



CENTRE RÉGIONAL DE  
PHARMACOVIGILANCE  
Centre - Val de Loire



# Antidiabétiques et grossesse

**AP Jonville-Bera**

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

Centre Val de Loire

CHRU Tours

# Introduction

Pathologie fréquente pendant la grossesse

## Différencier :

- Diabète gestationnel # 14% des grossesses  
début à T3
  - Diabète prégestationnel : type I ou II
- Car conséquences maternelles et fœtales différentes

```
graph TD; A[Diabète pendant la grossesse] --> B[Diabète pré gestationnel]; A --> C[Diabète gestationnel];
```

Diabète pré gestationnel

### Type I :

Malformations congénitales  
FC précoce, RCIU, MFIU  
Aggravation diabète maternel (rétinopathie)  
Compl gravidiques: HTA, prééclampsie  
Acidocétose à T3

### Type II :

Malformations congénitales  
Compl gravidiques: HTA, prééclampsie

Diabète gestationnel

Macrosomie (> 4 kg)

(trauma obstétrical, hémorragie PP)

Prématurité

Manif néonatales de hyperinsulinisme  
(hypoglycémie,...)

Retard de maturation pulmonaire

Compl gravidiques : HTA, prééclampsie

Long-terme : intolérance glucidique, obésité, HTA



## **Quelques rappels sur médicaments et grossesse**

# Place des médicaments dans l'incidence des malformations

Issue ou événement lors de la grossesse	Risque de base
Avortement spontané (une fois la grossesse connue)	15-20 %
Perte fœtale (> 20SA)	0,6 %
Anomalie congénitale mineure (répercussion médicale minime, esthétique mineure)	10 - 15 %
Anomalie congénitale majeure (tt médical ou chir, pb esthétique majeur)	2 -3 %
Retard de croissance intra-utérin	7%

## Etiologies des malformations congénitales

- Inconnue : 70%
  - Anomalies chromosomiques, génétiques : 10- 20%
  - Pathologie maternelle : 1- 3 %
  - Infection maternelle : 1 %
  - Médicaments, toxiques 4- 5 % ←
- ↳ Mais cause évitable !

# Le risque tératogène dépend

- **du médicament (mécanisme action, effets directs ou indirects) :**
  - liaison directe à l'ADN: génotoxiques ex : méthotrexate
  - modification voie de signalisation : ligands de récepteurs nucléaires: rétinoïdes,
  - altération de l'épigénome : modifications des histones : acide valproïque
- **de l'affinité préférentielle du médicament pour un organe**
  - ↳ notion de période critique propre à chaque organe
- **de la période d'exposition**
- **de la sensibilité individuelle**
  - effet sur maximum 25 à 30% des fœtus exposés
- **de l'intensité de l'exposition :**
  - effet dose dépendant (VPA, carbamazépine, fluconazole,...)
  - pics de concentrations sont néfastes (ex : VPA)
  - la polymédication peut majorer le risque (ex : antiépileptiques)

# Un médicament peut être tératogène mais ne pas augmenter le taux global de malformations !

ex : misoprostol (Cytotec<sup>®</sup>, Mifegyne<sup>®</sup>)

**3 études prospectives (n > 300) :**

pas d'augmentation du risque de malformations majeures !

**Etudes cas-témoins :**

Effet tératogène démontré (membres, face, crâne, SNC , Möbius)

- Möbius (paralysie nerfs crâniens) OR à 25 [11-57]
- malformations des membres OR à 12 [5-29]

**Car les malformations induites ont une incidence spontanée très faible**

Möbius = 1/50 000 naissances ; anomalies membres = 5/10 000 naissances

Risque populationnel

↑ risque Malformation x 25

≠ Risque individuel

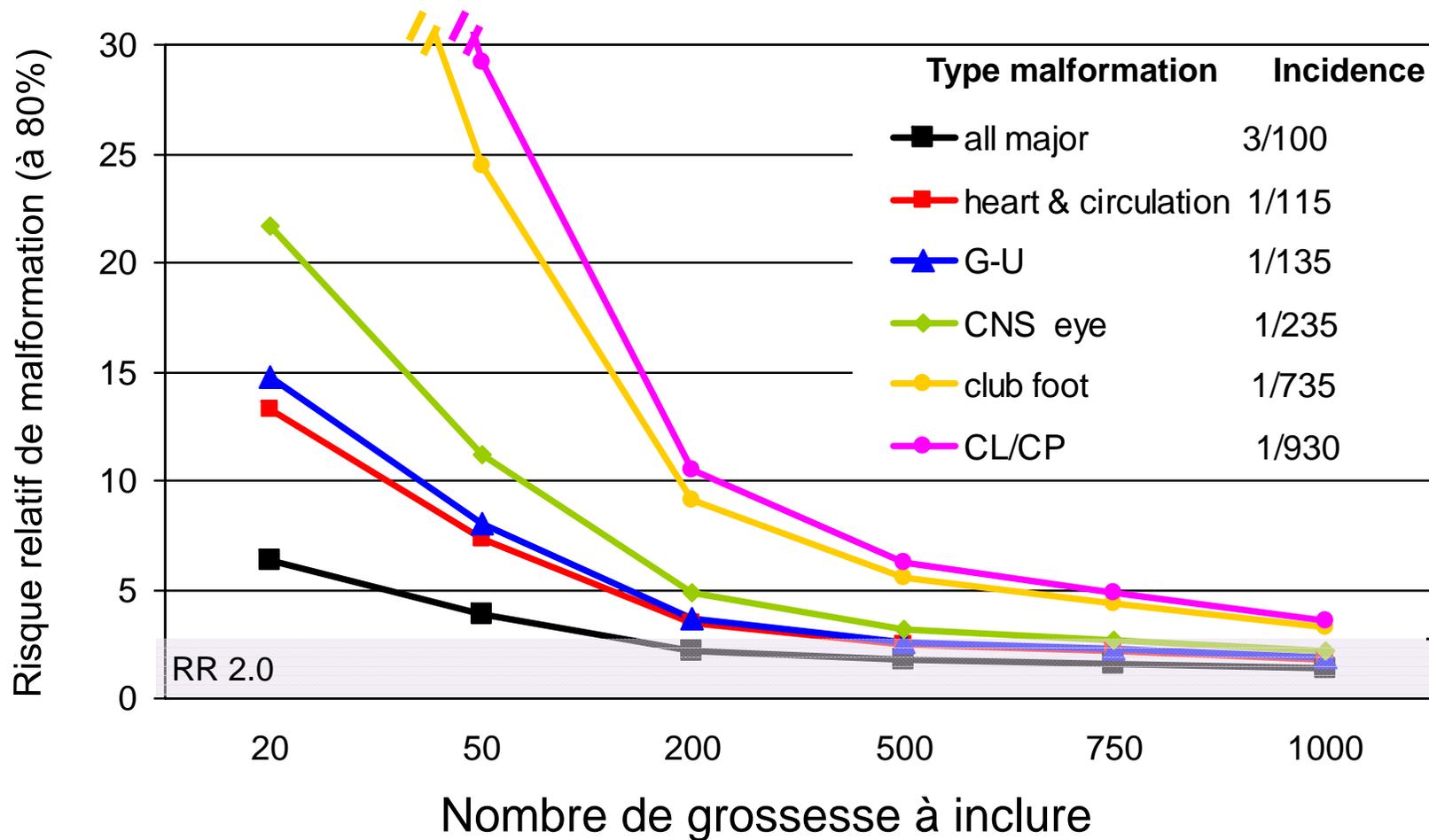
≠ si femme exposée à T1, risque absolu # environ 2°/°°

1 cas Möebius pour 2000 femmes exposées

→ Risque augmenté (dans la population) ≠ risque élevé (pour une patiente donnée)

# Plus la malformation est rare, plus elle est difficile à détecter

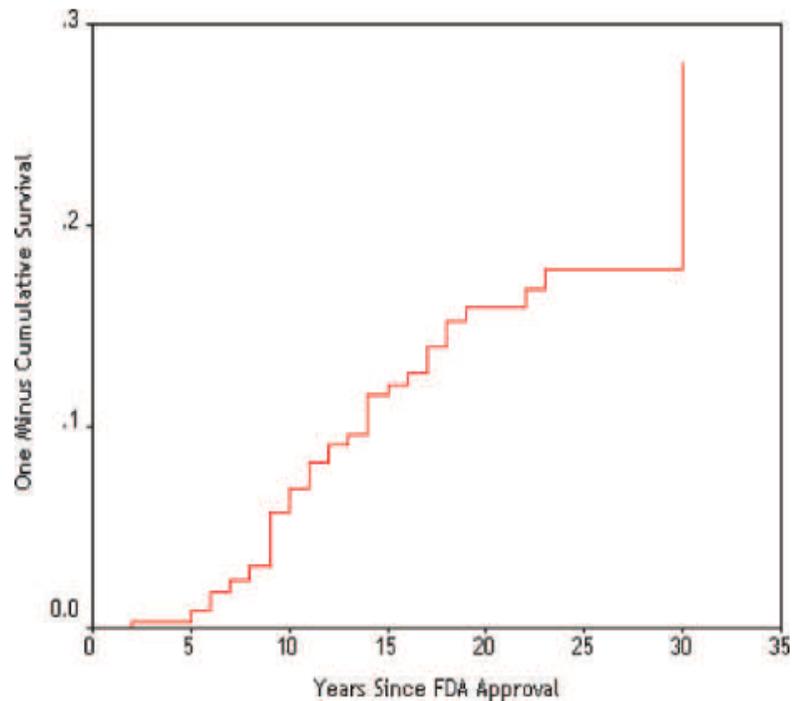
## Les études doivent avoir une taille suffisante



## Temps mis pour estimer les conséquences pour la grossesse d'un médicament donné

### Evolving Knowledge of the Teratogenicity of Medications in Human Pregnancy

MARGARET P. ADAM,\* JANINE E. POLIFKA, AND J.M. FRIEDMAN

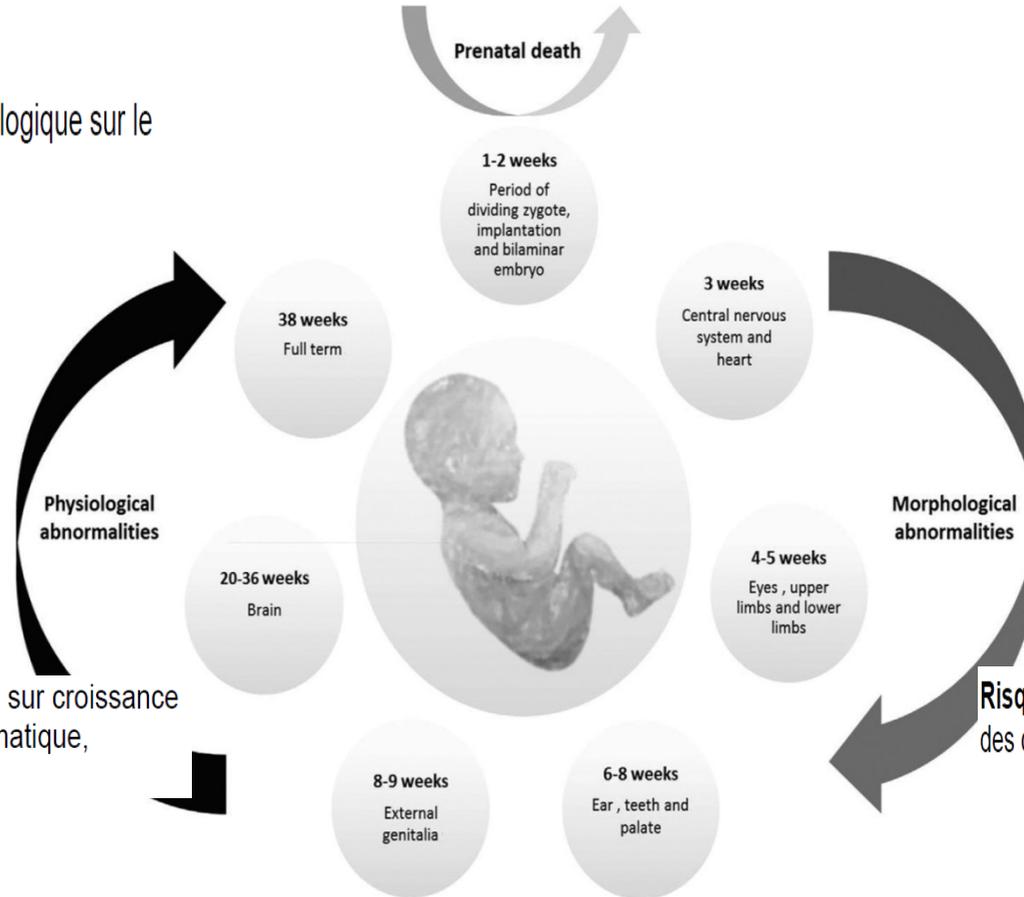


**Figure 1.** Kaplan–Meier analysis of time between FDA approval and assignment of a TERIS risk rating other than “undetermined” for 403 treatments approved by the FDA since 1980 and originally rated as having an “undetermined” teratogenic risk.

*We estimate the mean time necessary to assign a more precise risk to treatments initially judged to have an “undetermined” risk to be 27 years*

**Loi du tout ou rien** : peu d'échanges materno-embryonnaires (tenir compte T ½ élimination du médicament)

**Risque néonatal** : effet pharmacologique sur le nouveau-né



**Risque fœtal (foetotoxique)**: effets sur croissance et la maturation (histologique, enzymatique, fonctionnelle)

**Risque tératogène** : altération de la mise en place des organes

**Toute la grossesse**

**Risque de fausse couche ou de mort foetale**  
**Risque à distance** : cancérogenèse, troubles du développement psychomoteur...

# Rôle du terrain, des facteurs environnementaux,..

Consommation alcool

↳ sd d'alcoolisation fœtal

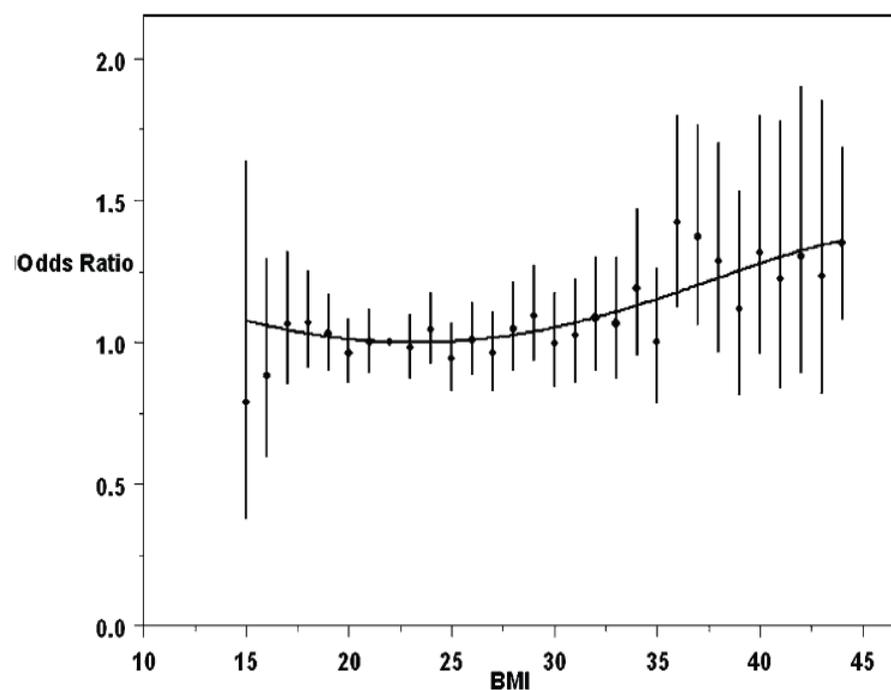


FIGURE 1. Odds ratios for all congenital heart defects by maternal BMI

Obésité maternelle

↳ malformations cardiaques

Maternal obesity and congenital heart defects: a population-based study  
Am J Clin Nutr 2012 JL Mills

# Rôle de la pathologie maternelle dans les malformations

Diabetologia (2012) 55:870–872  
DOI 10.1007/s00125-012-2504-6

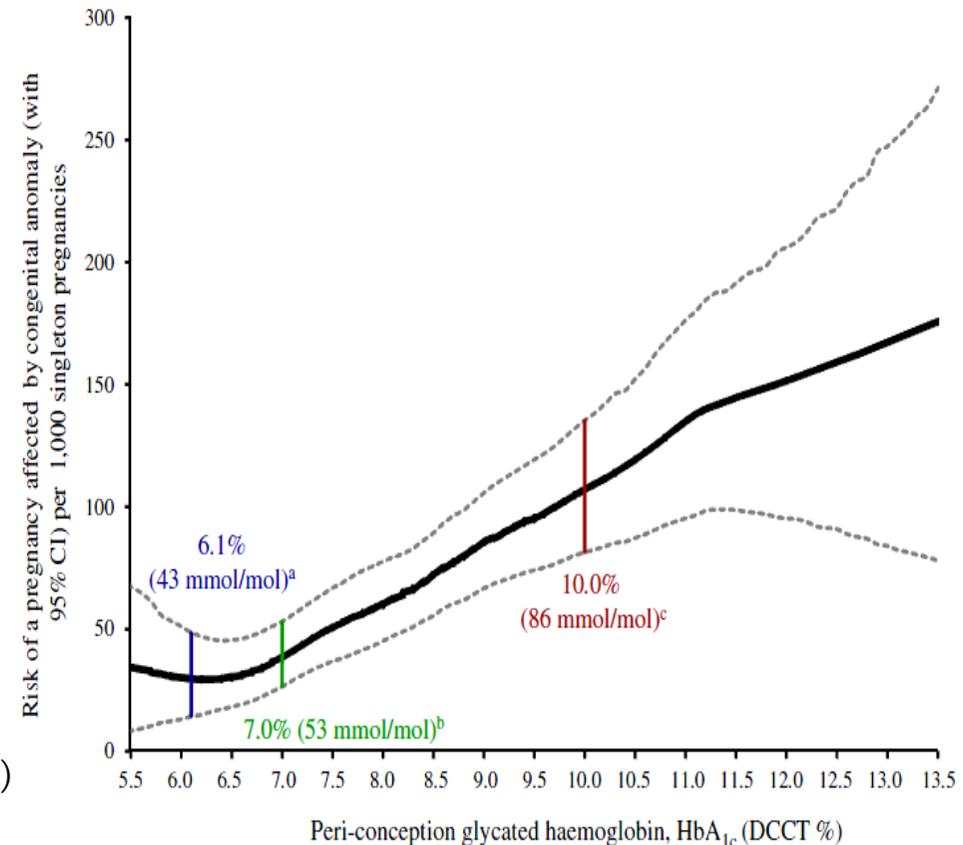
COMMENTARY

## Congenital anomalies in diabetic pregnancy: an important confirmation

D. R. Hadden

Risque de malformation caudale, cardiaque  
et neurologique en fonction du taux HbA1c  
au moment de la conception

Bell - Diabetologia (2012)



↳ La peur d'un risque pour le fœtus ne doit pas conduire à sous traiter la femme enceinte

# Le diabète non contrôlé majore le risque de malformation

## Si diabète I ou II

Risque malformatif proportionnel au taux HbA1c

Incidence malformations = 6 à 12% (x 2 à 3/ pop générale)

**Seulement au 1<sup>er</sup> trimestre**

## Malformations:

- cardiaques
- neurologiques : AFTN
- uro-génitales
- gastro-intestinales
- Syndrome de régression caudale (spécifique)

Régression vertèbres sacrées et coccygiennes, raccourcissement du fémur, anomalies urogénitales et cardiovasculaires (peu viable)



**Figure 1.20.** Note the anal atresia and postural deformities of the hands and lower body in the same infant.

# Le placenta n'est pas une barrière ! c'est un organe d'échanges

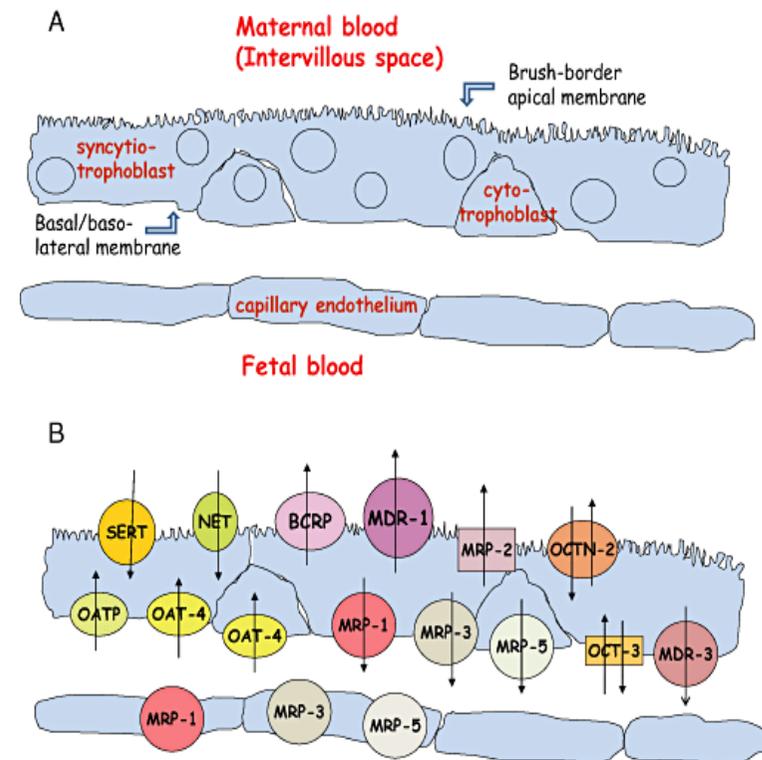
## Les médicaments passent chez le fœtus

avec conséquences différentes :

- concentration - fœtus < mère
- fœtus = mère
- fœtus > mère

## Modalités :

- **diffusion passive bidirectionnelle** (< 600 DA)  
médicaments de petit PM
- **pinocytose ou endocytose** : les Ig G  
ex : les « mab »
- **transporteurs d'influx ou d'efflux**  
( +/- génétiquement déterminés)  
ABC (Pgp,...), SLC (OCT,...),  
ex : saquinavir, paclitaxel, metformine
- **métabolisme placentaire** : cyp 450, UGT,...  
ex : prednisolone, oxcarbazépine



# Passage transplacentaire des ADO

- **Biguanides**
  - **metformine** : transporteur PgP et BCRP  
passage rapide, accumulation placentaire,  
concentration fœtale = 50 à 100% de la conc maternelle  
à la naissance conc [sang cordon] >= conc [sang mère]
- Sulfamides hypoglycémants
  - **glibenclamide** : faible passage transplacentaire (# 4%)  
indélectable dans le sang du cordon (n=201 femmes)
  - autres : tolbutamide (passage placentaire important mais variable)
- Analogues du glucagon likepeptide-1
  - exenatide : 1 étude faible passage
  - *liraglutide*
- *Inhibiteurs de DDP4:*
  - *saxaglitpine, sitagliptine, vildagliptine*
- *Inhibiteurs alphaglucosidase*
  - *acarbose, miglitol*
- *Insulinosecreteur non sulfamide :*
  - *repaglinide*

# Passage transplacentaire des insulines

- **Insuline** ( 6000 DA) : ne passe pas le placenta
- **Analogues de l'insuline:**
  - glargine (lente) : ne passe pas le placenta
  - asparte, lispro (rapides) : a priori ne passe pas le placenta
  - glulisine (rapide) et détémir (lente) : a priori ne passe pas le placenta



# Les insulines

- **Insuline humaine** : « possible »

- **Glargine** : « peut être envisagée si nécessaire »

nombreuses données chez la femme enceinte (> 1000 grossesses dont 580 à T1) : pas d'effet spécifique de la glargine sur la grossesse, pas d'effet malformatif ni toxique foetal spécifique  
Profil glycémique plus stable pendant la grossesse

- **Asparte** : « peut être utilisé pendant la grossesse ».

Deux essais cliniques randomisés contrôlés (349 grossesses) versus insuline humaine soluble : pas d'effets délétères sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

- **Lispro** : « peut être utilisé pendant la grossesse ».

Grand nombre de grossesses exposées (#900)

1 étude (111 grossesses) : pas d'effet indésirable sur la grossesse ou sur la santé du nouveau-né.

Essai dans diabète gestationnel : meilleure HbA1c dans le groupe traité par lispro

Moins d'hypoglycémie / insuline régulière

- **Glulisine** : « la prudence s'impose chez la femme enceinte » (*non recommandé en 1<sup>er</sup> intention*)

études animales = RAS (mais tumeurs des glandes mammaires)

peu de données chez la femme enceinte (< 300 grossesses)

- **Detemir** : « peut être envisagé durant la grossesse, mais tout bénéfice potentiel devra être évalué au regard d'une possible augmentation du risque d'issue défavorable de la grossesse. »

Essai clinique femmes enceintes diabète type 1

Levemir (n=152) vs insuline NPH (n=158) en association à NovoRapid.

	<b>Levemir</b>	<b>NPH</b>
événements indésirables sévères chez les mères	61 [40 %]	49 [31 %]
événements indésirables sévères chez les nouveau-nés	36 [24 %]	32 [20 %]
nombre d'enfants nés vivants	50 (83 %)	55 (89 %)
Enceintes après randomisation		
malformations congénitales :	4 (5 %)	11 (7 %)
malformations majeures :	3 (4 %)	3 (2 %)

Post AMM : 250 grossesses = RAS.

- **Degludec** (lente): « pas d'expérience clinique concernant l'utilisation chez la femme enceinte. »

études chez l'animal = RAS

## Attention !

Absence de passage transplacentaire ≠ absence de conséquence fœtale

Prendre en compte les conséquences fœtales d'une différence d'efficacité

Car mauvais équilibre glycémique → ↑ malformations, pathologies néonatales,...

Donc nécessité d'essais cliniques pendant la grossesse !

Table 1

Outcome of insulin therapy versus other protocols in gestational diabetes mellitus.

Type of insulin	Other protocols	Outcome
<sup>a</sup> NPH and regular insulin	Diet	Lower newborn macrosomia
<sup>b</sup> Not specified	Diet	No differences in neonatal complications
<sup>c</sup> NPH and regular insulin	Diet	Lower macrosomia, birth weight, and ponderal index
<sup>d</sup> NPH and rapid-acting regular insulin	Diet	No differences in newborn macrosomia
<sup>e</sup> Long-acting insulin	Short-acting insulin	Higher macrosomia and birth weight
<sup>f</sup> Regular insulin and NPH insulin	Insulin analogues	Lower cranial-thoracic circumference ratio
<sup>g</sup> Insulin lispro or regular insulin	Insulin analogues	No differences in neonatal height, weight, and Apgar score
<sup>h</sup> Regular and intermediate acting insulin	Glyburide	No differences in neonatal complications
<sup>i</sup> Short- and long-acting insulin	Glyburide	Lower macrosomia
<sup>j</sup> NPH and regular insulin	Metformin	Higher arm and chest circumference, height, and birth weight
<sup>k</sup> NPH and regular insulin	Metformin	Higher jaundice, respiratory distress, neonatal intensive care unit admission, and preterm labour
<sup>l</sup> NPH insulin	Metformin	Higher neonatal hypoglycaemia
<sup>m</sup> Long-acting and rapid-acting insulin	Metformin	Lower incidence of vacuum extraction deliveries and caesarean sections
<sup>n</sup> NPH and regular insulin	Metformin	No differences in newborn BMI, glycaemia, umbilical cord C-peptide, and birthweight
<sup>o</sup> Not specified	Metformin	No differences in shoulder dystocia, hyperbilirubinemia, prenatal mortality, and need for intensive care treatment

# Metformine et grossesse

Utilisé depuis 40 ans : grossesse et SOPK ++

car / insuline : moins cher, per os et pas d'hypoglycémie

Données d'exposition pendant la grossesse très nombreuses +++

## **Données précliniques:**

Effets sur la respiration mitochondriale, sur la croissance tissulaire, effets épigénétiques et sur la réponse néonatale gluconéogénique

## **Données animales:**

Données discordantes : négatives sauf 1 chez le rat : AFTN et anophtalmie

effets métaboliques dans la descendance

Autorisé pendant la grossesse dans certains pays

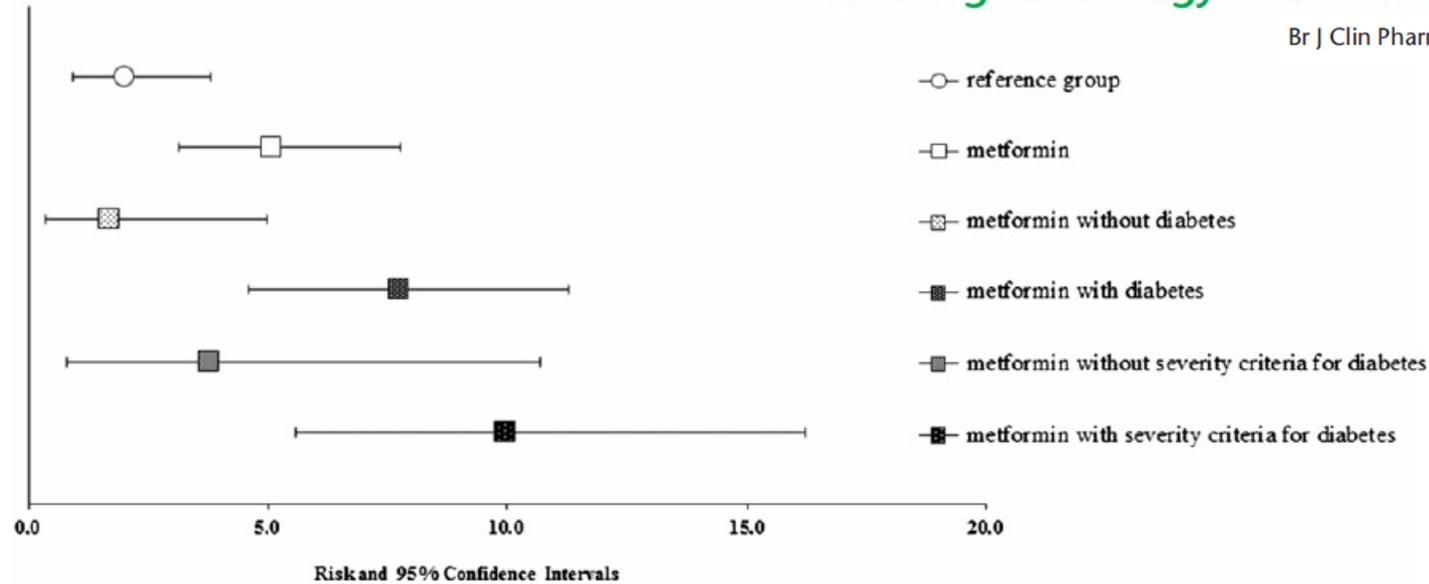
mais réticences car crainte des conséquences fœtales

**Exposition à T1** (> 1000 grossesses) : pas d'augmentation du risque de malformation majeure

Diminution du risque de FCS (dans SOPK)

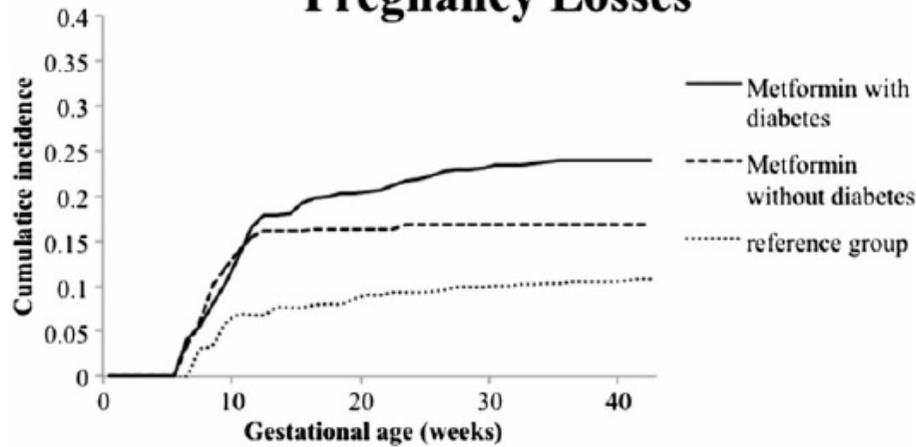
# Pregnancy outcomes in women on metformin for diabetes or other indications among those seeking teratology information services

Br J Clin Pharmacol (2018) 84 568–578 568



Risk of major birth defects stratified by exposure to metformin, indication and severity of diabetes

## Pregnancy Losses



# metformine et grossesse (2)

**Exposition T2 et/ou T3** (>1200 grossesses) et T1 à T3 (> 500 grossesses):

Méta-analyse de 41 études (2017) : pas d'augmentation du risque de prématurité, de pré-éclampsie, de poids de naissance élevé ou bas, de la mortalité et de la morbidité néonatale.

**Essais dans DG** : /insuline : contrôle glycémique = ; prise de poids < ; hypoglycémies néonatales < mais acc prématurés > ; taux d'échec >

**Etudes avec suivi à long terme** : à 4 et 9 ans : BMI > témoins (vs placebo ou insuline)

→ Prescription possible en 2<sup>ème</sup> intention (car contrôle glycémie < insuline) si insuline insuffisante

*Association américaine du diabète et Collège américain de gynéco-obstétrique « En raison des risques potentiels de la metformine (effets métaboliques à long terme,...), il est prématuré de conclure que la metformine est équivalente à l'insuline pendant la grossesse et des essais cliniques comparatifs sont nécessaires afin de mieux évaluer les conséquences pendant la grossesse et à distance »*

**A cautionary response to SMFM statement:  
pharmacological treatment of gestational diabetes**

MONTH 2018 American Journal of Obstetrics & Gynecology

# Sulf hypoglycémiantes et grossesse

## Glibenclamide

### Données animales:

A priori pas d'augmentation de l'incidence des malformations

**Exposition à T1** : peu de données disponibles

**Exposition T2 et/ou T3** (>8000 grossesses):

Études en faveur du risque majoré : hypoglycémie, pré-éclampsie, macrosomie,

Méta-analyse sur 741 grossesses : pas d'augmentation du risque de prématurité, hypoglycémie, macrosomie, poids de naissance, admission en néonatalogie.

**Essais dans DG** : vs insuline : contrôle glycémique = ; hypoglycémies néonatales > ; macrosomie >

**Méta-analyse essais dans DG vs metformine** : prise de poids >, macrosomie >, RCIU >

Étude française 2018 : incidence des complications néonatales glibenclamide = insuline

**Études avec suivi à long terme** : aucune donnée

→ Prescription possible en 2<sup>ème</sup> intention (car contrôle glycémie < insuline) si insuline insuffisante  
(mais après la metformine)

# Sulf hypoglycémiants et grossesse (2)

## Les autres

### Données animales:

Carbutamide, glimépiride, tolbutamide : Effets tératogènes (liés à l'hypoglycémie induite ??)

### Données humaines:

Tolbutamide, chlorpropamide, Cas isolés de malformations

Tolbutamide (passage placentaire ++ en fin de grossesse) : hypoglycémies, thrombopénie

→ Substituer avant la conception ou dès la découverte de la grossesse

# Les autres

- **Inhibiteurs alphaglucosidase:**

- acarbose : non tératogène chez animal ; une étude dans DG sur 100 grossesses = RAS

- miglitol : reduction du poids fœtal chez l'animal ; pas de donnée humaine

- **Inhibiteurs de DDP4:**

- non tératogènes chez animal

- saxaglitpine, vildagliptine : pas de donnée humaine

- sitagliptine : 25 grossesses (2 malformations)

- **Analogues du glucagon likepeptide-1**

- éxénatide et liraglutide : tératogène chez animal ; pas de donnée humaine

- **Insulinosecreteur non sulfamide :**

- repaglinide : non tératogène chez animal mais déformations squelettiques

- pas de donnée humaine

## 6. Patiente enceinte ou envisageant de l'être

### Avis n°28 – Patiente enceinte ou envisageant de l'être (texte repris des recommandations HAS/ansm 2013)

« Les femmes en âge de procréer doivent être informées de l'intérêt d'un bon contrôle glycémique avant et durant la grossesse afin d'améliorer le pronostic obstétrical. Une cible d'HbA<sub>1c</sub> si possible inférieure à 6,5 % est recommandée avant d'envisager la grossesse. Durant la grossesse, l'équilibre glycémique doit être évalué par des glycémies capillaires pluriquotidiennes. Des glycémies inférieures à 0,95 g/L à jeun et 1,20 g/L en postprandial à 2 heures et un taux d'HbA<sub>1c</sub> inférieur à 6,5 %, sous réserve d'être atteints sans hypoglycémie sévère, sont recommandés.

Les risques de complications maternelles et fœtales peuvent être réduits en optimisant le contrôle glycémique avant le début et tout au long de la grossesse. Idéalement, la femme enceinte diabétique doit être prise en charge avant la conception. Du fait de l'importance d'un contrôle glycémique optimal dès le début de la grossesse, les anti-diabétiques oraux non foeto-toxiques\* ne doivent pas être interrompus avant la mise sous insuline et celle-ci doit être la plus précoce possible. Le schéma optimisé fait souvent appel à des schémas multi-injections comprenant des analogues de l'insuline rapide et l'insuline lente ou intermédiaire\*\*. Les besoins nutritionnels de la femme enceinte diabétique sont les mêmes que pour la femme enceinte non diabétique.

*Il est recommandé de mettre en place un schéma insulinique optimisé le plus précocement possible, afin d'atteindre et de respecter les objectifs glycémiques stricts. Une coordination étroite entre équipe gynéco-obstétricale, équipe endocrinologique et médecin généraliste est recommandée. Cette prise en charge doit débiter avant la conception. »*

\* à savoir la metformine (« Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la metformine au 1<sup>er</sup> trimestre sont très nombreuses et rassurantes ») et le glibenclamide (« Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au glibenclamide au 1<sup>er</sup> trimestre sont peu nombreuses, mais aucun effet malformatif n'est retenu à ce jour ») [Source : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), Hôpital Armand-Trousseau, Paris ; <https://lecrat.fr/>]

\*\* Les insulines disposant d'une AMM pendant la grossesse sont l'insuline rapide humaine, la NPH, et l'aspart ; les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro, de la détémir et de la glargine U100 sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né, et la prescription de ces insulines peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

# Le centre régional de pharmacovigilance un recours pour l'évaluation du risque et l'aide à la prescription pendant la grossesse



## Le CRPV offre :

Une consultation pharmacothérapeutique personnalisée

- ➔ évaluation actualisée des risques avec une réponse écrite
- ➔ aide au choix du médicament
- ➔ conseils pour le suivi, la prise en charge à la naissance et l'allaitement

## Rôles du CRPV :

- ➔ Enregistrement des cas de malformation, de foetotoxicité pour alerte ANSM
- ➔ Enregistrement des grossesses exposées, puis suivi à la naissance (même sans question) pour études épidémiologiques

Médicaments et grossesse :  
quels risques ?



Des professionnels pour vous conseiller

travail en réseau avec autres CRPV : base nationale TérappeL ➔ base européenne ENTIS

## Les attentes du CRPV ... en retour = une collaboration bilatérale

- Des données précises pour toute patiente pour
  - La qualité de la réponse et de la prise en charge
  - Assurer un suivi individualisé
- La possibilité de pouvoir suivre les demandes
  - Constitution d'un registre d'exposition
  - Mise à disposition ultérieure des données

Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern

Neurology 86 June 14, 2016



# Merci de votre attention

 Centre de Pharmacovigilance Centre Val de Loire  
CHRU Tours

 02 47 47 37 37

 02 47 47 38 26

 [crpv@chu-tours.fr](mailto:crpv@chu-tours.fr)

Site internet <http://www.pharmacovigilance-tours.fr>