l'allaitement que l'utilisation de la dompéridone est plus répandu et cela pour deux indications :

- Les nausées et les vomissements
- La stimulation de la production lactée.

En effet, la dompéridone est considérée comme un galactagogue qui va stimuler la production de lait chez les femmes présentant un déficit de production lactée (36). L'efficacité de la dompéridone comme galactagogue reste peu étudiée et principalement chez des mères ayant accouché de façon prématurée (37) (38).

Dans ces études, la dompéridone a été donné aux doses habituelles, à savoir 10 à 20 mg trois fois par jour et a montré des résultats significatifs. Si des doses de 30 mg se sont avérées suffisantes pour stimuler la production lactée, dans la pratique,

des doses parfois bien plus élevées et sur de longues durées sont observées (37). Nous verrons par la suite que ces doses-là peuvent soulever des questions d'innocuité chez la femme. Nous pouvons noter que dans toutes ces études, le nombre de femmes chez qui la dompéridone a été étudiée reste limité (entre une dizaine de femmes à une quarantaine). Son utilisation dans cette indication reste empirique et la dompéridone n'a pas l'AMM dans cette indication.

À côté de ces études d'efficacité, son innocuité pour l'enfant a été étudiée avec analyse de son passage potentiel dans le lait maternel (35) (39). Des échantillons de laits ont été analysés, à savoir que les taux de dompéridone y ont été mesurés et à partir de ces concentrations, les taux de dompéridone ingérés par kilo de poids corporel chez l'enfant ont été extrapolés. Plusieurs échantillons ont été relevés chez 6 femmes qui prenaient une dose totale de 30 mg par jour répartie en trois prises et chez 5 femmes qui prenaient un total de 60 mg par jour répartis en trois prises là aussi. Les concentrations de dompéridone mesurées allaient de 0,28 µg/L à 0,49 µg/L. Ce qui représentait alors moins de 0,1% de la Dose Maternelle Ajustée au poids. On peut donc à partir de ces données conclure que le passage dans le lait maternel de la dompéridone est négligeable et n'expose donc pas l'enfant à un risque. D'autant qu'aucun cas d'effets indésirables n'a été relevé chez les enfants des mères exposées.

Pour conclure sur l'utilisation de la dompéridone en allaitement, nous pouvons regarder la position du CRAT en France. Il se positionne avec une utilisation possible dans les nausées et vomissements. En ce qui concerne son utilisation comme galactagogue, en rappelant que c'est une utilisation hors AMM, ils suggèrent tout de même une utilisation qui semble sécuritaire chez les mères d'enfants prématurés à des doses maximums de 30 mg/j et sur une durée limitée (7 jours). Mais, ils rappellent l'absence de données d'efficacité pour des mères dont les enfants ne sont pas prématurés.

3.2 Situation au Canada : Avis de Santé canada en 2012

Notre expérience professionnelle au Centre IMAGe fut marquée par la diffusion le 7 mars 2012 de l'avis de Santé Canada lié au risque de l'utilisation de la dompéridone (26). Cet avis avait pour but d'informer sur les nouvelles données d'innocuité de la dompéridone à savoir sur ses risques d'anomalies graves du rythme du cœur et sur ses risques de morts subites.

Mais, d'où proviennent ces informations ?

Si nous reprenons la chronologie des événements qui précèdent cet avis, nous pouvons résumer le tout dans le tableau suivant (40) :

Tableau 6 : Chronologie des évènements en lien avec l'association de la dompéridone avec des risques cardiovasculaires

2004	-Première alerte provenant sur la FDA sur le risque d'arythmie et l'utilisation de la dompéridone. -Observé chez des sujets traités à haute dose par voie intraveineuse dans les vomissements chimio induits. -Biais : interactions nombreuses avec d'autres médicaments à risques cardiovasculaires élevés.
2007	-Recensement de 9 cas d'anomalies de la fréquence et du rythme cardiaque (dont notamment allongement du QT et torsades de pointes) chez des sujets traités par dompéridone. -Sur une vingtaine d'années. -Âge : de 2 mois à 74 ans -Biais : méconnaissance des interactions et des comorbidités pour conclure au lien avec la dompéridone
2010	-Étude cas-témoin Hollandaise établit un lien entre risque de mort subite et prise de dompéridone. -Sur 1304 morts subites, 10 patients prenaient de la dompéridone dont 4 à des doses supérieures à 30 mg/j. -Risque d'arythmies graves non évalués car pas présent chez les patients qui prenaient de la dompéridone. -Âge : 72,5 ans -Biais : les premiers symptômes d'évènements cardiaques peuvent être confondus avec des symptômes gastro-intestinaux. Conclusion des auteurs : la dompéridone ne doit pas être initié chez des sujets qui présentent déjà des risques cardio-vasculaires avérés.

2010	-Étude cas-témoin du ministère de la santé Saskatchewan recherche un lien entre risque de mort subite et risque d'arythmie ventriculaire grave de la dompéridone versus IPP (Inhibiteurs de la Pompe à Protons). Différence significative avec un risque plus élevé avec la dompéridone. Différence d'autant plus marquée chez les plus de 60 ans. Âge : 79,4 ans -Biais : absence de connaissances de facteurs confondants à risque cardiovasculaire (tabagisme, désordres électrolytiques, dose, observance…) ; les premiers symptômes d'évènements cardiaques peuvent être confondus avec des symptômes gastro-intestinaux. Pour ce deuxième point, les auteurs écrivent que ce biais est minimisé par la comparaison avec un IPP. -Conclusion : existence d'un risque cardiovasculaire (mort subite et arythmie grave) lié à l'utilisation de la dompéridone.
2012	Avis de santé Canada se base sur les deux études de 2010 pour : -alerter sur un risque de mort subite et d'arythmie grave lorsque la dompéridone est utilisée à des doses supérieures à 30 mg/j et chez des sujets de plus de 60 ans. -la dompéridone doit être utilisée aux doses minimales efficaces -la prudence est de mise lorsqu'il y a préexistence d'un trouble cardiaque (allongement QT, insuffisance cardiaque), d'un désordre électrolytique susceptible d'engendrer un risque cardiaque (potassium et magnésium), interactions avec des médicaments à risques cardiovasculaires connus.

À côté de son impact général, cet avis a été suivi de nombreux appels au Centre IMAGe de la part des spécialistes qui avaient pour habitude de prescrire la dompéridone dans l'insuffisance lactée.

Suite à cela, nous avons décidé d'analyser les données émises par Santé Canada et d'en faire une capsule d'information sur le site du Centre IMAGe mais aussi un article publié dans le Québec Pharmacie. Cela permettait aux professionnels de santé d'avoir tous les éléments en main pour adapter leur pratique à ces nouvelles connaissances. Dans cet article, nous avons donc repris la chronologie des évènements et analysé les publications comme réadapté dans le tableau ci-dessus (tableau 6). La conclusion stipule que la population qui utilise la dompéridone comme galactogogue, n'est pour la plupart, pas une population à risque cardiovasculaire préexistant. En effet, il s'agit la plupart du temps de femmes jeunes et en bonne santé sans comorbidités nombreuses. Or les études vues auparavant s'adressent essentiellement à des groupes de sujets âgés (plus de 70 ans) avec de nombreuses comorbidités et de nombreux traitements concomitants. Il n'est donc pas tout à fait adéquat de comparer ces deux types de population et d'en conclure à un risque

similaire. D'autant que jusqu'à présent, aucun cas d'effets néfaste lié à la dompéridone n'a été signalé chez une femme qui allaite.

Cela nous a conduits à ne pas contre-indiquer son utilisation comme galactagogue aux doses usuelles (10 à 20 mg trois par jour). Néanmoins, une prudence s'impose chez des patientes ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires ou des risques d'interactions médicamenteuses (médicaments qui allongent le QT ou inhibiteurs du cytochrome P450). En effet, il faut rappeler ici que la dompéridone est métabolisée par le cytochrome P450 et qu'une interaction avec des inhibiteurs du cytochrome P450 va augmenter ses concentrations et par là-même sa toxicité.

3.3 Qu'en est-il depuis 2012 ? Situation actuelle au Canada et en France ?

Depuis l'avis de Santé Canada qui se base sur les deux études de 2010 citées précédemment, aucune autre étude n'a mis en évidence les risques cardiovasculaires liés à l'utilisation de la dompéridone.

Nous pouvons néanmoins citer une étude de Mai 2015. Il s'agit en réalité d'une revue graphique rétrospective américaine. Les auteurs ont regardé l'efficacité et l'innocuité de la dompéridone chez les patients d'un seul médecin traités par dompéridone pour des symptômes gastro-intestinaux (41). Pour ce faire, les auteurs ont analysé les ECG (Electrocardiogramme) de départ des patients avant la mise sous dompéridone et les ECG suivants fait à chaque visite. Les patients qui avaient dès le départ un QT long ont été exclus de l'étude et n'ont d'ailleurs pas reçu de dompéridone. Ils ont aussi enregistré les effets cardiovasculaires dont se sont plaints les patients lors des visites après la mise en place du traitement et l'amélioration des symptômes gastro-intestinaux. Il est intéressant de noter que dans cette étude, l'âge moyen des patients était de 40 ans et les extrêmes de 18 à 70 ans. Le groupe total était constitué de 64 patients, 44 femmes et 20 hommes. L'analyse des données s'est faite sur 4 ans (décembre 2009 à décembre 2013). Les doses de dompéridone allaient de 40 mg (10% des patients) à 120 mg (15% des patients) en passant par 80 mg/j (75% des

patients). Aucun évènement cardiovasculaire n'a été noté (allongement QT ou troubles du rythme). Seuls 3 patients recevant des doses élevées de dompéridone ont présenté des troubles du rythme mais non associés à des douleurs de poitrine. À côté de cela, 73% des patients ont vu une amélioration de leurs symptômes gastro-intestinaux. Cette étude confirme que la dompéridone garde sa place dans le traitement des nausées et des vomissements comme nous le verrons par la suite. Mais, elle ne remet pas en cause ses risques cardiovasculaires chez les sujets âgés car ceux-ci étaient absents de l'étude et le nombre de patients est trop faible pour réellement se baser dessus.

En Europe, il faudra attendre mars 2013 pour que l'Agence Européenne du Médicament (EMA) débute l'évaluation du dossier dompéridone et des risques cardiovasculaires associés sous l'impulsion de l'Agence belge du Médicament (42). C'est le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), comité de l'EMA, qui a pris le dossier au niveau européen et qui a rendu son rapport final en mars 2014 au CMDh (Groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance Mutuelle et Décentralisée pour les médicaments à usage humain). Le 14 juillet 2014, l'EMA adopte de nouvelles recommandations officielles devant figurer sur tous les Résumés des Caractéristiques du Produit et les notices des médicaments contenant de la dompéridone. Cette information sera relayée au niveau français par l'ANSM qui se chargera d'informer sur ces nouvelles recommandations en adressant une lettre à tous les professionnels de santé (43) (Annexe 1). Ces nouvelles recommandations concernent :

- Un changement des doses : la dose maximale est désormais de 30 mg/j (10 mg trois fois par jour) chez les adultes et de 0,75 mg/kg (0,25 mg trois fois par jour) chez les enfants.
- Des nouvelles contre-indications : Insuffisance hépatique modérée et sévère ; interactions avec des médicaments qui allongent le QT ; interactions avec les inhibiteurs du CYP450 ; troubles cardiaques préexistants (ex. : Insuffisance cardiaque).

Ces nouvelles recommandations se sont basées, tout comme l'avis de Santé Canada, sur les deux études de 2010 relatant les risques cardiovasculaires liés à la

prise de dompéridone particulièrement à des doses élevées et chez des sujets âgés (plus de 60 ans). Néanmoins, l'EMA reconnaît le bénéfice apporté par la dompéridone dans les troubles gastro-intestinaux. Et, pour finir, la durée de traitement doit se faire sur une durée limitée avec un maximum d'une semaine et à la dose minimale efficace (43).

Discussion

Depuis le scandale de la Thalidomide et malgré l'émergence des centres de tératovigilance, les nouvelles molécules tératogènes ont continué de faire des victimes. Ainsi, l'acide valproïque a eu le temps de faire des victimes avant d'être détecté comme agent tératogène dangereux et responsable dans 9 à 15% des cas d'un syndrome polymalformatif (8).

Comme nous en avons discuté dans ce document, un centre de tératologie isolé ne peut lui-même conduire à la détection d'un agent tératogène. En effet, pour ce faire, il faut disposer d'un nombre plus important d'expositions pour véritablement établir un lien entre une malformation et une molécule. Ainsi, comme nous l'avons déjà cité, c'est par l'intermédiaire de l'un des registres de malformations congénitales français, le registre Centre Ouest que l'information d'un possible lien entre l'acide valproïque et l'apparition d'un *spina bifida* a été établi. Les liens entre ces centres régionaux et l'Institut de Veille Sanitaire ont permis de faire remonter l'information de façon rapide avant que d'autres victimes ne soient recensées. Ces réseaux sont donc nécessaires et permettent une large diffusion des informations, plus rapidement. L'institut de Veille sanitaire est lui-même relié au registre Eurocat, relié lui à l'OMS. La diffusion de l'information se fait donc graduellement et par étape suivant le point de départ de l'alerte.

Mais, il faut noter que les médicaments sont responsables de « seulement » 1% de tous les cas d'anomalies congénitales (44). Si cela représente un faible nombre, il reste néanmoins important comparé au nombre total de grossesses mais il reste surtout un élément que nous pouvons contrôler et ce, contrairement à des causes génétiques qui sont là beaucoup plus difficiles à maîtriser. C'est pourquoi, il est pertinent de s'intéresser aux registres de surveillance qui ont, eux, des activités supplémentaires en comparaison aux centres que nous avons décrits dans ce document. En effet, ils ne s'intéressent pas seulement aux causes médicamenteuses des anomalies congénitales comme nous l'avons fait ici, mais ils s'intéressent aussi aux causes génétiques et environnementales.

Si nous regardons l'un de ces registres depuis 1981 et prenons par exemple le registre des malformations de Paris. Celui-ci enregistre depuis 1981 les cas

d’anomalies congénitales survenues dans la région de Paris. Le nombre de naissances enregistrées est de 932 830 sur lesquelles 30 510 enfants sont nés avec des anomalies congénitales. Ce qui représentait 3,3% des enfants (45).

L’une des études du registre de Paris consiste à enregistrer les cardiopathies congénitales et observer l’impact du diagnostic prénatal sur la mortalité liée à ces pathologies. Une réduction de la mortalité a été observée, liée à une amélioration des diagnostics et techniques prénataux. Leur activité et donc ici bien plus large que celle d’un centre de tératologie comme le centre IMAGe ou STIS que nous avons décrits et présente un lien direct avec l’activité clinique dans le domaine des malformations congénitales et dans l’amélioration et l’impact des nouvelles techniques de soin sur l’évolution de la prise en charge des enfants qui naissent avec des anomalies congénitales (45).

Conclusion

Au travers de ce document, nous avons pu découvrir les détails du fonctionnement d'une activité de tératovigilance. Nous nous sommes intéressés au moyen que mettent en œuvre les centres pour répondre aux professionnels de santé et ainsi les aider dans leur pratique quotidienne de conseils aux femmes enceintes et qui allaitent. Pour ce faire, nous avons regardé le cheminement depuis la question posée jusqu'à la réponse donnée. Nous avons pu voir les éléments importants à prendre en compte lorsqu'une question est posée pour, ensuite, donner une réponse adéquate et personnalisée. Il existe donc des éléments clés à connaître et à recueillir. Puis, le traitement des questions pour les deux centres que nous avons vu se fait à peu près de la même façon. À savoir, que les professionnels qui y travaillent s'intéressent dans un premier temps au médicament en question, sa pharmacodynamie et sa pharmacocinétique. Puis, ils s'intéressent aux études et données qui existent sur ce médicament chez la femme enceinte ou qui allaite (études animales et humaines).

Une fois l'information synthétisée, la transmission de cette dernière répond à des règles de communication instaurées au sein de chaque centre et nécessitant un savoir de base et mis à jour dans le domaine de la tératovigilance.

Ces informations ont pour but de guider le professionnel de santé, le gynécologue par exemple, qui dans sa pratique quotidienne n'a pas le temps de se pencher en détail sur toutes les études d'un médicament chez la femme enceinte et qui va donc se « reposer » sur le savoir-faire de ces centres qui acquièrent au fil du temps une notoriété au travers de ces diverses activités, informations, enseignements et recherche. Le regroupement de ces centres leur donne un poids supplémentaire. Il prouve leur compétence et leur ouverture pour améliorer les connaissances dans un domaine dont le seul but est de diminuer les accidents liés à la prise de médicament durant la grossesse et l'allaitement et donc éviter un nouveau scandale de la thalidomide.

Ainsi, par exemple, en 2012, lorsque Santé Canada publie une alerte liée aux risques cardiovasculaires lors de l'utilisation de la dompéridone, il s'ensuit une réaction immédiate du centre IMAGe, qui se veut un centre dont l'activité évolue avec l'actualité.

Il a analysé ces données et évalué l'impact sur la pratique quotidienne des professionnels de santé en contact avec les femmes qui allaitent.

Au Canada, l'allaitement est particulièrement mis en avant et c'est pourquoi le recours à des médicaments est chose courante. L'analyse des données a retenu une utilisation qui reste sécuritaire chez des jeunes femmes en bonne santé. Bien que les risques cardiaques et interactions médicamenteuses de ce médicament doivent être gardés en tête par tous lors de son utilisation (37).

Si nous faisons un parallèle en France où l'ANSM publie les nouvelles recommandations d'utilisation de la dompéridone en cette année 2015, les conséquences en allaitement en sont tout autrement qu'au Canada. En effet, sur son site, le CRAT est beaucoup plus restrictif quant à son utilisation et préfère rappeler les risques du médicament et l'absence de données probantes chez les femmes d'enfants non prématurés. Il va donc plutôt à l'encontre de son utilisation (8).

Pour finir, nous pouvons nous intéresser au fait que cet octobre 2015, les nouvelles recommandations de la dompéridone ont été publiées en Suisse (46) (Annexe 2). Il serait maintenant intéressant de voir les analyses et résultats d'analyse des professionnels suisses de tératologie suite à ces nouvelles recommandations. Suivent-elles plutôt le CRAT ou plutôt le centre IMAGe ?

Annexes

Annexe 1

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

INFORMATIONS SÉCURITÉ PATIENTS

Lettre aux professionnels de santé

Septembre 2014

Médicaments contenant de la dompéridone : Nouvelles recommandations visant à minimiser les risques cardiaques.

Information destinée aux médecins généralistes, gastro-entérologues, pédiatres, pharmaciens d'officine et hospitaliers.

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque des médicaments contenant de la dompéridone, nous souhaitons vous informer des nouvelles recommandations d'utilisation de ces spécialités visant à minimiser les risques cardiaques.

Résumé

- **Le rapport bénéfice-risque de la dompéridone pour le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements reste positif chez les adultes, les adolescents et les enfants.**
- **Cette réévaluation confirme une légère augmentation du risque d'effets indésirables cardiaques graves liés à l'utilisation de la dompéridone. Ce risque a particulièrement été observé chez les patients âgés de plus de 60 ans, chez les patients traités par une dose quotidienne de plus de 30 mg, ou en cas de prise concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QT ou d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4.**
- **La dompéridone doit être utilisée à la dose efficace la plus faible, pour une période la plus courte possible. La durée maximale du traitement ne doit généralement pas dépasser une semaine.**
- **Les nouvelles posologies recommandées sont les suivantes :**
  - **Pour les adultes et adolescents à partir de 12 ans et de 35 kg :**
    10 mg jusqu'à 3 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 30 mg.
  - **Pour les nouveau-nés, nourrissons, enfants (moins de 12 ans) et adolescents de moins de 35 kg :**
    0,25 mg/kg jusqu'à 3 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 0,75 mg/kg.
- **Les médicaments qui contiennent de la dompéridone sont désormais contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, en cas d'affections qui allongent ou qui pourraient affecter la conduction cardiaque, en cas d'affections cardiaques sous-jacentes telles qu'une insuffisance cardiaque congestive, ainsi qu'en cas de prise concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QT ou d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4.**
- **Les spécialités contenant 20 mg de dompéridone seront retirées du marché le 10 septembre 2014.**

Informations complémentaires

Les médicaments contenant de la dompéridone sont autorisés au niveau national dans plusieurs états-membres de l'Union Européenne (UE) depuis les années 1970 et commercialisés sous différents noms de marque en France (voir liste au verso).
Les risques cardiaques des médicaments contenant de la dompéridone sont sous surveillance depuis plusieurs années, au niveau national et européen. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice des produits contenant de la dompéridone ont été modifiés ces dernières années afin de refléter le risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire grave.

De nouveaux cas d'effets indésirables graves cardiaques associés à l'utilisation de la dompéridone ont conduit l'Agence Belge du Médicament à déclencher une réévaluation européenne des risques cardiaques par rapport aux bénéfices afin de déterminer si les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la dompéridone devaient être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées au sein de l'UE.
Cette réévaluation a confirmé le risque d'effets indésirables cardiaques graves liés à l'utilisation de la dompéridone, notamment un allongement de l'intervalle QT, des torsades de pointes, une arythmie ventriculaire grave voire une mort subite. Un risque accru a été observé chez les patients âgés de plus de 60 ans, chez ceux traités par une dose quotidienne de plus de 30 mg, ou en cas de prise concomitante d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT ou d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4.

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

Au vu des données disponibles, l'efficacité de la dompéridone est confirmée dans l'indication « soulagement des symptômes de type nausées et vomissements », et dans cette indication uniquement.

Ainsi, le rapport bénéfice-risque de la dompéridone reste positif pour les formes orales (comprimés dosés à 10 mg et suspensions buvables).

Enfin, il a été conclu que des mesures de minimisation des risques étaient requises afin d'améliorer le rapport bénéfice-risque parmi lesquelles la restriction des indications, l'utilisation de doses réduites, la limitation de la durée de traitement ainsi que l'ajout de contre-indications, de mises en garde et de précautions d'emploi.
De plus, les suspensions buvables doivent être administrées en utilisant un dispositif d'administration gradué adapté, afin de mesurer et d'administrer les doses avec précision chez les patients pédiatriques et adultes.

Le RCP et la notice de tous les produits contenant de la dompéridone seront modifiées afin d'intégrer ces données.

Déclaration des effets indésirables

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur Centre Régional de Pharmacovigilance. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site internet de l'ANSM : http://ansm.sante.fr. Les effets indésirables peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance des laboratoires concernés (voir liste ci-dessous).

Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire, nous vous remercions de bien vouloir contacter les laboratoires concernés

Dénomination	Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché
Biperidys® 20 mg,comprimé pelliculé *(Retrait des AMM)* Biperidysflash® 20 mg, comprimé orodispersible *(Retrait des AMM)* Domperidone Pierre Fabre 10 mg, comprimé orodispersible Domperidone Pierre Fabre Médicament 10 mg, comprimé orodispersible Domperidone Pierre Fabre Médicament 20mg, comprimé orodispersible *(Retrait des AMM)* Oroperidys® 10 mg, comprimé orodispersible Peridys® 1 mg/ml, suspension buvable *(Indication pédiatrique sera abrogée)* Peridys® 10 mg, comprimé pelliculé	PIERRE FABRE MEDICAMENT Information médicale – Tel (n°vert) : 0 0 800 950 564 Pharmacovigilance – Tel : 01 49 10 96 18
Domperidone Almus 10 mg, comprimé pelliculé	Exploitant ALMUS Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 01 40 80 18 44
Domperidone Biogaran 10 mg, comprimé orodispersible et pelliculé Domperidone Biogaran 20 mg, comprimé pelliculé *(Retrait des AMM)*	BIOGARAN Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 0811 907 917
Domperidone Arrow 1 mg/ml, suspension buvable Domperidone Arrow 10 mg, comprimé orodispersible et pelliculé	ARROW GENERIQUES Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 04 72 71 63 97
Domperidone Cristers 10 mg, comprimé orodispersible	CRISTERS Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 01 42 04 94 20 Fax : 01 42 04 94 21
Domperidone EG 10 mg, comprimé orodispersible et pelliculé Domperidone EG 20 mg, comprimé pelliculé sécable *(Retrait des AMM)*	EG LABO Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 01 46 94 86 96
Domperidone Gerda 10 mg, comprimé pelliculé Domperidone Genodex 20 mg, comprimé pelliculé sécable *(Retrait des AMM)* Domperidone SG-PHARM 20 mg, comprimé pelliculé sécable *(Retrait des AMM)* Dompéridone Substipharm 20 mg, comprimé pelliculé sécable *(Retrait des AMM)*	SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT / LABORATOIRES GERDA Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 01.80.48.73.70 / 06 70.35.54.79
Domperidone Mylan 10 mg, comprimé orodispersible et pelliculé Domperidone Mylan 20 mg, comprimé pelliculé sécable *(Retrait des AMM)*	MYLAN Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 0 810 123 550
Domperidone Ratiopharm 10 mg, comprimé orodispersible et pelliculé Domperidone Teva 10 mg, comprimé orodispersible et pelliculé Domperidone Teva 20 mg, comprimé pelliculé sécable *(Retrait des AMM)*	TEVA SANTE Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 0 800 51 34 11
Domperidone Sandoz 10 mg, comprimé orodispersible et pelliculé Domperidone Sandoz 20 mg, comprimé pelliculé sécable *(Retrait des AMM)*	SANDOZ Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 0 800 455 799
Domperidone Zentiva 10 mg, comprimé orodispersible et pelliculé Domperidone Zentiva 20 mg, comprimé pelliculé sécable *(Retrait des AMM)*	SANOFI-AVENTIS Information médicale et Pharmacovigilance N°vert : 0 800 394 000 (métropole) / 0 800 626 626 (DOM TOM)
Domperidone Zydus 10 mg, comprimé pelliculé	ZYDUS France Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 01 41 19 18 50
Motilium® 1mg/ml, suspension buvable Motilium® 10 mg, comprimé pelliculé	JANSSEN-CILAG Information médicale et Pharmacovigilance N° vert : 0 800 25 50 75 / +33(0) 1 55 00 40 03 – DROM-COM étranger)

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : http://ansm.sante.fr

Annexe 2

Janssen-Cilag AG
Gubelstrasse 34
CH-6300 Zug
tel +41 58 231 34 34
fax +41 58 231 34 00

Hôpital du Jura Bernois, Moutier
Sarah Noble
Pharmacie Interjurassienne
Rue de Beausite 49
2740 Moutier

Zoug, Octobre 2015

Motilium®, comprimés pelliculés ; **Motilium®,** suspension ; **Motilium® lingual,** comprimés orodispersibles ; **Motilium® lingual Gastrosan,** comprimés orodispersibles

Dompéridone:
nouvelles recommandations pour minimiser les risques cardiaques des médicaments contenant de la dompéridone

Mesdames, Messieurs,

Par cette lettre, nous souhaitons vous informer des nouvelles recommandations d'utilisation de la dompéridone visant à minimiser les risques cardiaques après la dernière évaluation en date du rapport bénéfice-risque. Ce courrier d'information est rédigé en accord avec Swissmedic.

Résumé

- Le rapport bénéfice-risque de la dompéridone pour le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements reste positif chez les adultes, les adolescents et les enfants.
- Cette réévaluation confirme une légère augmentation du risque d'effets indésirables cardiaques graves liés à l'utilisation de la dompéridone. Ce risque a été observé chez les patients âgés de plus de 60 ans, chez les patients traités par une dose quotidienne de plus de 30 mg de dompéridone, ou en cas de prise concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QT ou d'inhibiteurs du CYP3A4.
- La dompéridone doit être utilisée à la dose efficace la plus faible, pour une période la plus courte possible. La durée maximale du traitement ne doit généralement pas dépasser une semaine.
- Les nouvelles posologies recommandées sont les suivantes:
  - Pour les adultes et adolescents à partir de 12 ans et de ≥ 35 kg: 10 mg jusqu'à 3 fois par jour.
  - Pour les enfants de 1 à 12 ans pesant < 35 kg, ainsi que pour les adultes et les adolescents pesant < 35 kg: 0,25 mg/kg jusqu'à 3 fois par jour.
- Les médicaments qui contiennent de la dompéridone sont désormais contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, en cas d'affections qui allongent ou qui pourraient affecter la conduction cardiaque, en

cas d'affections cardiaques sous-jacentes telles qu'une insuffisance cardiaque congestive, ainsi qu'en cas de prise concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QT ou d'inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Information supplémentaire
Les médicaments contenant de la dompéridone sont autorisés en Suisse depuis 1979. Les risques cardiaques associés à la prise de médicaments contenant de la dompéridone sont sous surveillance depuis plusieurs années, au niveau national et européen. Les informations sur les produits contenant de la dompéridone ont été modifiées ces dernières années afin de refléter le risque d'allongement de l'intervalle QTc et d'arythmie ventriculaire grave.
Depuis, de nouveaux cas d'effets indésirables cardiaques graves associés à l'utilisation de médicaments contenant de la dompéridone ont été signalés. Ceci a conduit les autorités belges de la santé publique à déclencher une procédure de réévaluation européenne des risques cardiaques par rapport aux bénéfices afin de déterminer si les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la dompéridone devaient être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées en Europe.
Cette réévaluation a confirmé le risque d'effets indésirables cardiaques graves liés à la prise de la dompéridone, notamment un allongement de l'intervalle QTc, des torsades de pointes, une arythmie ventriculaire grave et une mort subite. Des études épidémiologiques ont mis en évidence que la prise de la dompéridone peut être associée à une augmentation du risque d'arythmies ventriculaires graves ou de mort subite. Un risque accru a été observé chez les patients âgés de plus de 60 ans, chez ceux traités par une dose quotidienne de plus de 30 mg de dompéridone, ou en cas de prise concomitante d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT ou d'inhibiteurs du CYP3A4.
Au vu des données disponibles, l'efficacité de la dompéridone est confirmée dans l'indication «soulagement des symptômes de type nausées et vomissements», et dans cette indication uniquement.
Ainsi, le rapport bénéfice-risque de la dompéridone reste positif pour les formes orales (formes d'administration orales et suspension buvable à la dose de 10 mg).
Enfin, il a été conclu que des mesures de minimisation des risques étaient requises afin d'améliorer le rapport bénéfice-risque. Ces mesures incluent la restriction des indications, l'utilisation de doses réduites, la limitation de la durée de traitement ainsi que l'ajout de contre-indications, de mises en garde et de précautions d'emploi.
De plus, les suspensions buvables ne doivent être administrées aux patients pédiatriques qu'en utilisant un dispositif d'administration gradué spécialement adapté, afin de mesurer et d'administrer les doses avec précision.
Toutes les informations sur les produits contenant de la dompéridone ont été modifiées pour intégrer ces données.

Signalement de tout effet indésirable
Pour le signalement de tout effet indésirable, Swissmedic encourage les personnes concernées à utiliser l'outil de déclaration d'effets indésirables développé à cet effet. L'utilisation de l'Electronic Vigilance System (ElViS) permet de faire la déclaration des EI par saisie directe. Le cas échéant, l'utilisation du formulaire d'annonce papier envoyé au centre régional de pharmacovigilance est toujours possible. Ce formulaire est disponible sur le site de Swissmedic ou peut être directement commandé chez Swissmedic (Tél. 058 462 02 23). (Vous pourrez trouver toutes les informations nécessaires sous www.swissmedic.ch > Surveillance du Marché > Pharmacovigilance > Annonces d'effets indésirables d'un médicament).

Bibliographie

1. Ujházy E., Mach M., Navarová J., Brucknerová I. et Dubovický M., Teratology-Past, present and future. Interdiscip. Toxicol. 2012; 5:163-8

2. Beaune J.C., Sur la route et les traces des Geoffroy de Saint-Hilaire, La vie et la mort des monstres, Seyssel, Edition Champ Vallon, 2004, pp 11-40

3. LRP, Thalidomide : une histoire riche de rebondissements et d'enseignements. Prescrire 2003; 240:417

4. Miller M.T. et Strömland K., Teratogen Update: Thalidomide: A review, with a focus on Occular findings and new potential uses. Teratology 1999; 60:306-21

5. ANSM., Organisation de la Pharmacovigilance Nationale. Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé. 2015 [consulté le 02 Octobre 2015]. Disponible: http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0 [Article électronique]

6. Bavoux F., Elefant E., Rey E., Pons G., Grossesse et médicaments. Médecine thérapeutique 2001; 7:69-81

7. Premup, Fondation. Actualité-Le CRAT rejoint la fondation Premup. 2015 [consulté le 02 Octobre 2015] Disponible: https://www.premup.org/contents/view/353. [Article électronique]

8. CRAT, Equipe du. Statut et missions du crat. CRAT-Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. 2014 [consulté le 02 Octobre 2015] Disponible : http://www.lecrat.org/crat.php3?id_article=37 [Article électronique]

9. Livio F., Renard D., Buclin T., Pharmacovigilance. Rev. Méd. Suisse 2012; 8:116-9

10. Members ENTIS., ENTIS European Network of Teratology Information Service. ENTIS. 2015 [consulté le 02 Octobre 2015] Disponible: http://wp-entis.rhcloud.com/. [Article électronique]

11. About us. Mother to baby [consulté le 02 Octobre 2015] Disponible: http://mothertobaby.org/about-us/#tab1 [Article électronique]

12. Spinewine A., La pharmacie clinique, une nouvelle orientation pharmaceutique au service des patients : réalisation à l'étranger et possibilités en Belgique Louvain Med. 2003;122:127-39

13. Moore K., The Developing Human : Clinically Oriented Embryology, 3ème edition, Philadelphia, 1983

14. Ferreira E., Martin B. et Morin C., Impacts des changements physiologiques sur la pharmacocinétique Grossesse et Allaitement, Guide thérapeutique 2ème édition, Montréal, Edition du CHU Sainte Justine, 2013, pp 73-81

15. Elefant E., Vauzelle C. et Cournot M.P., Médicaments et grossesse 2010; 16:3

16. Tulkens P.M., Médicaments de la femme enceinte, 2014 [consulté le 14 Novembre 2015] Disponible : http://www.google.ch/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CB4QFjAAahUKEwjFxqTK9Y_JAhXKPRQKHdlmDbc&url=http%3A%2F%2Fwww.farm.ucl.ac.be%2FBenin%2F2014%2Fpharmacologie-speciale%2F13-ophtalmologie-migraine-femme-enceinte%2F13-3-femme-enceinte.pdf&usg=AFQjCNGOs1kyzLHAb0-xyT7vV1DoKXrdTQ&sig2=24uwkTKL0O4MpC1WBsNDuQ [Article électronique]

17. Pereira Miozzari A.C., Senhaji S., Rollason Gumprecht V., Piguet V., Jungo Nançoz C., Luthy C., Antalgie médicamenteuse et grossesse. Rev Med Suisse 2012, 347:1389-94

18. IPA, Physiologie de l'allaitement. Association IPA [consulté le 21 Août 2015] Disponible: http://www.info-allaitement.org/physiologie.html [Article électronique]

19. Hale T.W., Kenneth F., Drug transport into milk, Hale & Hartmanns Textbook of Human Lactation, Hale Publishing, LLP, 2007, pp 465-77

20. Ferreira E., Martin B. et Morin C., Connaissances de base sur l'utilisation des Médicaments au cours de l'allaitement, Grossesse et Allaitement, Guide thérapeutique 2ème édition, Montréal, Edition du CHU Sainte Justine, 2013, pp 105-7

21. Panchaud A., Rothuizen L., Buclin T. et Fischer C., Médicaments et allaitement : quelques éléments à considérer avant de les juger incompatibles. Rev. Méd. Suisse. 2008, 146:540-45

22. Micromedex [consulté le 08 Novembre 2015] Disponible: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ [Article électronique]

23. Briggs G., Freeman R.K. et Yaffe S.J., Drugs In Pregnancy And Lactation: A Reference Guide To Fetal And Neonatal Risk, 9ème éd., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011

24. Ferreira E., Martin B. et Morin C., Dépression et trouble anxieux, Grossesse et Allaitement, Guide thérapeutique 2ème édition, Montréal, Edition du CHU Sainte Justine, 2013, p 1025

25. Noble S., Centre IMAGe : capsule d'information. CHU Sainte Justine Centre Hospitalier mère enfant. Les produits de vente libre utilisés pour le blanchiment des dents et la grossesse, 9 novembre 2012 [consulté le 23 Octobre 2015] Disponible: https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Centre-IMAGe/Capsule-d-information [Article électronique]

26. Santé Canada. Avis, mises en garde, retraits. Maléate de dompéridone- Association avec des anomalies graves du rythme du Cœur ou de mort subite (arrêt cardiaque)- Pour les professionnels de la santé, 7mars 2012 [consulté le 05 Octobre 2015] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories avis/prof/_2012/domperidone_hpc-cps-fra.php [Article électronique]

27. Chaire Pharmaceutique famille Louis-Bovin. Médicaments, grossesse, allaitement rapport annuel 2012-2013

28. OMS, Rapport Groupe d'étude. Pharmacologie Clinique contenu, organisation, enseignement. Genève, 1969 [consulté le 23 Octobre 2015] Disponible: http://apps.who.int/iris/handle/10665/37994 [Article électronique]

29. Clinique, Equipe Pharmacologie. Qui sommes-nous ? Division Hospitalo-universitaire Pharmacologie et Toxicologie Clinique. 26 Juin 2014 [consulté le 23 Octobre 2015] Disponible: http://www.chuv.ch/pcl/pcl_home/pcl-presentation.htm [Article électronique]

30. Winterfeld U., Présentation. Swiss Teratogen Information Service. [20 Décembre 2013] Disponible: http://www.swisstis.ch/bienvenue/frameset_fr.html [Article électronique]

31. Swissmedic. Conceptions directrices. Swissmedic_Institutions Suisse des Produits de Santé [consulté le 23 Octobre 2015] Disponible: https://www.swissmedic.ch/ueber/00131/00560/index.html?lang=fr [Article électronique]

32. Winterfeld U., Rapport d'activité STIS. 2014, pp 8

33. Ferreira E., Martin B. et Morin C., Nausées et vomissements, Grossesse et Allaitement, Guide thérapeutique 2ème édition, Montréal, Edition du CHU Sainte Justine, 2013, pp 471-83

34. Choi J.S., Han J.Y., Ahn H.K., Ryu H.M., Kim M.Y., Yang J.H., Nava-Ocampo A.A. et Koren G., Fetal and neonatal outcomes in women taking domperidone during pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2013; 33(2):160-2

35. CRAT, Equipe. Dompéridone. CRAT-Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. 2015 [consulté le 05 Octobre 2015] Disponible:http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id_groupe=12 [Article électronique]

36. Winterfeld U., Meyer Y., Panchaud A. et Einarson A., Breastfeeding Medicine Management of defiscient lactation in Switzerland and Canada: a survey of Midwives' current practices. Breastfeed Med. 2012; 7(4):317-8

37. Ferreira E., Martin B. et Morin C., Difficultés liées à l'allaitement maternelle, Grossesse et Allaitement, Guide thérapeutique 2ème édition, Montréal, Edition du CHU Sainte Justine, 2013, p 1157

38. Kim J.H. et Martin M., L'efficacité et l'innocuité de la dompéridone comme galactagogue. Pharmactuel. 2004; 37(5):269-70

39. Lactmed, Groupe d'Experts. Lactmed : Dompéridone. TOXNET Toxicology Data Network [consulté le 05 Octobre 2015] Disponible: http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~J9oWK1:1 [Article électronique]

40. Noble S., Malo J. et Précourt A., L'usage de la dompéridone comme galactogogue pose-t-il un risque cardiovasculaire pour la mère qui allaite? Québec Pharmacie. 2012; 59(6):7-8

41. Ortiz A., Cooper C.J., Alvarez A., Gomez Y., Sarosiek I. et McCallum R.W., Cardiovascular safety profile and clinical experience with high-dose domperidone therapy for nausea and vomiting. Am J Med Sci. 2015; 349(5):421-4

42. Afmps. Dompéridone – La réévaluation de sa balance bénéfices/risques au niveau européen s'achève sur une décision de la Commission européenne. afmps-Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. 08 08 2014 [consulté le 05 Octobre 2015] Disponible: http://www.fagg-afmps.be/fr/news/news_domperidone_reevaluation_benefices_risques.jsp?referer=tcm:291-253580-64 [Article électronique]

43. ANSM. Médicaments contenant de la dompéridone : Nouvelles recommandations visant à minimiser les risques cardiaques. Lettre aux professionnels de santé. Septembre 2014 [consulté le 23 Octobre 2015] Disponible: http://ansm.sante.fr/Dossiers/Motilium-domperidone/Recommandations-pour-minimiser-le-risque-cardiaque/(offset)/0#paragraph_62157 [Article électronique] (Annexe 1)

44. Ferreira E., Martin B. et Morin C., Connaissance de bases sur l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse, Grossesse et Allaitement, Guide thérapeutique 2ème édition, Montréal, Edition du CHU Sainte Justine, 2013, p 52

45. De Vigan C., Khoshnood B., Cadio E., Vodovar V. et Goffinet F., Le registre des malformations de Paris : un outil pour la surveillance des malformations et l'évaluation de leur prise en charge. BHE thématique de l'InVs. 2008; 28-29:250-3

46. Edition Janssen, Dompéridone : nouvelles recommandations pour minimiser les risques cardiaques de médicaments contenant de la dompéridone. Zoug, 2015 (Annexe 2)

Résumé

Au travers de ce document, nous allons dans une première partie plonger au cœur de l'historique de la *tératologie*. Nous verrons la transition de la tératologie ancienne à la tératologie moderne. Puis, suite au scandale de la thalidomide, nous découvrirons l'émergence des Centres de Tératovigilance à travers le monde. Nous verrons les réseaux que forment ces centres avec, pour exemple, le centre OTIS (Organisation Teratology Information Service) et le centre ENTIS (European Network of Teratology Information Service). Les activités et les intérêts de ces deux réseaux seront étudiés et comparés.

Dans une deuxième partie, nous voyagerons au Canada et, plus précisément à Montréal, afin de découvrir en détail le fonctionnement du centre IMAGe (Information Médicaments, Allaitement et Grossesse). Ce Centre d'appel est réservé aux professionnels de santé et a pour but d'informer sur les données d'expositions connues sur les médicaments durant la grossesse, mais aussi durant l'allaitement. Nous verrons le déroulement d'une journée dans ce centre et le processus complet du traitement d'une question, allant de l'appel du professionnel à la réponse fournie, en passant par les différentes phases de recherche dans ce domaine.

Un deuxième voyage nous mènera en Suisse découvrir un deuxième centre de tératovigilance, le STIS (Swiss Teratogen Information Service), et, là aussi, nous nous intéresserons à ses activités.

Cela nous permettra de faire un parallèle entre ces deux centres en étudiant leurs points communs et leurs différences.

Pour finir, nous verrons l'impact qu'un sujet actuel de pharmacovigilance peut avoir sur la pratique quotidienne d'un centre. Nous prendrons l'exemple des nouvelles recommandations sur la dompéridone publiées en 2012 par Santé canada. Son utilisation durant la lactation a conduit le centre IMAGe à publier une analyse de ces données.

Mots clés : Grossesse, Allaitement, Centres de tératovigilance, IMAGe, STIS.

SERMENT DE GALIEN

~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.
~~~~

Résumé

Au travers de ce document, nous allons dans une première partie plonger au cœur de l'historique de la *tératologie*. Nous verrons la transition de la tératologie ancienne à la tératologie moderne. Puis, suite au scandale de la thalidomide, nous découvrirons l'émergence des Centres de Tératovigilance à travers le monde. Nous verrons les réseaux que forment ces centres avec, pour exemple, le centre OTIS (Organisation Teratology Information Service) et le centre ENTIS (European Network of Teratology Information Service). Les activités et les intérêts de ces deux réseaux seront étudiés et comparés.

Dans une deuxième partie, nous voyagerons au Canada et, plus précisément à Montréal, afin de découvrir en détail le fonctionnement du centre IMAGe (Information Médicaments, Allaitement et Grossesse). Ce Centre d'appel est réservé aux professionnels de santé et a pour but d'informer sur les données d'expositions connues sur les médicaments durant la grossesse, mais aussi durant l'allaitement. Nous verrons le déroulement d'une journée dans ce centre et le processus complet du traitement d'une question, allant de l'appel du professionnel à la réponse fournie, en passant par les différentes phases de recherche dans ce domaine.

Un deuxième voyage nous mènera en Suisse découvrir un deuxième centre de tératovigilance, le STIS (Swiss Teratogen Information Service), et, là aussi, nous nous intéresserons à ses activités.

Cela nous permettra de faire un parallèle entre ces deux centres en étudiant leurs points communs et leurs différences.

Pour finir, nous verrons l'impact qu'un sujet actuel de pharmacovigilance peut avoir sur la pratique quotidienne d'un centre. Nous prendrons l'exemple des nouvelles recommandations sur la dompéridone publiées en 2012 par Santé canada. Son utilisation durant la lactation a conduit le centre IMAGe à publier une analyse de ces données.

Mots clés : Grossesse, Allaitement, Centres de tératovigilance, IMAGe, STIS.