



Les médicaments pendant la grossesse

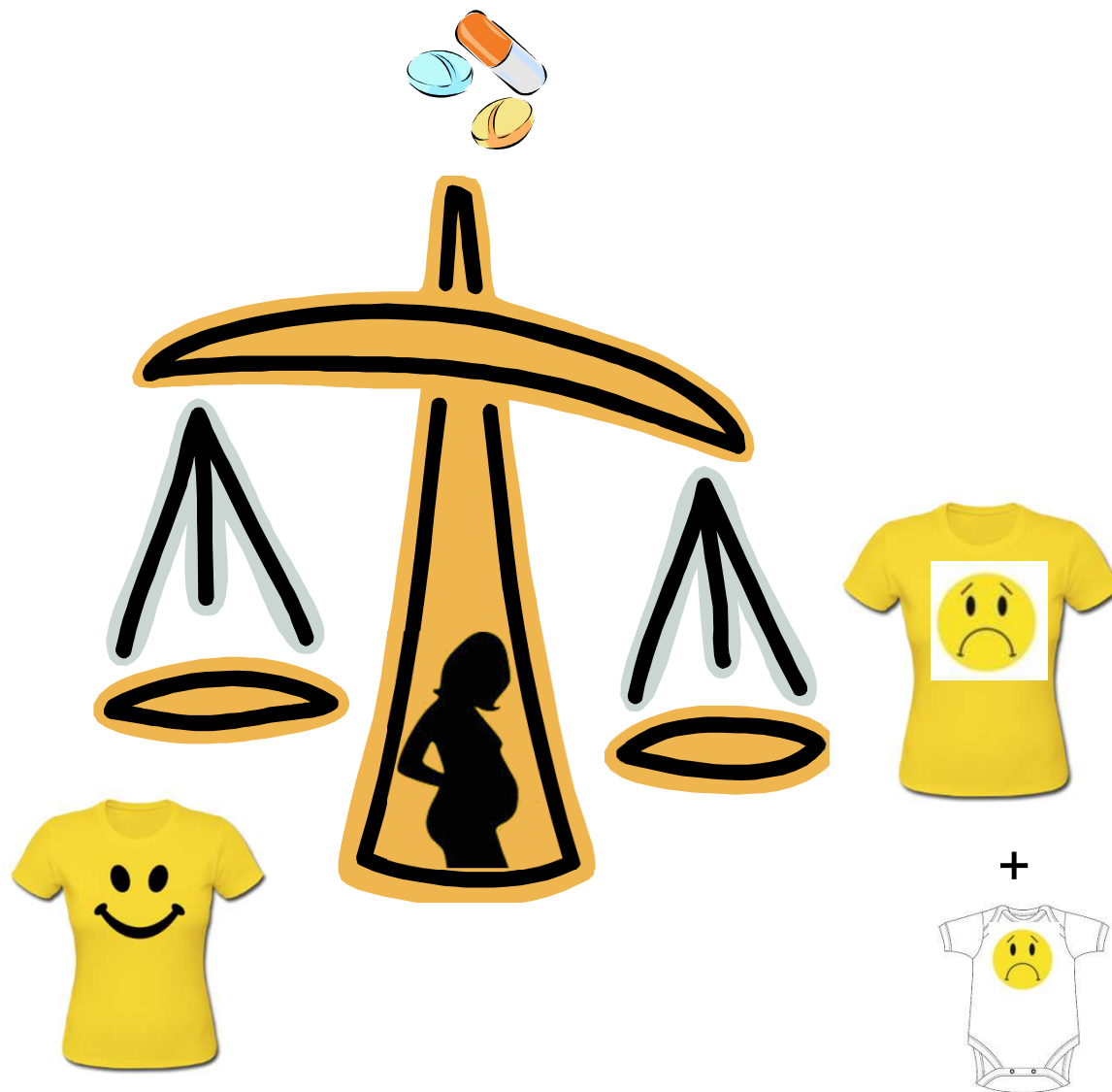
Christine Damase-Michel

Université Toulouse III

INSERM CERPOP

CHU Toulouse

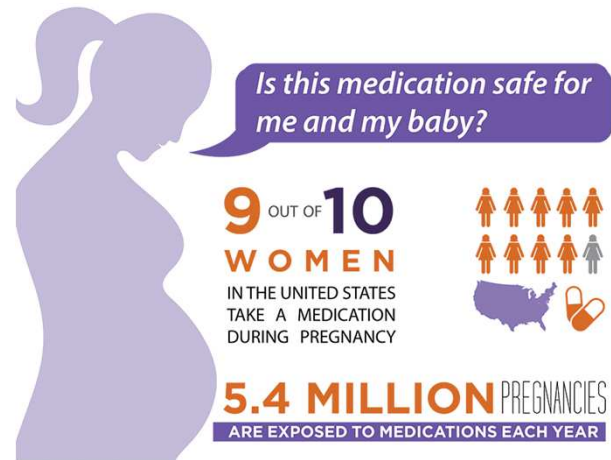




*Les femmes enceintes
consommement elles des
médicaments?*



Aux USA



En Europe : 81%

Trønne et al , 2017



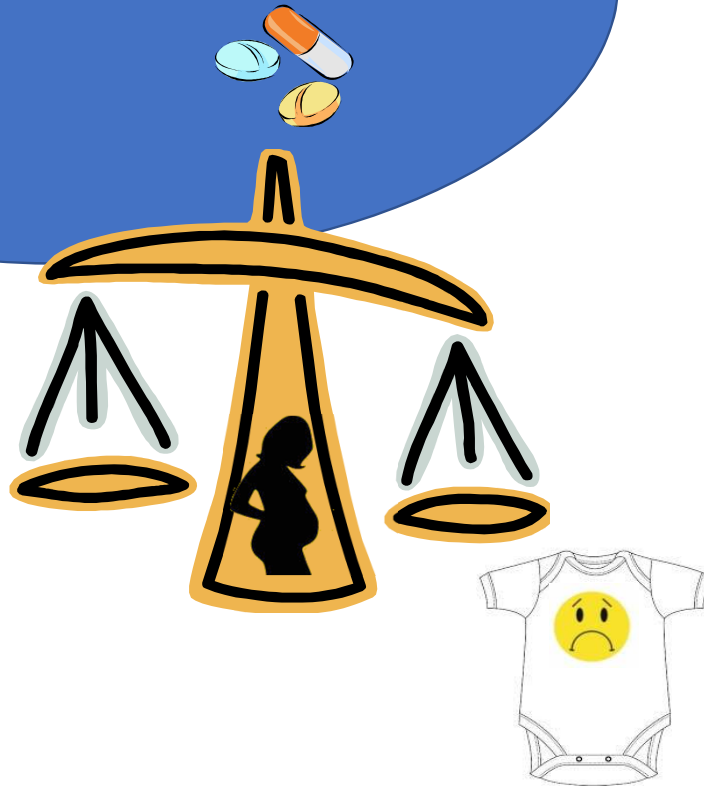
Au Canada

- 61% (Berard et al, 2022)



- France: 91% (Blotiere et al 2021)
- Hollande : 73% (Houben et al 2020)
- Norvège : 79% (Lupatelli et al, 2014)
- Belgique : 89% (Larcin et al , 2021)

Quel(s) risque(s)?



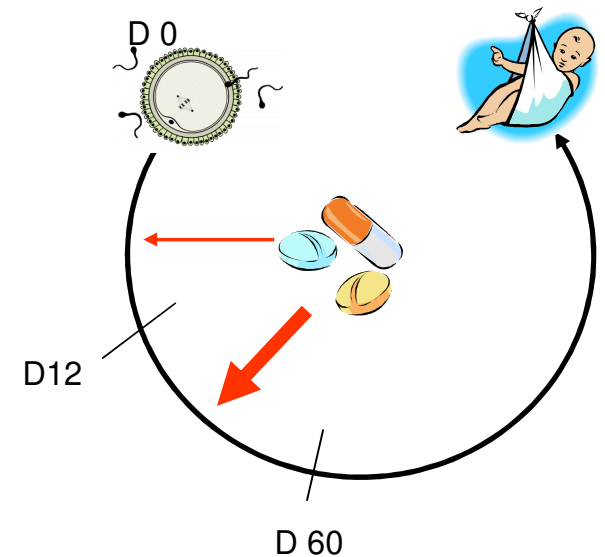
- Malformatif
- Foetotoxique
- À long terme
 - Neurodéveloppement
 - cancer
 - sur générations suivantes

Risque malformatif : l'effet tératogène

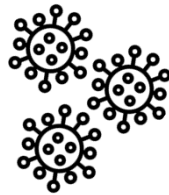
Processus complexe multifactoriel résultant de l'interaction entre

- un agent tératogène , 
- des facteurs environnementaux, et 
- un terrain génétique de la mère et du fœtus.

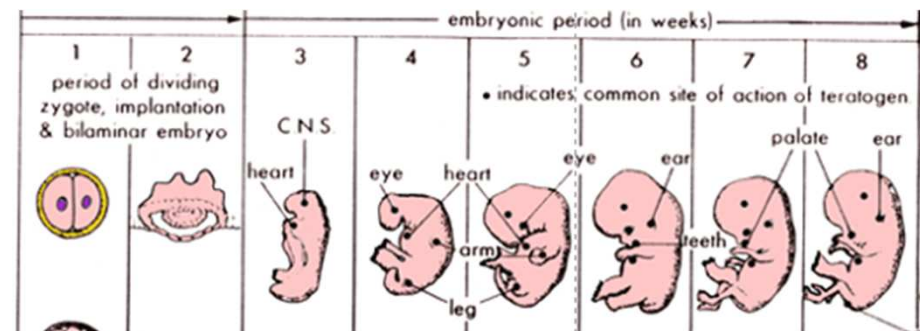
(d'après Cassina 2017)



- une pathologie sous-jacente



- une période de vulnérabilité

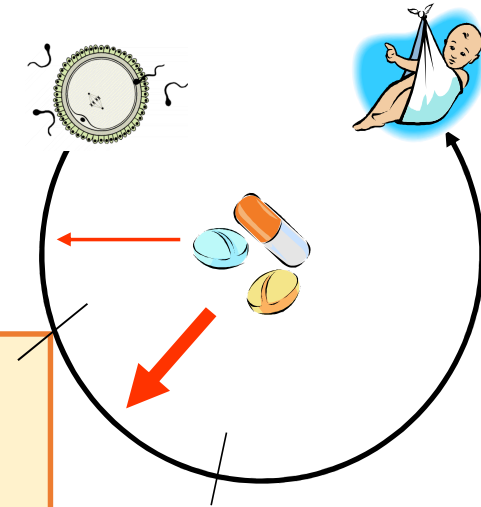


Risque malformatif : l'effet tératogène

Des mécanismes encore peu connus :

- Antagonisme du métabolisme des folates : *methotrexate*
- Perturbations des cellules de la crête neurale en perturbant l'homéostasie de la vitamine A : *retinoïdes*
- Perturbations endocriniennes : *diethylstilbestrol*
- Stress oxydant : *AVK*
- Perturbation vasculaire : *misoprostol*
- Effet sur les facteurs de transcription : *thalidomide*

...



Des effets complexes : ex Thalidomide

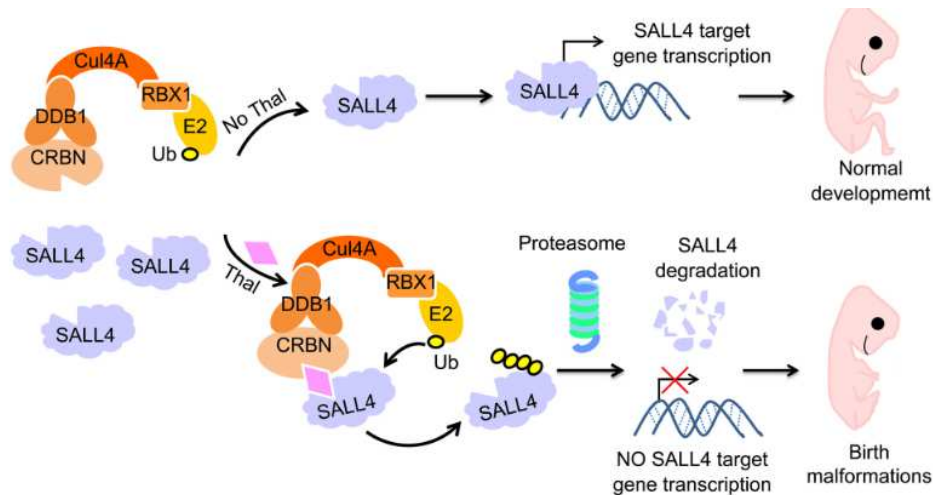
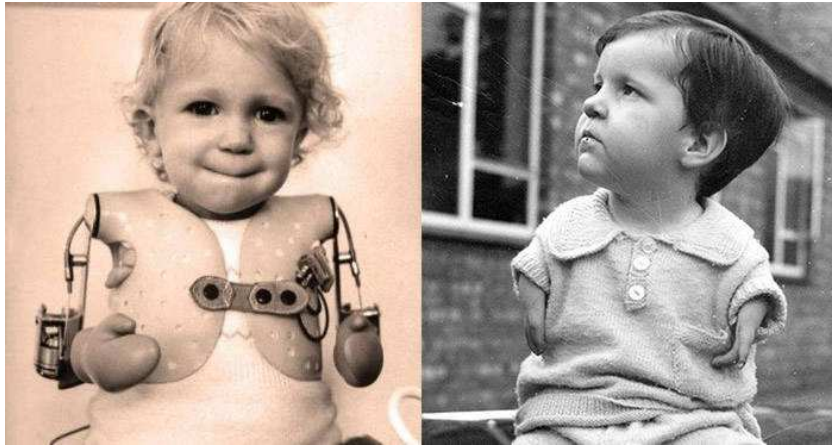


Fig. 2. Thalidomide-induced degradation of SALL4 contributes to birth malformations. In the absence of thalidomide (pink rhombus), SALL4 cannot be targeted by CUL4^{CRBN} E3 ligase. Intact SALL4 regulates the transcription of downstream genes essential for embryonic development. In contrast, thalidomide exposure induces the ubiquitination and degradation of SALL4, leading to the dysregulation of downstream gene transcription and subsequent birth defects. Thal, thalidomide.

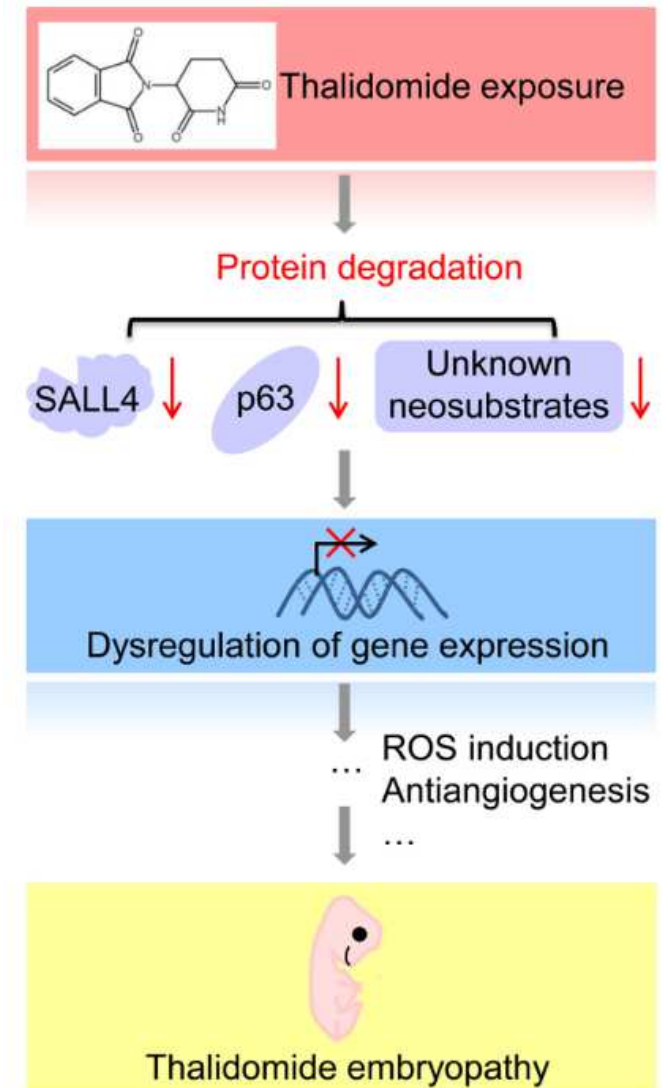
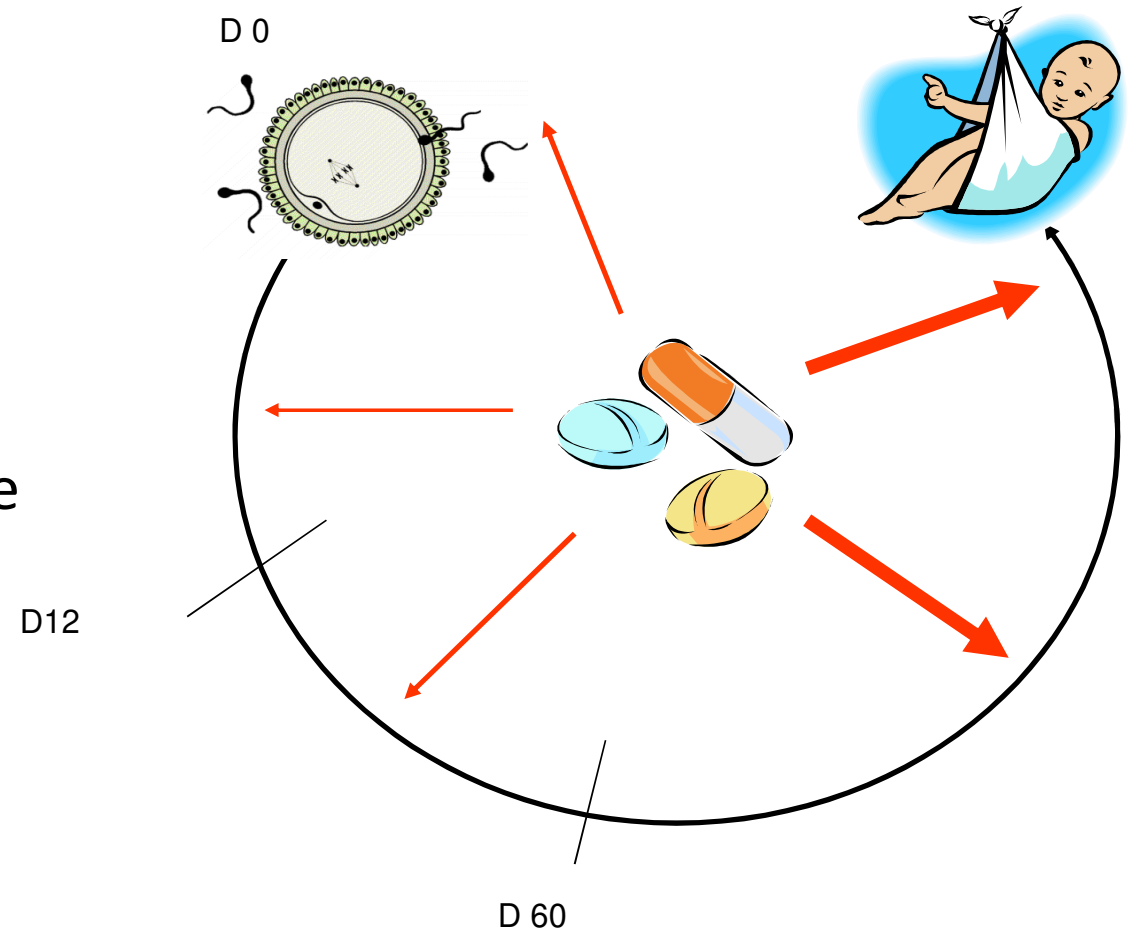


Fig. 3. Hypothesis for the molecular mechanism of thalidomide embryopathy. Thalidomide exposure causes the degradation of SALL4, p63 and even other unknown neosubstrates, which leads to the dysregulation of genes essential for embryonic development and downstream events, including ROS induction and antiangiogenic activities, resulting in birth defects.

Risque foetotoxique :

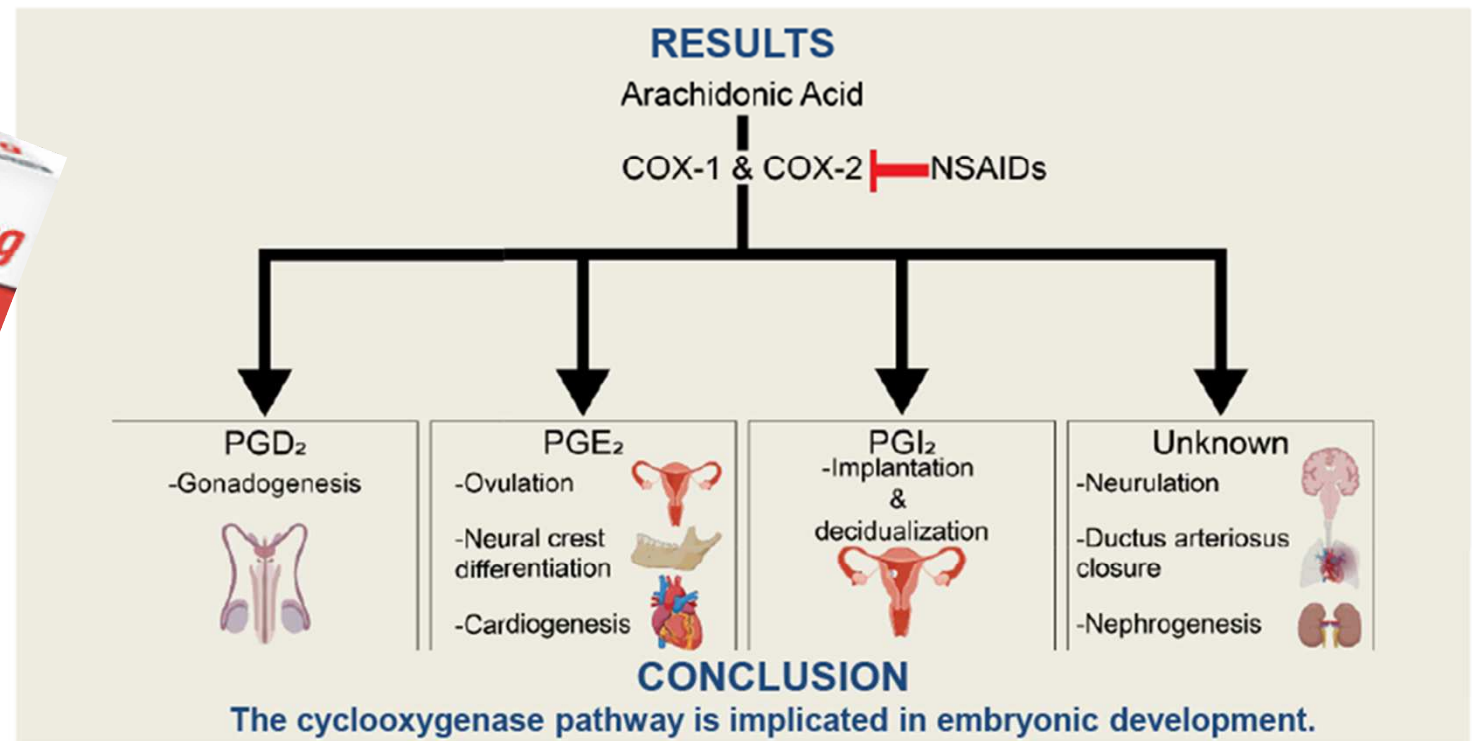
Effet sur

- la croissance ,
- la maturation,
- la fonction des organes en place



Risque foetotoxique :
Ex des AINS

Role of the Cyclooxygenase Pathway in Embryonic Development



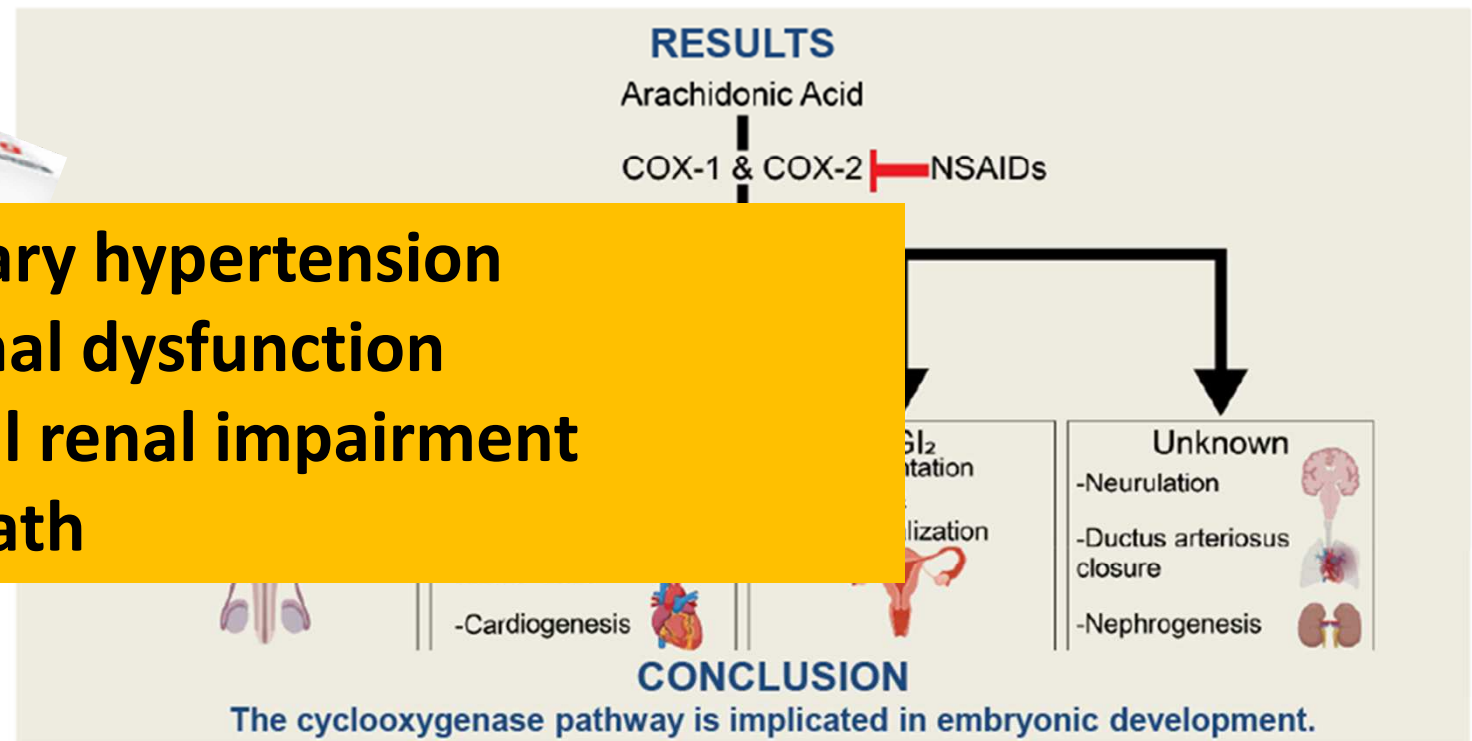
AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY

CELL PHYSIOLOGY. © 2023

Risque foetotoxique

Role of the Cyclooxygenase Pathway in Embryonic Development

Pulmonary hypertension
Fetal renal dysfunction
Neonatal renal impairment
Fetal death



AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY

CELL PHYSIOLOGY. © 2023

Risque foetotoxique



AVIS

MÉDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

PROBLÈME : S'ils sont utilisés au-delà de 20 semaines de grossesse, ces médicaments sur ordonnance et en vente libre peuvent présenter un risque de lésions rénales chez le fœtus, entraînant une baisse du liquide amniotique.

Jamais d'anti-inflammatoires non stéroïdiens après le 5e mois de grossesse

Canada

ANSM

ibuprofène

anm

anm.sante.fr

PRODUITS DE CONSOMMATION

VEHICULES

ALIMENTAIRE

PRODUITS DE SANTÉ

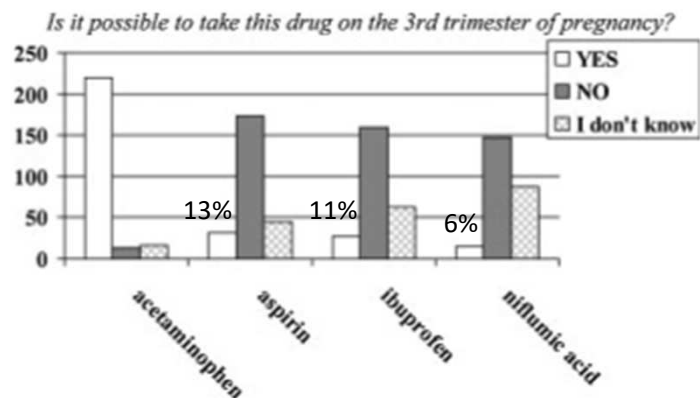


Figure 2. Number of women considering that it is possible to take the medication on late pregnancy (open columns) or not (dark columns). No opinion (hatched columns)

Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2009; **18**: 1034–1038



What do pregnant women know about
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) ?

SFPT 2021

Lemya Chaalel¹, Mélanie Araujo¹, Margot Cabrol¹, Caroline Hurault-Delarue¹, Justine Benevent¹, Isabelle Lacroix¹, Christine Damase-Michel¹
¹Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, INSERM UMR 1295 CERPOP, CHU de Toulouse, Faculté de Médecine (France)

Q° Is it possible to take this drug on
the 3rd trimester of pregnancy ?

YES

9%

Aspirin

4%

Ibuprofen

1%

Niflumic acid

1%

Diclofenac

Enquête *opinion way* pour Observatoire Français des
Médicaments Antalgiques et l'institut ANALGESIA
auprès de 3000 français de plus de 18 ans (2021)

*Un manque de connaissance des risques
associés à l'ibuprofène en cas de grossesse*

En cas de douleur pendant une grossesse :

15%

des femmes de 18 à 50 ans déclarent
qu'elles **pourraient prendre de l'ibuprofène**
en 1^{ère} intention sans prescription médicale.

10%

des femmes enceintes ou l'ayant été indiquent
avoir **déjà pris de l'ibuprofène en automédication**.

40%

déclarent qu'elles pourraient prendre
du paracétamol.

51%

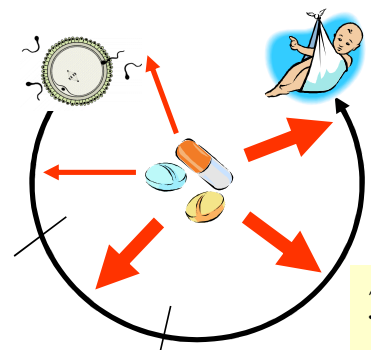
des Français déclarent ne pas connaître
la toxicité de l'ibuprofène pour le fœtus.



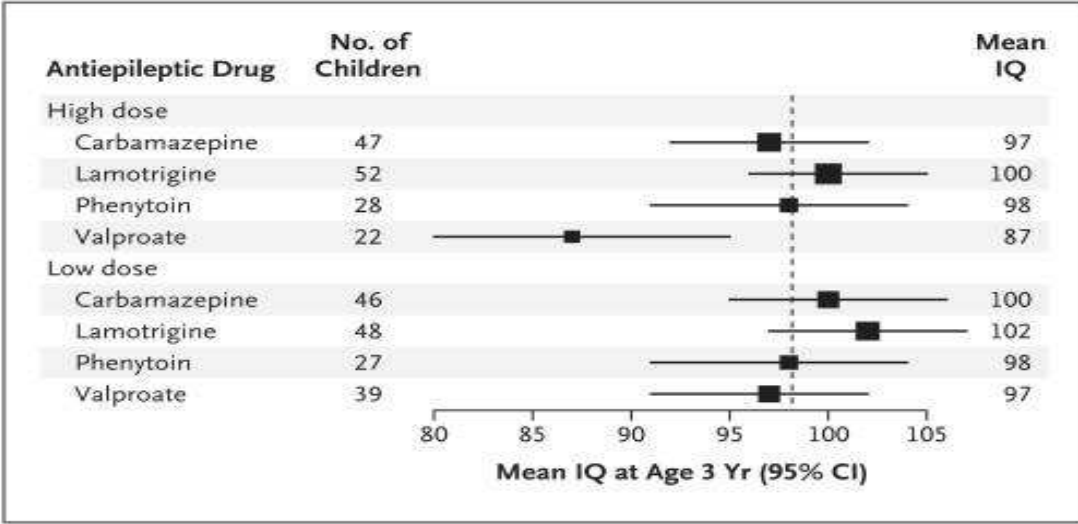
Risque d'anomalies du neurodéveloppement

concernent :

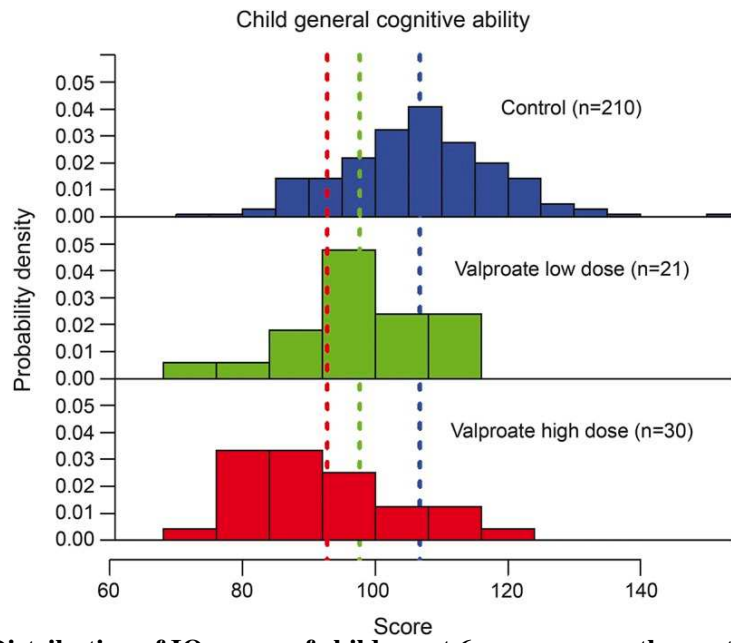
- les fonctions psychomotrices (motricité fine) chez le jeune enfant,
- les fonctions cognitives (baisse de QI),
- les capacités de mémoire,
- les fonctions exécutives,
- les habiletés sociales,
- le comportement (impulsivité, agressivité) chez l'enfant



30 to 40% of the children with developmental disorders
Higher risk of autism

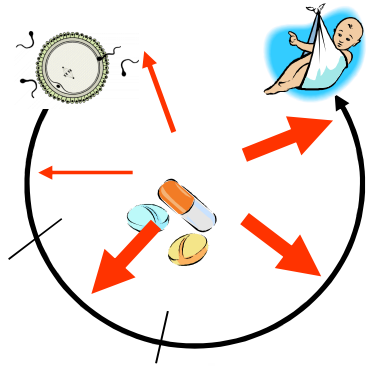


IQ Scores of 3 y old Children Who Were Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero, According to Drug and Dose (Meador KJ et al N Engl J Med. 2009)



Distribution of IQ scores of children at 6 years across the control and valproate-exposed groups (Baker et al, Neurology 2015)

Risque de cancer



"Really?"

Yes...

des PLEX

To prevent ABORTION, MISCARRIAGE and
PREMATURE LABOR

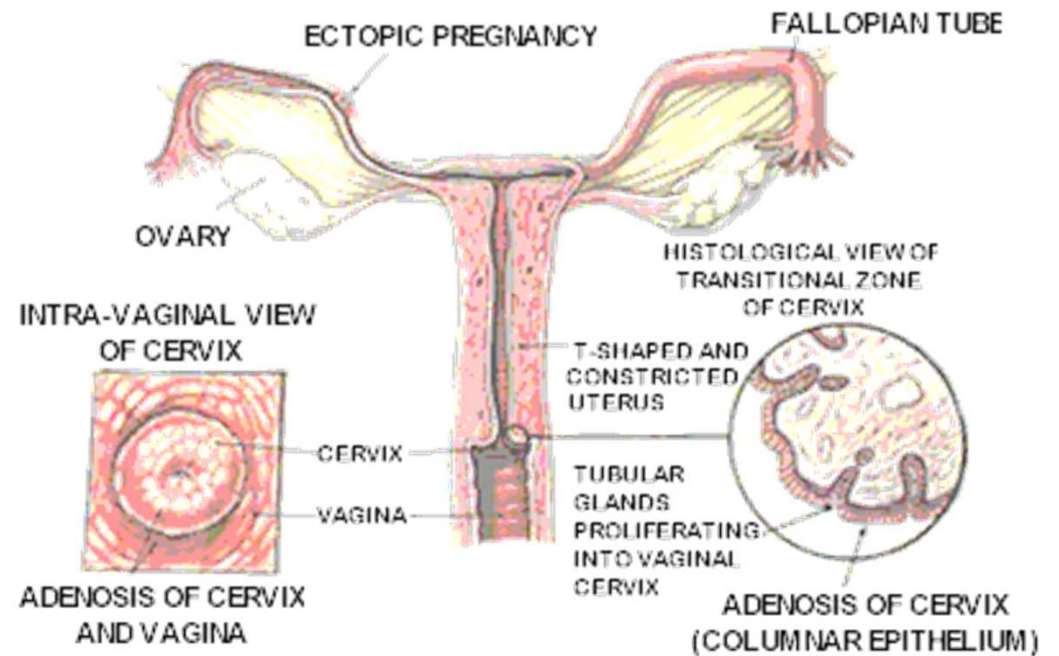
recommended for routine prophylaxis
in ALL pregnancies...

94 per cent live delivery with des PLEX
in one series of 1200 parturients...
= bigger and stronger babies, too!"

No gonads or other side effects with des PLEX
= no either high or low dosage!"



ABNORMALITIES DUE TO DES EXPOSURE



SCIENCES / TECHNIQUES

L'hormone par qui le scandale arrive

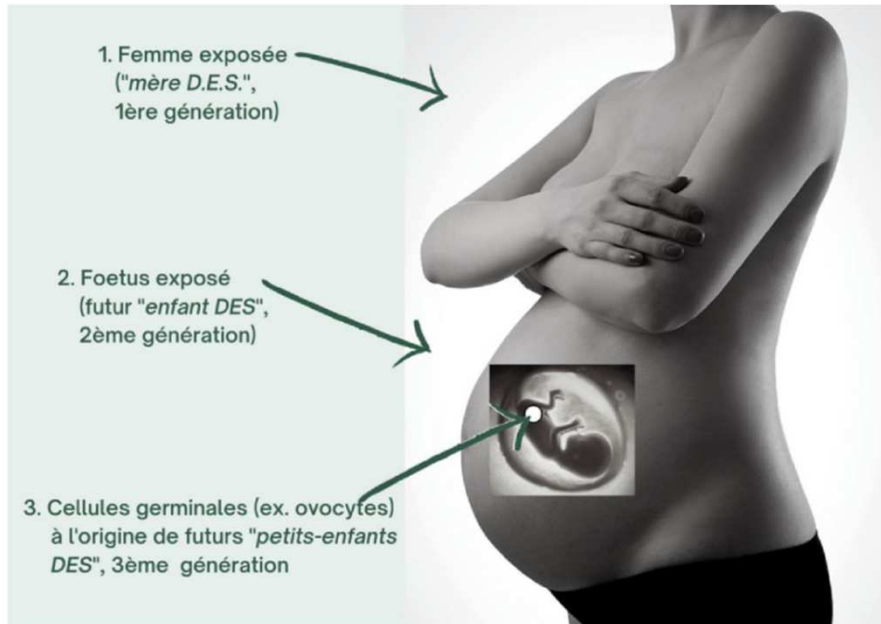
Graves malformations, aux Etats-Unis,
chez des jeunes filles dont les mères avaient
été traitées à l'œstrogène de synthèse D.e.s. Moins
violents, les dommages ont touché des Françaises.
Depuis longtemps, on savait le produit dangereux.

Dès le 16 février, deux autres jour-
naux amplifient l'événement.
« Une effrayante erreur médicale »,
lance « Le Parisien ». « Un
médicament met en danger
500 000 Français », appuie « France-
Soir ». Les radios s'en mêlent, et la
télévision, puis d'autres journaux. Le
ton monte. Comment les femmes qui
ont pris du D.e.s., autrefois, ne s'in-
quiètent-elles pas ? Elles harcèlent
les gynécologues. Ces derniers assu-
rent, en rebond, les services hospi-
taliers d'obstétrique. Suivent la po-
mique et la hargne, que ne tempère
guère un bref communiqué du mini-
stère de la Santé. Il rappelle cependant
que le cas du D.e.s. est bien connu des
autorités et des médecins. Que, depuis
avril 1977, le produit est officiellement
contre-indiqué chez les femmes
enchantées ou susceptibles de l'être.
Il est prouvé, conclut l'avis officiel,
que les résultats détaillés de l'enquête
très récente de la Mutuelle de l'Éduca-
tion soient soumis à la Commission

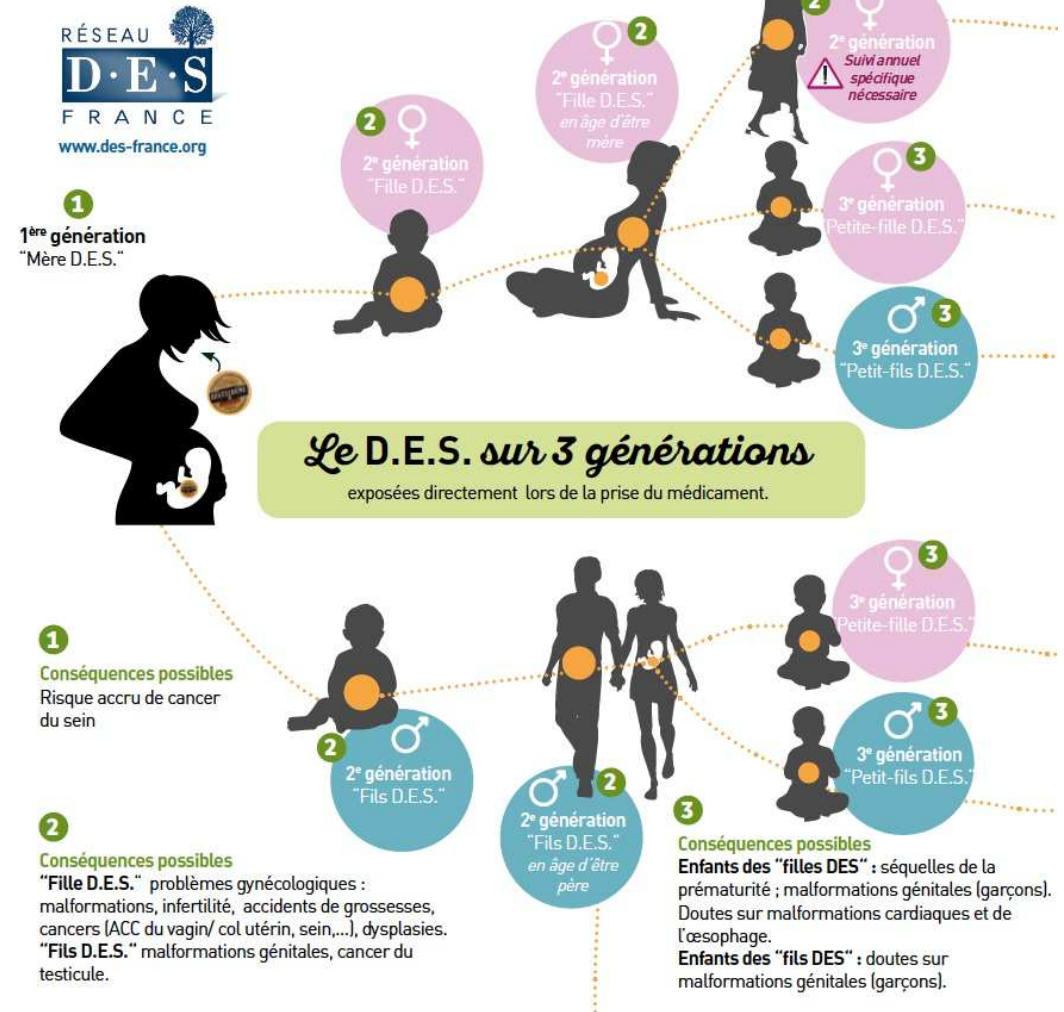


La presse du 16 février : un effet panique.

Risques pour les générations suivantes



Les conséquences du D.E.S. sont apparues au fil des décennies et continuent d'évoluer. Elles ne sont pas terminées.



Combien de temps pour mettre en évidence le risque? Ex du risque malformatif

	AMM	identifié comme tératogène
• thalidomide	1958	1961
• phénytoïne	1938	1968, confirmé en 1973
• DES	1950	1971
• isotrétinoïne	1980s	moins d'1 année
• valproate	1960s	1982
• carbamazépine	1960 (nev. trig)	1991
	1970 (épilepsie)	

Pourquoi est ce si long?



Aujourd'hui, avant l'AMM, un dossier préclinique étayé...



Toxicologie de la reproduction

3 « segments »

- fertility and early embryonic development (FEED)
- embryo-fetal development (EFD)
- pre- and postnatal development (PPND)

Quelques exceptions ...

- Quelques médicaments très anciens
- Des médicaments très récents (biopharmaceutiques)

Mais ... pas de femmes enceintes dans les essais cliniques... (ou très rarement)





Mise sur le Marché



BASE DE DONNÉES PUBLIQUE
DES MÉDICAMENTS



Visiter medicaments.gouv.fr

Accueil | Glossaire | Aide

Dernière mise à jour le 03/02/2020

ViDAL

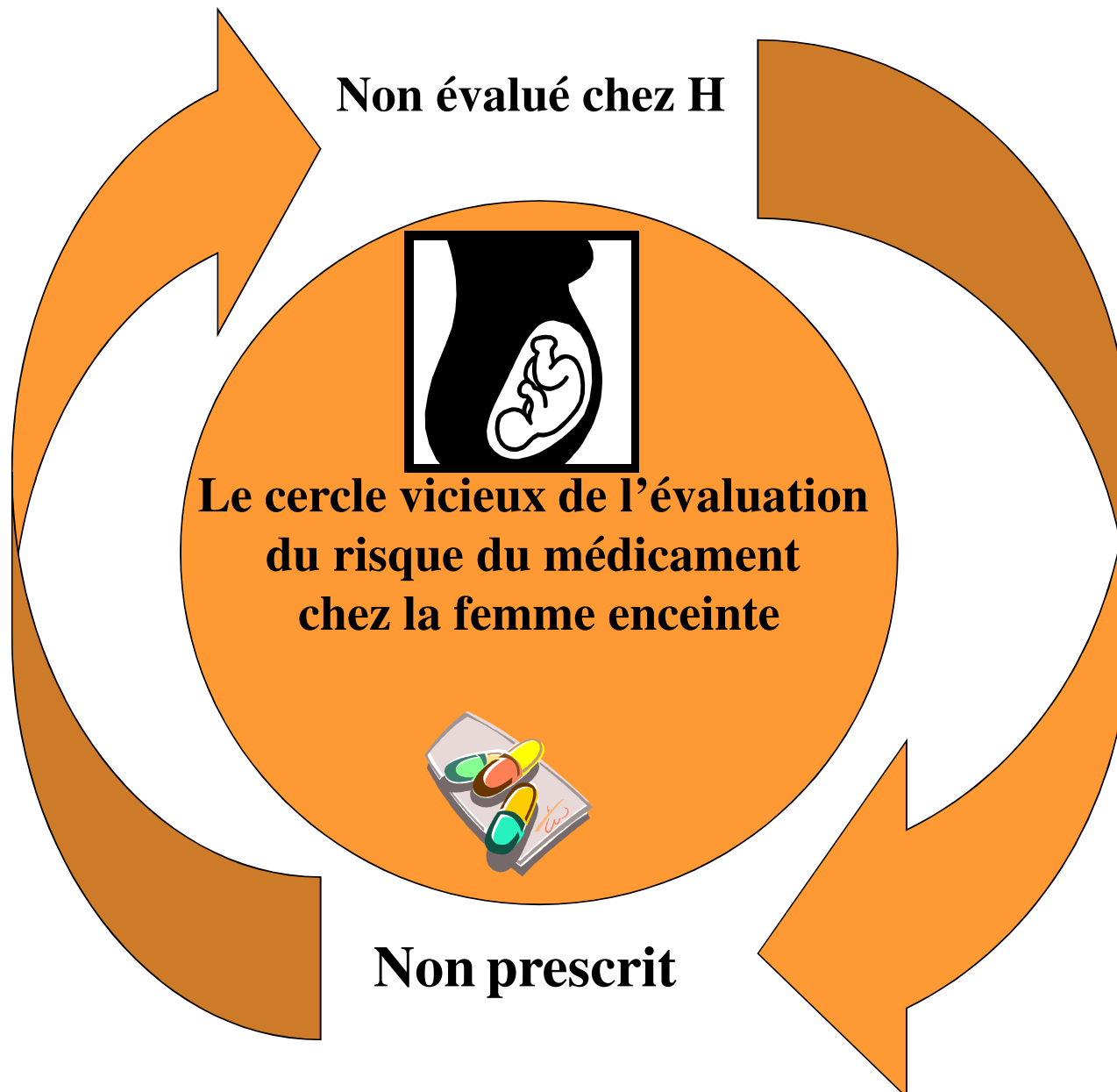
« À éviter par précaution »

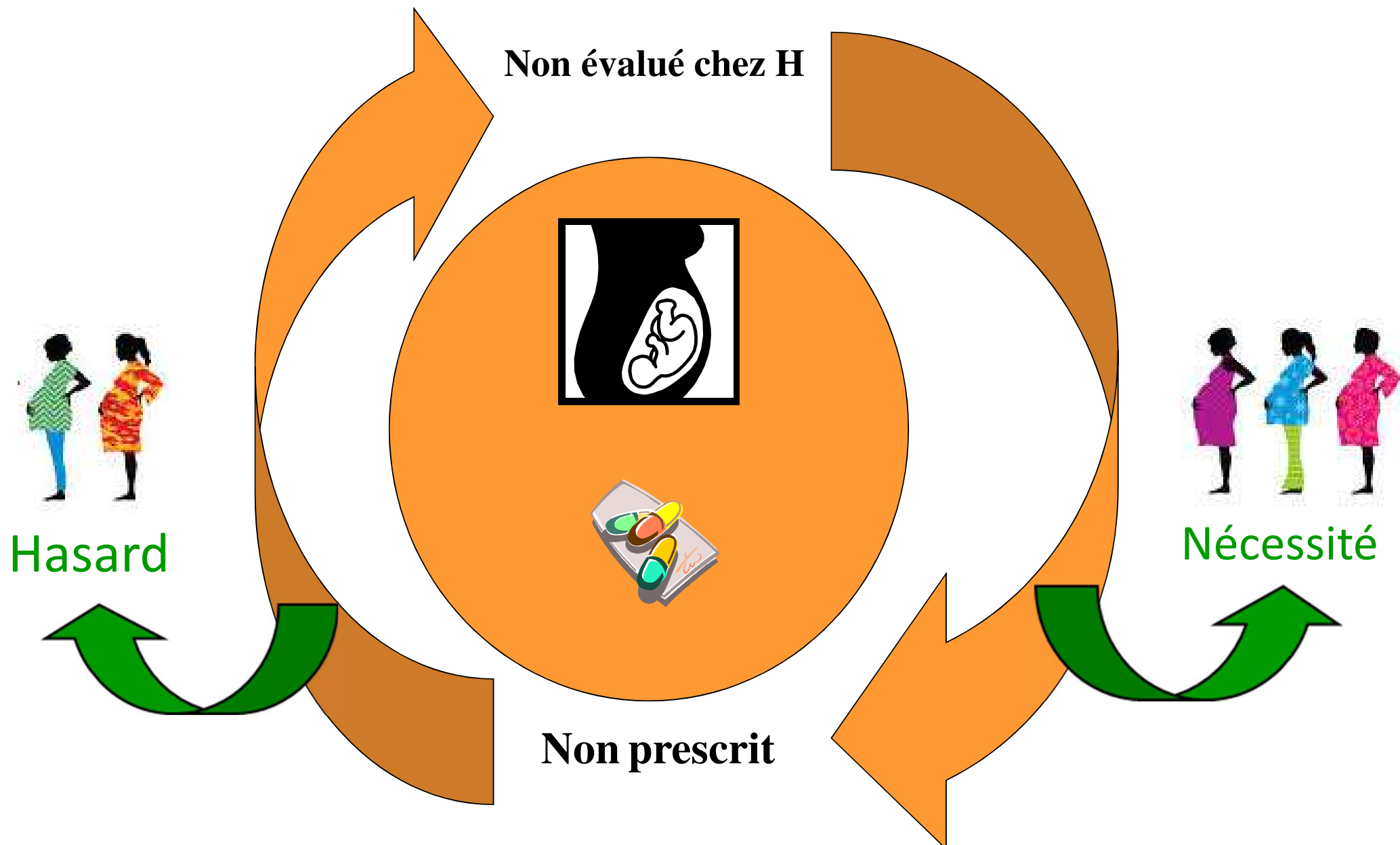
« déconseillé »

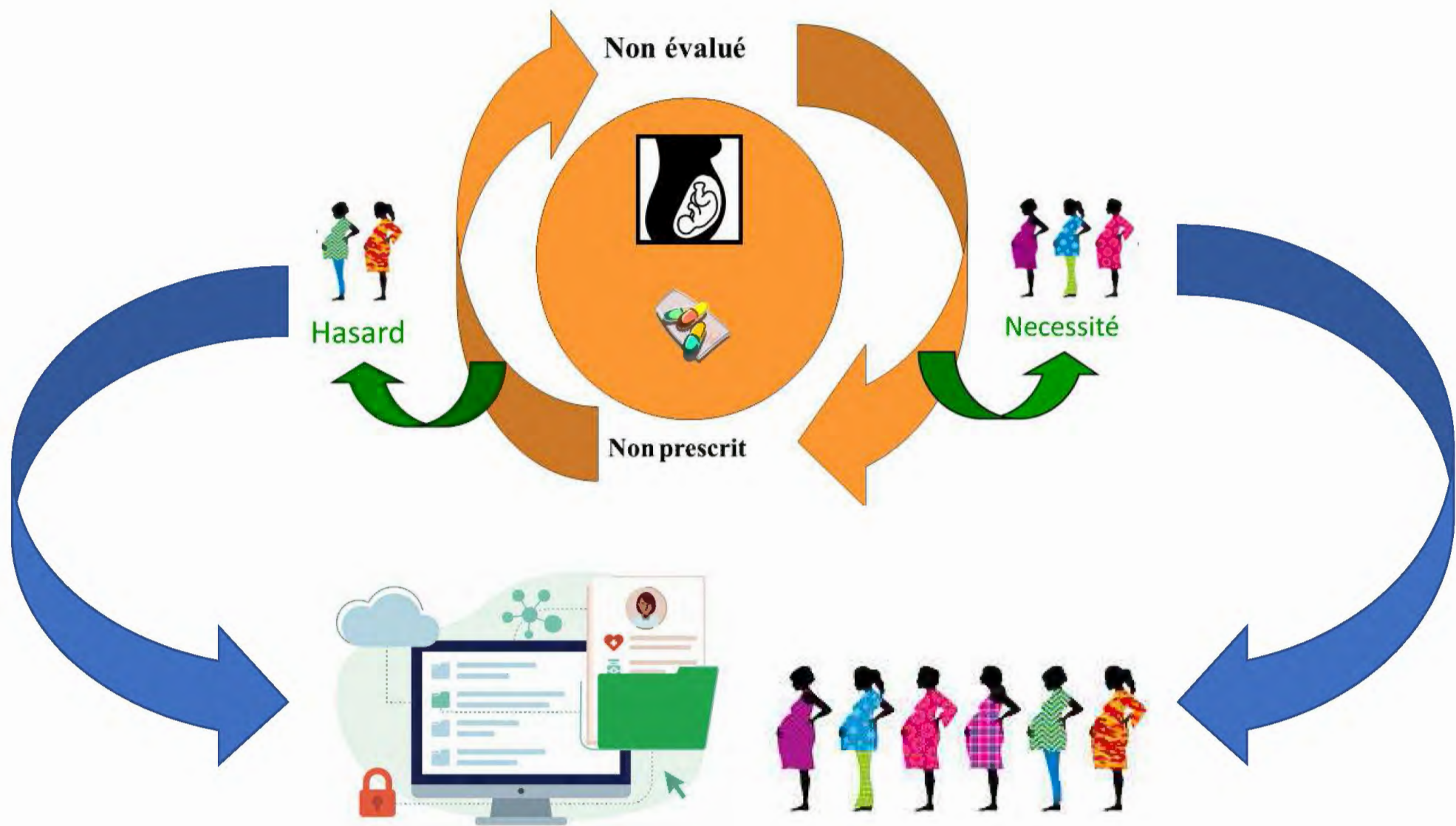
« contre-indiqué »

« contre-indiqué sauf... »





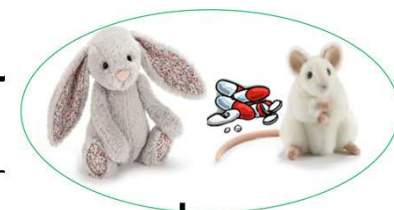




From data to SmPc :



Human data (major malformation)	Animal data	
	Effects detected (insufficient data)	No effects detected
Demonstrated human teratogenicity (or foetotoxicity)	Proven risk in human “is contra-indicated”	
Suspected human teratogenicity	Suspected risk based on human evidence “should not be used”	
Insufficient clinical data	Possible risk, not confirmed “is not recommended”	Risk unlikely (low evidence) ⇒ “preferable to avoid” as a precautionary measure
Limited clinical data	Risk unlikely (low evidence) ⇒ “preferable to avoid” as a precautionary measure	Risk unlikely (moderate evidence) ⇒ “may be considered” if necessary
Reassuring clinical data	Malformative risk unlikely “can be used”	



[Guideline on risk assessment of medicinal products on human Reproduction and lactation: from data to labelling \(EMA\)](#)

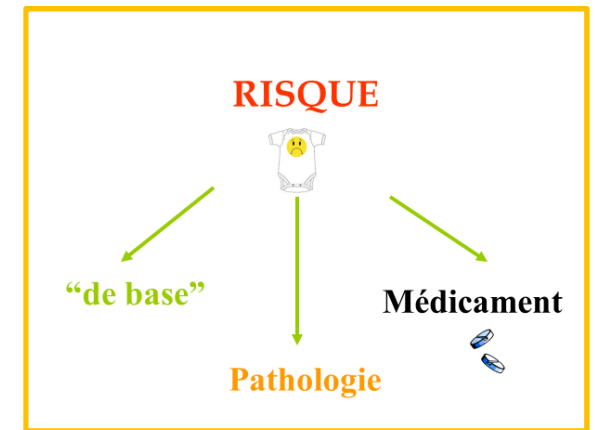
Pourquoi est ce si long?.... suite



- Risque dû au médicament difficile à identifier

- par rapport au risque dans la population générale

- Génétique (mutations spontanées, aberrations chromosomiques,)
- Toxiques :
 - Environnement
 - Rayons X
 - Infections
 - Carences nutritionnelles
 - ...



- Par rapport au risque lié à la pathologie (pertinence du groupe malade non traité)

- Difficile d’identifier un risque « de faible ampleur», un risque « spécifique »
 - Nécessité d’une population large et de données de qualité



Quelles sources de données?



- Les centres d'Information enregistrant les suivis de grossesse: CRPV, CRAT, ...
- Les systèmes d'enregistrement des effets indésirables: CRPV,...
- Registres des firmes pharmaceutiques
- L'enregistrement systématique des anomalies congénitales: Registres d'anomalies congénitales
- Recrutement par appli : Belpreg (B) datamama (CH)
- Analyse des « big data »
 - Bases de données médico-administratives
 - Registres de naissances
 - Cohortes de femmes enceintes issues des systèmes de soin
ex EFEMERIS, POMME (F), SNDS (epi-meres) (F), BeMep(B), Quebec pregnancy cohort, Canadian Mother-Child Cohort (CA), MoBa (No)...



Travailler ensemble!

- Réseaux

- Nationaux
- Internationaux



euromedicat



- Etudes multicentriques internationales

- Medical birth registries of nordic countries (FI, NO, SE, DK)



- France – Quebec 
- ...



IMI2 821520 -
ConcePTION

ConcePTION

WP1 – Moving beyond pregnancy registries to enhance our understanding of disease-related pregnancy outcomes, medication use and safety of use during pregnancy

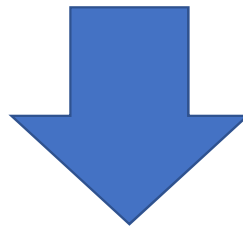
D1.2 Core evidence elements for generating medication safety evidence for pregnancy using population-based data

Core data elements, design and analytical foundations

Lead contributor	Christine Damase-Michel (21 - University hospital of Toulouse) Keele Wurst (41 - Glaxo Smith Kline Research and Development LTD (GSK) LTD)
Other contributors	Anna Belle Beau, Justine Bénévent, Caroline Hurault-Delarue (21 - University hospital of Toulouse, FR) Rebecca Bromley (28 - University of Manchester, UK) Helen Dolk, Maria Loane, Joanne Given (2 - Ulster University, UK) Anja Geldhof (37 - Janssen Pharmaceutica NV, BE) Sue Jordan (23 - Swansea University, UK) Hu Li (42 - Eli Lilly and Company Limited, USA) Michael Stellfeld, Ditte Molgaard-Nielsen (46 - Novo Nordisk A/S, DK) Joan Morris, Matt Pryce (15 - St George's Hospital Medical School, UK) Hedvig Nordeng (14 - University of Oslo, NOR) Meritzell Sabido (45- Merck Healthcare KGaA, DE) Jennifer Zeitlin (19 - INSERM, FR)

Harmoniser!

- les définitions
- les méthodes
- le format des données : « common data model »



- croiser les sources
- Réaliser des études multicentriques



Conclusion

Trop d'incertitudes sur la balance benefice /risque des medicaments chez la femme enceinte

- **Chaque suivi de femme exposée à un médicament (par hasard ou nécessité) apporte des informations précieuses,**
->mieux connaitre les **risques**, mais aussi les **bienfaits!**, des médicaments



- Il est important d'**harmoniser données et définitions**
- Aller plus loin dans la **compréhension des mécanismes** :
→ **anticiper** les effets potentiels des médicaments les plus récents et à venir.

