

Annexes

1 Questionnaire

Questionnaire TM pour entretiens semi-dirigés

(Date, lieu et personne interrogée)

Bonjour, je vous remercie d'avoir accepté de me recevoir. Je suis une étudiante en médecine à l'UNIL-CHUV et réalise mon travail de master en pharmacologie clinique sur le lien entre exposition d'origine médicamenteuse et troubles neurodéveloppementaux. Notre objectif est d'évaluer la faisabilité et la pertinence d'une recherche sur la part possible des origines médicamenteuses dans les troubles neurodéveloppementaux sévères. Pour ce faire, nous menons une enquête qualitative sous forme d'entretiens semi-dirigés avec plusieurs intervenants de différents milieux, en espérant obtenir un bon reflet des opinions générales sur ce sujet. La durée de ces interviews est de 45' environ au travers d'une douzaine de questions. Nous ne projetons pas d'enregistrer ces conversations mais avec votre accord d'intégrer éventuellement quelques « verbatim » :

Comment souhaitez-vous le cas échéant être cité, anonymement, avec votre fonction ou nominativement ?
---	-------------------------

Vous pourrez en outre avoir accès au travail final destiné en l'état à la faculté.

Comment puis-je vous l'envoyer ?
----------------------------------	----------------

Est-ce que ces conditions vous conviennent et avez-vous des commentaires avant que nous ne commençons ?
---	---

1/ Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?
---	--

Prévalence/tendances
Sécurité assurée par la réglementation actuelle
Part des troubles neuro-développementaux

Évaluation de la tératovigilance actuelle
Identification de nouveaux tératogènes
Risques et bénéfices
Classification
Degrés de certitude
Prise en compte des impacts intangibles tels que transgénérationnels, ♂, multifactoriels)

5/ Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Volonté/agenda politique vs. autres initiatives
Contribution et suite
Sous-estimation des cas
Couverture médiatique
Extrapolation à d'autres tératogènes

6/ Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Part du sujet dans la littérature médicale
Animal vs. humain

.....

12/ Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Application concrète (mises en garde, classification, RMP, etc.)

Sphères d'influence

Inertie « from bench-to bedside »

Études ultérieures de plus grande envergure

Apports secondaires tels que lacunes dans les investigations médicales

13/ Vous êtes actuellement... Quelles sont vos responsabilités actuelles ? Quelle est votre formation et expériences passées ?

Tératogénicité

Engagement professionnel

Auriez-vous d'autres points à ajouter non abordés lors de notre discussion ?

Nous avons planifié d'autres entretiens avec différents intervenants dont milieux politiques, juridiques, réglementaires, médicaux, industriels, médiatiques, éthique et patients.

Voyez-vous d'autres contacts pertinents ou indispensables à interroger ?

Je vous remercie de votre contribution et du temps que vous m'avez accordé.

Pourrais-je me permettre de vous recontacter très brièvement par email par exemple si des questions liées aux thèmes que nous avons abordés ou à vos propos émergent lors de la suite de mon travail ?

2 Cadre légal précisé par les juristes interrogés

Pour remédier à ce rapport de force inégal lors d'indemnisation par les familles de patients, les class actions à l'américaine (initiées en 1950 lors de l'explosion du cargo SS Grandcamp à Texas City) pourraient également faire figure de remède cependant le conseil fédéral a en Février 2020 renoncé à introduire cette possibilité en Suisse. Mais, en vigueur en France depuis 2014, elles ne sont quasi pas employées à cause de leurs instructions préalables laborieuses. J.P. Simon les qualifie de « peu réalistes car les circonstances et les situations personnelles hétérogènes empêchent de joindre les affaires et les identités des parties adverses peuvent diverger ».

Pour les plaignants individuels exposés à une substance suspectée tératogène restent alors deux options : action au civil ou au pénal. La première répond à un dommage causé. Il y a alors une évaluation de ce dernier qui peut être de différentes natures : perte économique liée à l'impossibilité selon le handicap d'exercer pleinement une activité pour subvenir à ses besoins à court et long-terme, tort moral et incapacité d'être autonome dans les activités de la vie quotidienne. Le pénal, quant à lui, est engagé potentiellement d'office par le ministère public qui représente la société et juge au nom de la société un comportement ayant entraîné des lésions corporelles. Le dossier de l'hormone de croissance, cité dans le paragraphe précédent, démontra que la longueur de l'instruction pénale qui ainsi exacerba le sentiment d'injustice des plaignants, incita à investir la voie civile.

Droit interne

1	Etat – Peuple – Autorités
2	Droit privé – Procédure civile – Exécution
3	Droit pénal – Procédure pénale – Exécution
4	Ecole – Science – Culture
5	Défense nationale
6	Finances
7	Travaux publics – Energie – Transports et communications
8	Santé – Travail – Sécurité sociale
9	Economie – Coopération technique

Constitution (l'art. 118b fonde la LRH)
Code civil et des obligations (incl. LRFP)
Code pénal

Dont LRH et LTPH

Le producteur pharmaceutique reste soumis à la LFRP (responsabilité causale uniquement soit sans faute) tout comme à la LPTH (déclaration obligatoire d'effets indésirables) (52) et les médecins au code des obligations. Quatre conditions doivent coexister pour engager leur responsabilité : illicéité + faute (contrairement à la LFRP), dommage et lien de causalité.

Pour le représentant de Sanofi, « La part juridique a des limites dont la prescription et la nécessité d'un lien de cause à effet ». Ces dispositions incitent en effet à la réflexion sur « l'illusion marchande du caractère réparable des dommages par le jeu des compensations monétaires » et à lui préférer un itinéraire de réparation (50) : « réaliser, reprocher, réclamer » (53) soit respectivement caractériser leur ressenti, identifier des responsabilités et tenter d'apporter un ensemble de contreparties incluant sans s'y limiter les condamnations des responsables, dédommagement, devoir de mémoire et d'éviter les répétitions futures.

La loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain en vigueur depuis 2014 vise à préserver les droits de tout individu impliqué dans les recherches scientifiques. Son article 34 fixe notamment les conditions exceptionnelles dans lesquelles une autorisation de procéder avec un défaut de consentement pourrait être accordée. Cependant, quelques médias ont discrètement relayé l'exemple du médecin des HUG accusé de violation de la LRH, s'agissant de recherches sur les îlots de Langerhans sans consentement des donneurs ni autorisation de la commission d'éthique compétente. Son acquittement pose selon les termes à l'antenne de la RTS (Forum du 15 Août 2020) la question d'un vide juridique subsistant autour de la LRH. Cependant, l'actualité avec les études pour identifier des traitements contre le Sars-Cov-2 est aussi une opportunité de rappeler les fondamentaux (exemple de

l'étude StayHome de Unisanté par le service des maladies infectieuses le 27.04.2020) calqués sur le code de Nuremberg: outre un objectif bien défini, une méthodologie adéquate détaillée et la qualification des investigateurs, le protocole doit être scientifiquement légitime, le rapport risque/bénéfices favorable et le consentement éclairé des participants libres de le révoquer en tout temps. Conformément à la déclaration d'Helsinki, l'approbation de la commission d'éthique compétente est requise. Un bref retour sur les dernières décennies met en évidence les jalons fondant ces principes sur certains desquels nos interlocuteurs s'appuieront.

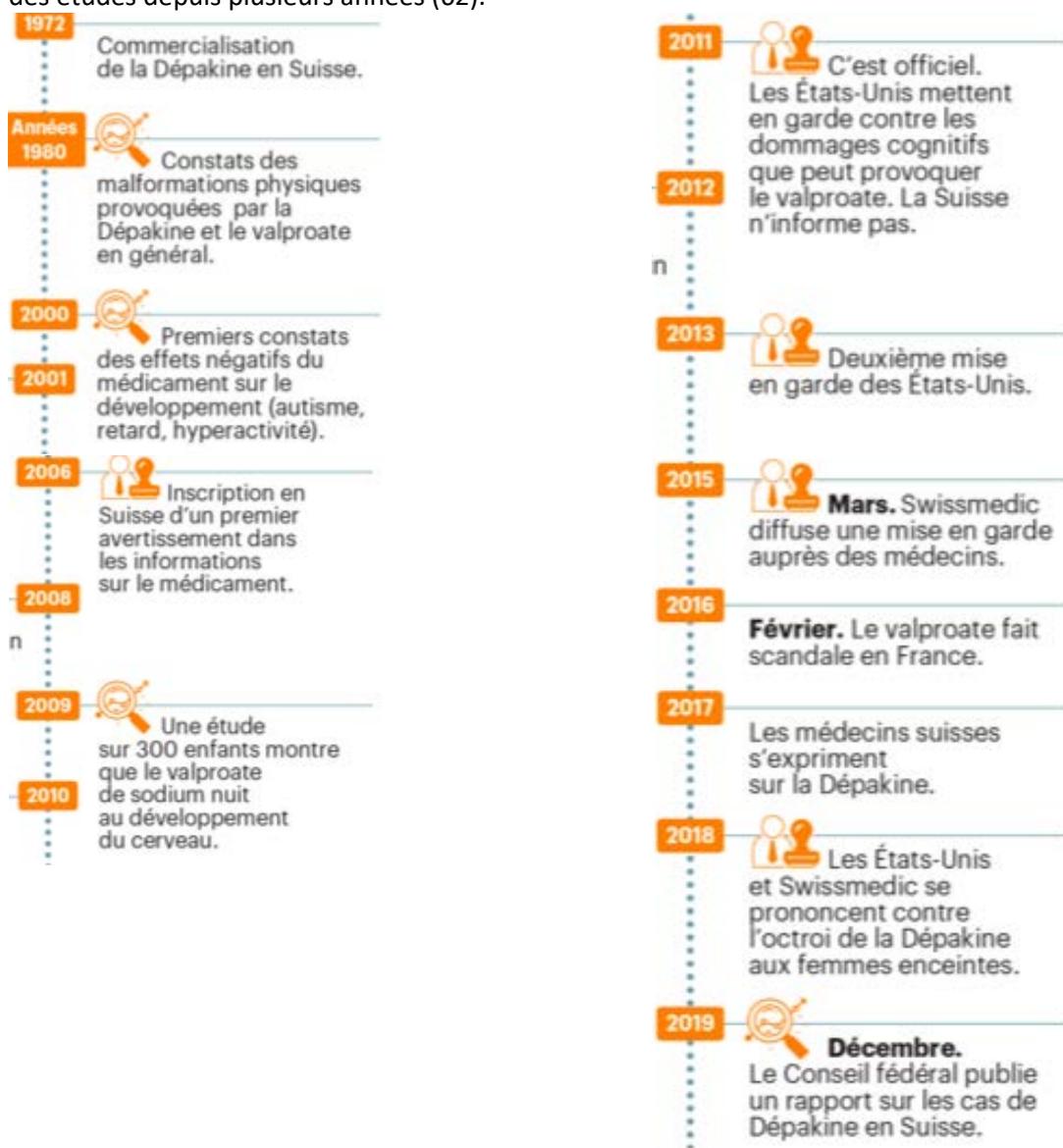
- 460 Serment d'Hippocrate
- 1906 Wiley act
- 1938 U.S. Food, Drugs and Cosmetic Act
- 1947 Code de Nuremberg
- 1962 Amendement Kefauver-Harris
- 1964 Déclaration d'Helsinki
- 1979 Rapport Belmont
- 1996 ICH Good Clinical Practices

Etapes-clés de l'histoire de l'éthique dans la pratique et recherche médicale

Les expérimentations durant la seconde guerre mondiale ont en définitive abouti aux Good Clinical Practices en 1990 de l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). En Suisse, ces principes sont concrétisés par l'entrée en vigueur de la LPT puis la LRH respectivement en 2002 et 2014, l'adoption de l'article 118b de la constitution en 2010 ayant permis une réglementation uniforme au niveau fédéral.

3 Introduction du valproate de sodium en Suisse

Synthétisé en 1882 par Burton, ses exceptionnelles propriétés anticonvulsives sont mises en évidence par sérendipité en 1963 au laboratoire de médecine et pharmacie de Grenoble sur des lapins et des rats (le valproate fut utilisé comme solvant mais est en fait un anticonvulsivant plus efficace que son soluté) (57). Il est commercialisé en France en 1967, soit cinq ans seulement après les premiers essais sur les animaux, puis sur le marché suisse depuis 1972, par le laboratoire Sanofi sous le nom de Depakine® puis sous différents génériques. La tératogénicité sur les modèles animaux avait déjà été suspectée antérieurement mais dès 1980 des études confirment des malformations telles que anomalies de fermeture du tube neural et dysmorphies faciales également chez les humains, dans 10% des expositions in utero. Le risque assorti d'une valeur seuil basse de la dose est proportionnel à celle-ci, sa probabilité majorée en cas d'administration conjointe avec d'autres antiépileptiques (58–61). C'est en 2006 seulement que de possibles troubles du développement tels que déficiences cognitives et TSA sont rapportés dans la notice. En effet, à cette date ce type de troubles avait été observé dans des études depuis plusieurs années (62).



Chronologie de l'histoire de la Depakine® sur le marché suisse, adapté de la tribune de Genève du 04.01.2020

Il faut attendre le 13.03.2015 pour une première DHPC qui restreint la prescription de valproate aux femmes en âge de procréer, notamment épileptiques, aux seules situations sans autres alternatives thérapeutiques compte-tenu des risques de malformations et troubles neurodéveloppementaux, respectivement chez 10% et 30 à 40% des expositions. Les 12.10.2016 puis le 12.12.2018 respectivement, de nouvelles DHPC et une carte d'information et un formulaire annuel d'accord de soin sont instaurés ; le valproate est alors contre-indiqué chez les jeunes filles et chez les femmes en âge de procréer sauf si les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies, et une grossesse chez les patientes bipolaires devient une contre-indication absolue valproate. Ces DHPC, validées par Swissmedic en tant qu'autorité réglementaire, sont émises par les firmes fournissant à cette date le valproate, dont Sanofi qui le commercialise sous le nom Depakine[®] et Valproate chrono[®] (depuis 1967 par le laboratoire Labaz racheté par Elf-Aquitaine qui fonde Sanofi).

Sanofi appartient avec Johnson & Johnson, Novartis, Roche et Pfizer aux cinq premières entreprises pharmaceutiques mondiales. Ces dernières représentent environ le quart de l'activité de cette industrie qui génère un chiffre d'affaire annuel supérieur à 1000 milliards d'USD en 2018. Les 10 médicaments les plus vendus dans le monde représentant 10% du total appartiennent à 5 classes dont antirhumatismaux, anticoagulants, antidiabétiques, anticancéreux et antiépileptiques (63).

Sanofi a été créée en 1973 de la fusion de différents laboratoires historiques avec des axes privilégiés tels que vaccins, antidiabétiques, immunosuppression, antiagrégants/coagulants et antiépileptiques. Le valproate représentait en 2015 1% des ventes (les génériques de dix laboratoires en sus) et sa licence de commercialisation sur le marché américain a été cédée au groupe Abbott. Il est indiqué dans différents types d'épilepsies notamment en monothérapie et en deuxième ligne dans les épisodes maniaques bipolaires.

4 Essais précliniques

Une identification d'effet tératogène en amont de la mise sur le marché reste ainsi seulement permise via des essais précliniques *in vitro* (Embryonic Stem-Cell, Micromass, Whole Embryo Culture) et *in vivo* animaux. Dès la fin du XIX^{ème} siècle, l'embryologiste Camille Dareste réalisa des expériences sur des poules puis l'industrie pharmaceutique s'approprie l'exploitation des modèles animaux (dont Roche et les benzodiazépines en 1957), préalables incontournables aux essais cliniques sur des sujets humains sains puis malades en vue de l'autorisation de mise sur le marché. Les phases précliniques déterminent les paramètres de pharmacocinétique et de pharmacodynamie sur plusieurs semaines et évaluent une potentielle toxicologie aiguë puis chronique. Des études de sécurité reproductive sur des modèles matures sexuellement sont aussi menées pendant plusieurs mois. Ces dernières conduisent le cas échéant à un plan de gestion des risques équivalent à un arbre de décision où une procédure particulière est appliquée pour mitiger les risques potentiels liés à l'exposition de populations spécifiques (par exemple contraception documentée ou test de grossesse préliminaire). Quoiqu'il en soit, seules des conséquences à court-terme sur des animaux sont examinées à la différence de la pharmacovigilance.

(ICH S5(R3) Guideline on Detection of Toxicity to Reproductions for Human Pharmaceuticals)

Durant les prémices de ce cheminement, le choix de l'espèce animale est capital : les rongeurs, même s'ils sont largement représentés dans ces études sur la sécurité reproductive, doivent, par souci d'exhaustivité, être accompagnés d'un autre ordre mammalien, lapins ou singes (tels que, idéalement, des primates cynocéphales). Il est en effet primordial que ces cobayes présentent un métabolisme, une gestation et un transfert placentaire aussi proches que possibles de l'homme. Il n'existe évidemment pas d'espèce parfaite, seulement des restitutions plus ou moins fidèles dont l'exactitude reste fonction de la pathophysiologie du tératogène et de sa période d'administration. Les rongeurs sont largement utilisés mais ont prouvé leurs divergences avec l'espèce humaine à plusieurs reprises dont dans la tristement désormais célèbre thalidomide, administrée à hautes doses sans effets notables à des rats, mais ceux-ci métaboliseraient la substance d'une manière totalement différente de l'être humain. D'autres divergences, outre métaboliques, peuvent être notées : anatomiques (relative à la placentation), environnementales (sensibilité aux variations de nutrition, thermiques, etc.), mode d'administration, etc. A noter que l'inverse est également vrai puisqu'il existe des traitements peut-être moins toxiques chez l'homme que pour les animaux tels que les corticoïdes (67).

La nouvelle FDA Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR 2015) en introduction progressive exige des informations très explicites (<https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule>). En effet, dans l'ancienne classification par catégories, la catégorie A désigne les substances sur lesquelles aucune étude n'a pu démontrer un risque reproductif et regroupe dix éléments au plus alors que la catégorie C « du milieu » est synonyme de risque non écarté et inclut la grande majorité des molécules.

5 Tables complémentaires

Médicaments en période préconceptionnelle

Tableau 3. Médicaments en période préconceptionnelle¹⁰⁻¹³ (Liste non exhaustive de médicaments couramment utilisés selon choix de l'auteur). HTAP: hypertension artérielle pulmonaire.			
Domaines	Médicaments	Risques	Alternatives
Contre-indications absolues			
Dermatologie	Rétinoïdes: isotrétinoïne, acitrétine (contraception efficace obligatoire – jusqu'à 2 ans après l'arrêt pour l'acitrétine)	Syndrome malformatif	Dermocorticoïdes, érythromycine
Immunosuppression Oncologie	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorps monoclonaux (contraception nécessaire jusqu'à 1 an après son arrêt) • Mycophénolate (contraception nécessaire) • Méthotrexate (contraception nécessaire) • Cyclophosphamide (contraception nécessaire) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphopénie, déplétion des cellules B • Malformations • Tératogène, embryolétal • Tératogène 	Ciclosporine, tacrolimus
Gastro-entérologie	Misoprostol (contraception nécessaire)	Malformations	Ranitidine, oméprazole
Neurologique	<ul style="list-style-type: none"> • Acide valproïque (contraception nécessaire) • Carbamazépine • Phénytoïne 	<ul style="list-style-type: none"> • Malformations, diminution QI • Spina bifida, malformations cardiaques • Malformations crano-faciales et des phalanges, hémorragies néonatales • Effets vasoconstrictifs 	• Lamotrigine
Migraine	• Ergotamine		• Paracétamol ± opiacés faibles
Cardiologie	<ul style="list-style-type: none"> • IEC, sartans • Antivitamine K 	<ul style="list-style-type: none"> • Dès le 2^e trimestre: oligoamnios, insuffisance rénale • Syndrome malformatif, anomalies SNC, fausses couches 	<ul style="list-style-type: none"> • Labétalol • Héparine de bas poids moléculaire
Traitement à pondérer selon la balance risque/bénéfice			
Psychiatrie	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) • Benzodiazépines (BZD) 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes néonataux d'hyperexcitabilité transitoire, HTAP • Effets atropiniques et/ou sédatifs, syndrome de sevrage néonatal 	<ul style="list-style-type: none"> • Préférer citalopram, sertraline • Préférer oxazépam, dose efficace la plus faible

«Du bilan préconceptionnel à la prise en charge des pathologies intercurrentes, suivi des grossesses au cabinet» *Revue Médicale Suisse* 487

Classe des anti-épileptiques en période de grossesse et lactation

DCI	T ¹	T ²	T ³	Lact
Acide valproïque	N	N	N	O
Lamotrigine	O	O	O	N
Lévétiracétam	O	O	O	O
Prégabaline	N ^a	O	O	N
Topiramate	N ^a	O	O	O

DCI: dénomination commune internationale, N^a: risque malformatif pas significativement majorée lors d'administration accidentelle

Classe des anti-épileptiques adapté de <https://www.revmed.ch/Medicaments/Medicaments-grossesse-et-lactation/Systeme-Nerveux-Central/Antiepileptiques>

Grossesses exposées à un médicament potentiellement tératogène ou fœtotoxique

En appliquant la liste combinée du CRAT et de la pharmacovigilance néerlandaise, une étude en Belgique rapporte que près de 7% des grossesses entre 2013 et 2016 ont été exposées à des médicaments tératogènes, cette estimation étant confirmée par des études internationales. Il est ainsi répertorié 56 grossesses sous valproate (comparable aux données françaises au même moment, 224 citées auparavant étant en 2018 après l'application de la nouvelle réglementation) (70). Par ailleurs, sans idée d'assimiler leurs effets à ceux du valproate, les AINS sont incriminés dans plus de deux cas

sur trois. S'agit-il aussi d'une persistance de banalisation de consommation de certaines substances pendant la grossesse à posément déconstruire ?

	Nombre total de grossesses	Grossesses exposées à un médicament tératogène ou fœtotoxique	
		Nombre	%
14-21 ans	1.959	127	6,5 %
21-25 ans	7.030	473	6,7 %
25-30 ans	23.030	1.549	6,7 %
30-35 ans	23.699	1.565	6,6 %
35-40 ans	10.599	793	7,5 %
> 40 ans	2.057	225	10,9 %

Tableau 3 : Nombre et pourcentage de grossesses exposées à un médicament potentiellement tératogène ou fœtotoxique par classe d'âge (Lareb, CRAT), données MLOZ 2013-2016

Exposition aux anti-épileptiques durant la grossesse

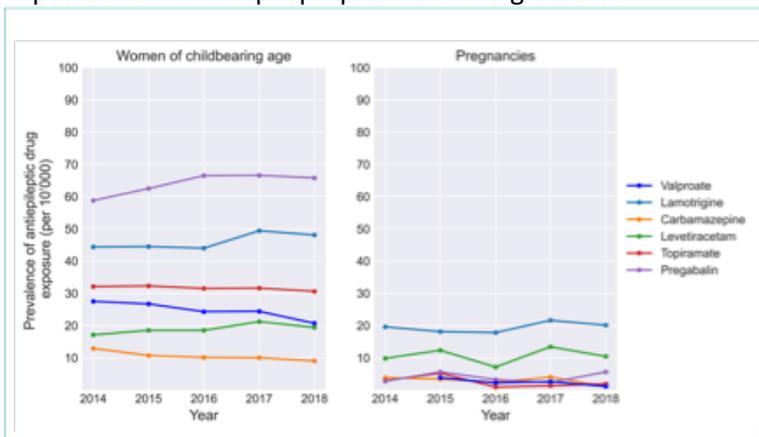


Table 2: Weighted prevalence of exposure to antiepileptic drugs (per 10,000) during pregnancy (2014–18)

	Valproate	Lamotrigine	Carbamazepine	Levetiracetam	Topiramate	Pregabalin
Exposed pregnancies (per 10,000)	1.9	20.0	3.0	11.0	2.4	3.8
Discontinuers*	1.3	0.7	0.4	0.8	3.3	9.3
Exposed pregnancies by year						
2014	NA†	20.0	3.8	10.0	2.9	2.7
2015	3.8	18.0	3.4	12.0	5.2	5.6
2016	2.2	18.0	2.4	7.0	0.9	3.2
2017	2.6	22.0	0.4	13.0	1.3	2.3
2018	1.1	20.0	0.1	10.0	1.9	5.6

* ≥1 filled prescription between 90 days before the last menstrual period and the last menstrual period, but none during pregnancy. † No information available as the cell contained a 0 in the Helsana cohort.

Spoendlin J, Blozik E, Graber S, Rauch M, Marxer C, Rüegg S, Meier C, Winterfeld U, Panchaud A. Use of valproate in pregnancy and in women of childbearing age between 2014 and 2018 in Switzerland: a retrospective analysis of Swiss healthcare claims data. *Swiss Med Wkly.* 2021 Jan 10;151:w20386. doi: 10.4414/smw.2021.20386. PMID: 33423241.

Pictogrammes relatifs à la grossesse arrêté par le ministère des solidarités et de la santé français



6 Retranscription des interviews

Pharmacologie clinique, CHUV (17.02.2020) : Pharmacienne en charge des consultations de tératovigilance pour le STIS

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

J'y suis très confrontée via des consultations pratiques sur la grossesse et l'allaitement a priori avant la prise du traitement plutôt des médecins. Les troubles neuro-développementaux sont de plus en plus étudiés depuis quelques années (La prise de conscience dans la population générale augmente cela devient une préoccupation collective grandissante et une conscience sociale plus importante. L'EMA/FDA entrent en matière sur le sujet et nous avons beaucoup d'alertes de la part des médias) mais ils sont moins faciles à appréhender et à étudier car ils apparaissent à plus long-terme contrairement aux risques malformatifs congénitaux. Les effets des troubles neuro-développementaux sont le TSA le TDAH, un QI plus bas et des troubles envahissants du développement.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

L'alcool le premier tératogène dans la population, les alertes récentes sur la Dépakine, les antidépresseurs et probablement tous les psychotropes qui engendreraient des troubles du spectre autistique, Le paracétamol, les antidépresseurs et d'autres psychotropes ont fait l'objet de plusieurs études dont l'évidence reste difficile à prouver.. C'est difficile d'exclure clairement une classe médicamenteuse.

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

On est face à des difficultés d'ordre méthodologique il faut rechercher les données qui vont pouvoir éclaircir les doutes. Sur la Dépakine il faut évaluer chaque indication, changer pour l'alternative si c'est possible et assurer un suivi très rapproché de l'enfant. Sur les grossesses en cours nous avons un devoir d'informer la patiente, s'il n'existe pas de possibilité alternative ou si on ne peut pas arrêter le traitement. Il faut lui donner l'état des connaissances actuelles, communiquer nos doutes et faire une évaluation du bénéfice/risque. Une réparation est justifiée si il y a eu une erreur de prescription c'est-à-dire si l'indication n'était pas valable ou si la patiente n'a pas été informée. La vulnérabilité accrue de cette population pourrait s'expliquer par un problème génétique familiale qui touche plusieurs membres de la famille.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Les recherches doivent tendre vers des précisions sur l'apparition de troubles congénitaux c'est-à-dire sur les médicaments qui provoquent ces troubles, à quel stade de développement fœtal puis caractériser le trouble et dans quelle population on l'observe notamment et existe-t-il également des facteurs génétiques ou des paramètres liés à l'environnement. Une information des professionnels de santé et de la population est vitale pour limiter les expositions, les notices des médicaments doivent être plus claires et on pourrait imaginer une centrale téléphonique qui répondrait à des questions. Elles doivent amener des mesures qui vont permettre d'informer et de limiter les expositions. Cela va probablement nécessiter plusieurs années et plusieurs itérations par exemple comme dans la Roaccutane dont le risque est connu mais il existe toujours des cas de naissance sous ce traitement.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Bien sûr je suis en contact avec Madame Maury Pasquier et la réponse du conseil fédéral m'a outrée car elle est inadéquate puisqu'elle suggère que la Dépakine ne pose pas de problème et qu'il y aurait seulement une vingtaine de cas annoncés. Swissmedic nie le problème en Suisse volontairement à cause de conflits d'intérêts. Il faut mieux caractériser le problème et éviter l'apparition de mêmes effets générés par d'autres médicaments dans le futur il faut également gérer les cas existants et la suite doit être politique (Swissmedic ne recherchant pas les autres cas).

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

La qualité est variable car ceci est difficile à étudier pour des questions de méthodologie et il peut exister d'autres expositions concomitantes comme l'environnement. Il faut trouver une meilleure méthodologie. Par ailleurs la quantité est toujours insuffisante même si elle est en augmentation, l'idéal reste une cohorte spécifique prospective (Scandinavie, USA). Il existe des études qui partent de la pathologie par exemple les antiépileptiques. A parfaire car par ex. Roaccutane dont le risque est connu mais il existe toujours des cas de naissance sous ce traitement.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Des données que l'on retrouve dans les registres par pathologie. Il faut disposer du diagnostic maternel, les caractéristiques maternelles ses habitudes, ses comorbidités, ses antécédents obstétricaux et la prévention par exemple l'acide folique. Il faut aussi préciser les méthodes de conception par exemple fécondation in vitro, le suivi durant la grossesse, le déroulement de l'accouchement et du post-partum. Il faut aussi le diagnostic de l'enfant et des informations sur la génétique familiale. Les certitudes sur les expositions dépendent de la qualité de ces informations.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Cela peut être anxiogène pour la famille et pour le patient car cela peut réactiver un stress et la confidentialité est rompue mais je ne vois pas de risque pour la suite de la prise en charge de l'enfant, en outre un investissement financier colossal est nécessaire.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Si l'étude est prospective il faut absolument un consentement. Si l'étude est rétrospective c'est plus compliqué car cela dépend de comment cela se fait en pratique. Les patients ne doivent pas être identifiables mais cela peut être difficile par exemple si le nombre de ceux-ci reste petit alors la manière de présenter les résultats est très importante (population suisse faible déjà). Pondérer l'intérêt scientifique en regard du droit du patient est une question d'éthique.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neurodéveloppementaux vous semble in fine réalisable ?

Oui certainement mais cela est difficile et elle doit être menée par quelqu'un sans conflit d'intérêt avec les bonnes compétences et cela peut être une université ou autre car il existe différentes possibilités. Cela peut émaner de médecins, institutions, associations de patients. Les freins peuvent être financiers, légaux et la difficulté du recrutement dûe à la taille d'échantillon critique.

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Dans quelle mesure est-il possible de consulter les dossiers des patients dans un centre hospitalier universitaire? L'éthique reste à être clarifiée, il faut aussi un investissement financier majeur et il faut trouver des patients c'est-à-dire avoir un recrutement adapté. On espère que l'industrie pharmaceutique n'a pas intérêt à cacher des effets indésirables à court terme pour maximiser des bénéfices brièvement même si cela doit causer un scandale plus tard mais cela peut dépendre du traitement et des populations ciblées (ex. femmes jeunes en âge de procréer).

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Il faut éviter les scandales futurs et mieux caractériser les risques pour augmenter la sécurité et la couverture. Il faudra vraisemblablement des études ultérieures car cette première recherche va ouvrir d'autres questions et les apports secondaires seront probablement relatifs à la méthodologie donc il faudra des changements ou des adaptations.

Association de patients (23.02), maman de deux enfants atteints de troubles neurodéveloppementaux sous AED pendant ses grossesses , a créé une association en 2016

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

J'y ai été personnellement confronté, 2 enfants sur 3 avec troubles neuro-développementaux sous traitement Dépakine. Juste après ma première grossesse j'ai eu des crises d'épilepsie. J'ai donc reçu un traitement Dépakine sans information sur les risques tératogènes. Ma deuxième grossesse en 2001 a fait l'objet d'un suivi très rapproché mais à cause de mes antécédents notamment de grossesse utérine pas à cause de mon traitement anti épileptique. On m'a seulement dit qu'il y avait des risques de spina bifida et de fente palatine. J'ai donc mis au monde mon deuxième enfant qui a rapidement présenté des troubles du développement mais je n'ai pas fait le lien avec mon traitement. J'ai cru qu'il s'agissait des effets secondaires de ma maladie donc des crises d'épilepsie. J'ai seulement fait le lien avec les crises d'épilepsie en 2016 après avoir regardé une émission à la télé. L'OFAS et l'AI ont eu un rôle déterminant car ils ont fait le lien entre les femmes épileptiques et leurs enfants. En effet ces deux populations bénéficiaient de l'AI pour des problèmes d'une même classe mais avec des présentations cliniques différentes donc il existait forcément une cause d'origine médicamenteuse: les problèmes présents chez les enfants avaient été causés par le médicament et non par la maladie de la mère.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Anti épileptiques, antidépresseurs et thalidomide.

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

Le service d'obstétrique a été lamentable car ils nous ont caché la réalité et par ailleurs le psychiatre ayant prescrit la Dépakine aurait dû m'informer car il connaissait déjà les risques potentiels. Le suivi après la naissance de mon deuxième enfant a été excellent en tous points à l'hôpital ensuite nous l'avons placé dans une école spécialisée et puis il a réalisé un bon apprentissage qui va le mener à un emploi. Désirant un troisième enfant mon médecin a opté pour un changement de mon anti épileptiques en choisissant le Lamictal. Lorsque nous avons compris l'origine des troubles neurodéveloppementaux de mes enfants car le troisième avait également des problèmes (moins lourds que le deuxième) nous avons décidé de créer une association pour rassembler des personnes et favoriser l'entraide. Nous sommes inspirés de l'association française de Marine Martin qui est beaucoup plus grande. Notre but est d'informer les femmes enceintes et de faire condamner les responsables. Nous nous sommes battus pour instaurer un formulaire qui doit être présenté après la prescription de Dépakine au pharmacien. Il faut créer un fonds pour dédommager de façon appropriée les victimes mais ne doit pas être financé par la population mais par l'industrie pharmaceutique.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Manque de temps pour aborder ces questions

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Oui bien sûr et le résultat est scandaleux.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Manque de temps pour aborder ces questions

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Manque de temps pour aborder ces questions

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Manque de temps pour aborder ces questions

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Je ne peux pas me prononcer sur le défaut de consentement consenti pour ce genre d'étude je dois voir avec mes avocats et leur demander leur avis.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Manque de temps pour aborder ces questions

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Manque de temps pour aborder ces questions

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Il faut renforcer l'information aux femmes enceintes cependant un symbole n'est pas forcément une bonne chose sur la boîte de médicament car il affole la population.

Pharmacien d'officine, Lausanne (24.02), responsable de deux pharmacies et président de la société vaudoise de pharmacie

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

Le pharmacien est en première ligne. La prise en charge d'une femme qui vient chercher des médicaments à la pharmacie est débutée par la question de l'existence d'une grossesse. Dans l'affirmative on lui demande si elle a dit qu'elle était enceinte à son médecin. Si elle répond oui nous lui délivrons les médicaments si elle répond non nous rentrons en contact avec son médecin. Notre pratique liée à la tératogénicité est finalement un bilan entre discussion avec la patiente, consultation de bibliothèque et discussion avec le médecin. Si c'est une cliente régulière le suivi est beaucoup plus facile si c'est une cliente de passage dont nous ne connaissons pas les intentions, ni l'existence d'une contraception et quelles sont ses traitements habituels la question est un peu plus difficile à résoudre. Alice Panchaud a fait beaucoup de formation pour les pharmaciens. Effectivement nous devrions plus filtrer toute femme en âge de procréer plutôt qu'uniquement la question de la grossesse car il est difficile de savoir quelles sont ses intentions et si elle est sous contraception.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Anti épileptiques, dérivés de la vitamine A et AINS.

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

Cela sort de mon rayon d'action professionnel.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Cf. question 12

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Pas répondu

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

La tendance est à l'augmentation de la sécurité en effet avant ceci n'était qu'une question de spécialistes alors qu'aujourd'hui les généralistes y sont également confrontés. Les études visent à découvrir les effets post-mise sur le marché des effets observables mais il existe aussi des études qui sont réalisées en pré-autorisation mise sur le marché cependant celles-ci ne sont pas suffisantes et difficiles à mener. nous avons des formations continues de la société vaudoise de pharmacie qu'il faudrait répéter et qu'il faudrait aussi généraliser à tous les membres, pour le moment, le niveau d'information est très hétérogène car les sujets des formations sont à choix (1/3 a choisi ce sujet). Nous utilisons aussi le site Internet du CHUV et également le site du centre Suisse de tératogénicité. Nous utilisons également très souvent le livre sur la grossesse et la lactation.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

A mon avis, il faudrait les données des études post-mise sur le marché. Les données sur les retours des annonces des effets indésirables.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

La pression des entreprises pharma est aussi un risque.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Je reste à penser que le consentement du patient doit rester prioritaire.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Oui même avec le respect du droit des patients.

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Consentement et confidentialité sont des prérequis non négociables.

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Une meilleure connaissance des effets indésirables, une protection des fœtus et des mères, une meilleure réflexion sur les bénéfices / risques d'un traitement.

Association de patients (25.02), maman, sous AED, de deux enfants atteints de troubles neurodéveloppementaux , a créé une association en France en 2011

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

J'ai eu 2 enfants sous valproate traitée depuis 1978 (petit mal depuis l'âge de 6 ans). A chaque grossesse, cet AED (3X500mg/j puis augmenté avec un traitement concomitant IPP) a été déclaré sûr avec une supplémentation en AF contre le spina bifida donc a remplacé le Gardénil (CHU de Montpellier). Ma première fille est née en 1999 avec un faciès de type asiatique sans aucune explication familiale puis mon deuxième garçon est né en 2002 avec un hypospadias puis des troubles neurodéveloppementaux très sévères (ne marche parle pas et atonie). Le pédiatre s'en tient au diagnostic paresseux... La consultation en 2004 dans un centre spécialisé (prise en charge excellente) confirme les troubles neuro-développementaux mais soupçonne l'influence des pesticides. Avant le projet d'une troisième grossesse, des investigations génétiques sont lancées sans conclusion. En découvrant le principe du diagnostic différentiel, je fais des recherches sur le web en 2009 sur la tératogénicité et tombe sur la Roaccutane et le valproate. Le CRAT confirme le rôle du valproate dans les malformations mais ne mentionnait pas les troubles neuro-développementaux, la notice du fabricant non plus. En 2011, la cause génétique est définitivement écartée et le valproate mis en cause. Je crée alors l'association (qui inspirera l'ASSAC et les associations Belges, Espagnoles, Portugaises, etc.) sur le modèle de l'OACS UK créé en 1999 par E. Friedman.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Alcool/tabac sont détenus par des lobbies semblables à la pharma, isorétinoïne et antidouleurs?

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

Il faut d'abord assurer une information disponible claire et une sécurité (protocole de soin instauré en 2014 par EMA comme pour la Roaccutane). Il faut créer un fonds (c'est objectif de cette association dénommée sans le nom Dépakine pour échapper aux poursuites de Sanofi). Ce fonds soutiendra la Prise en charge des victimes pour les insérer au mieux dans la société, il ne faut pas les marginaliser en les plaçant dans les institutions. Il faut aussi mettre en évidence le risque relatif aux autres AED (travaille avec C. Hill qui fournit des statistiques), faire pression sur le ministère de la santé et mener des actions judiciaires (avec l'avocat d'Irène Frachon dans le Médiateur). La pression sur le ministère se fait avec la perspective de dépôts de plaintes multiples si négligés et l'utilisation des médias (pas le contraire)., tous les médias, de tous les bords. Ce sont effectivement des populations défavorisées compte-tenu de la pathologie maternelle et se répercute sur la prise en charge de l'enfant pas optimale. Ce fonds est pour le moment alimenté par le gouvernement seulement (pas Sanofi qui se défend toujours en disant que le coupable est l'agence qui a donné l'AMM au valproate). Le gouvernement a quand même attaqué Sanofi pour qu'il rembourse le fonds (comme Servier l'a fait). Il existe dans le Vidal dès 2006 des mentions de tératogénicité et c'est également l'année du pic des prescriptions!

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Le valproate engendre également des épilepsies chez les enfants (différentes de celles de la mère), des aberrations chromosomiques et lésions épigénétiques donc un impact

transgénérationnel. Il faudrait plus d'exploration pour compléter le tableau clinique dû au valproate: l'origine paternelle devrait aussi être investiguée mais nous n'avons pas assez de moyens. Nous voulons déjà nous focaliser sur les effets tératogènes directs du valproate et les effets transgénérationnels. Cela implique de recenser les enfants de seconde génération qui présentent des troubles neuro-développementaux, les statistiques ont été communiquées au ministère de la santé qui a créé une commission freinée par les laboratoires pharmaceutiques et les conflits d'intérêts (ex. association épilepsie française financée comme en Suisse par Sanofi). Il existe aussi des pressions économiques de l'industrie pharmaceutique sur le gouvernement (menace de délocalisations/licenciements), ex. F. Hollande faisait la publicité du Gardasil et E. Macron chez Rothschild avec l'appui de Sanofi dont le CEO fut décoré de la légion d'honneur. L'industrie pharma fait aussi partie des comités d'évaluation des risques de tératogénicité.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ? (question reformulée en sollicitant des exemples d'actions politiques françaises)

En France, le gouvernement actuel n'est pas favorable à notre cause (l'ancien ministre Busin et le nouveau qui est un ex-neurologue en poste depuis qqes semaines). Nous sollicitons l'opposition et les médias pour augmenter la pression. J'ai attaqué l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament à titre personnel (Dominique Martin l'actuel directeur de l'ANSM la soutient, c'est un ancien psychiatre très attentif au sort des victimes qui décompose son rôle à l'agence et les acteurs de l'époque de l'AMM du valproate). Je suis devenue grâce à lui patiente experte à l'ANSM en Juillet 2019 (groupe de travail grossesse, allaitement et reproduction), ma nomination fut contestée par Sanofi car ils prétendent l'existence d'un conflit d'intérêt puisqu'un jugement est en cours. D. Martin me soutient pour que je reste (pas de lien familial entre nous deux). Nous faisons également pression sur d'autres affaires reliées comme la grève de l'usine de production vétuste dont le dosage sanguin des collaborateurs et voisins révèle du valproate.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Il existe des études qui partent de la pathologie, par exemple dans les centres de l'autisme (recherche sur l'existence de traitement, environnement pour identifier les étiologies). Partir des institutions n'est pas adapté car le syndrome valproate est hétérogène et les victimes sont éparpillées, pas seulement dans les institutions. Les autres AED ne sont pas clairement identifiés, ex. Lamictal non répertorié par le CRAT comme tératogène, il y a urgence à informer sur les autres AED aussi, donner des informations parlantes en % de risques et non pas XX de + que la moyenne car personne ne sait ce que cela veut dire.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

La consultation des dossiers n'est pas nécessaire car il existe un protocole national de diagnostic et de soin qui s'effectue selon des critères précis. De toute façon, s'il existe des doutes, cela doit par défaut profiter à l'enfant, pas de présomption d'innocence.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Non applicable.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Le défaut de consentement peut mettre à risque les procédures judiciaires en cours.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Oui il le faut !

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Nos besoins sont financiers (seulement 4 personnes aujourd'hui, isolées et submergées, grande frustration de ne pouvoir faire plus), scientifiques (comme CH mais les médecins qui apportent leur concours ne veulent pas le faire officiellement), une impartialité des labos/état/institutions et un centre de diagnostic dédié aux fœtopathies (pas élaboré via la génétique). Il faut reproduire la mobilisation observée avec le médiateur.

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

En 2018, il y a encore eu 224 grossesses sous valproate dont 50% vivantes avec troubles neuro-développementaux et 50% d'interruption de grossesses ou fausses-couches, certains neurologues ne respectent toujours pas les directives, comment faire pour les discipliner??? Il faut déjà juste mieux contrôler et tracer les prescriptions par l'ANSM. C'est également inacceptable de laisser des prescriptions de valproate chez des nouveau-nés ou en pédiatrie qui génère aussi des troubles neuro-développementaux. Le pictogramme a été réévalué en 2017 mais les labos ont la liberté de choisir leur pictogramme. Il faut aussi clarifier les indications du valproate (la prescription pour bipolarité lors de grossesse n'est pas tolérée mais pratiquée chez 50% des femmes enceintes bipolaires???). Pourrait-on tracer ces prescriptions avec la carte vitale par exemple? Il est vrai que certaines patientes ont peur de changer car le valproate est efficace et un switch demande une période d'adaptation difficile. Il faut aussi vérifier le profil des femmes qui le reçoivent en primo prescription vs. secundo.

Conseiller national PDC depuis 2018 et membre de la CSSS, professeur de lycée-collège (25.02)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

J'ai effectué une intervention récente dans les médias sur la Dépakine : il faut faire la différence entre deux choses d'une part la nocivité c'est-à-dire des malformations ou des troubles neuro-développementaux dont le TSA (ceci n'est pas remis en question) et d'autre part la responsabilité où je suis plus réservé que les autres politiques.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Je ne suis pas un spécialiste c'est aux professionnels de santé de désigner les tératogènes. Je pense aux anti épileptiques puisqu'ils sont récemment dans les médias. La priorité d'un traitement reste de soigner il existe toujours des effets indésirables. Il faut considérer la balance entre les bénéfiques et les effets indésirables c'est important de trouver une alternative plus sûre mais ce n'est pas forcément si simple. Il faut en effet 10 ans pour mettre au point de nouveaux traitements. Il existe en Suisse environ 70 000 épileptiques et 90 000 grossesses des chevauchements entre chacune de ces deux populations existent forcément.

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

Un dédommagement provenant des impôts est exclu: le responsable doit payer que ce soit l'industrie pharmaceutique ou les autres comme les médecins, un fonds en amont servirait uniquement à financer une protection juridique pour une action collective au civil ou éventuellement pénal au lieu d'actions individuelles qui sont souvent douloureuses c'est la seule aide que l'on peut apporter aux victimes. Épiloguer sur la potentielle vulnérabilité de la population dûe à la pathologie maternelle de base est un point de vue de socialiste il faut raisonner du point de vue de la santé pas du point de vue social. Il faut d'abord établir qui est responsable avant de parler de finances: cela peut être différentes entités dont l'industrie pharmaceutique, le médecin qui n'a pas respecté la prescription ou qui n'a pas étudié le dossier de la patiente et même la patiente qui aurait pu refuser une alternative à la Dépakine car elle reste efficace et la patiente avait peur de changer. La patiente n'a pu également pas être consciente de sa grossesse. On doit aussi évoquer Swissmedic et la pharmacovigilance: pourquoi tant de latence?

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Elles sont fondamentales mais c'est une affaire de professionnels de la santé je suis un politique pas un chercheur ou un médecin.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Oui je connais cette intervention et le rapport qui dédouane Swissmedic, la pharmacovigilance et qui annonce 39 cas. J'ai déposé une interpellation avec des questions complémentaires cela sera débattu prochainement, l'objectif est l'accentuation de la responsabilité des fournisseurs de traitement pour mener des études complémentaires lorsque des problèmes possibles émergent après l'autorisation de mise sur le marché ou quand des médecins remontent des suspicions. Effectivement le nombre de cas annoncé en Suisse est très inférieur à celui de la France mais je ne suis pas d'accord avec les explications fournies par la direction de la pharmacologie du CHUV car il n'existe pas de sous déclaration mais en France les prescriptions

sont moins sévères pour les tératogènes tandis qu'en Suisse l' autorisation de mise sur le marché est plus rigoureuse ce qui explique la latence suite aux suspicions liées au VAL. En effet on doit chercher s'il existe une faille dans l'analyse précédant l'autorisation de Swissmedic de mise sur le marché et s'il existe des failles dans la pharmacovigilance. Il faut rester cohérent. La suite est une protection juridique fournie par l'AI via le conseil fédéral pour se porter partie civile au nom de toutes les victimes et éviter des actions individuelles c'est également financer des études complémentaires si des effets indésirables émergent et ceci serait imposé à l'industrie pharmaceutique

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Je ne suis pas un spécialiste mais une étude en partant de la pathologie est excellente : il faut établir quelles informations doivent être mise à disposition en standard par défaut sans condition d'obtention.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

La recherche est surtout privée et menée par l'industrie pharmaceutique dans une économie de libre marché, il faut rester correct avec l'industrie et éviter les contradictions qui consistent en exiger en même temps une mise à jour parfaite des risques tératogènes tout en ayant l'obligation de se plier à des règles trop strictes : soit l'État assume les recherches avec ses propres règles ce qui n'est pas réaliste car le financement serait énorme et serait fourni par la population soit on laisse l'industrie pharmaceutique faire avec des règles plus assouplies.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Avant de parler de risque il faut rester objectif et garder un point de vue sous l'angle de la santé. Il faut se garder de stigmatiser qui que ce soit, le problème n'est pas binaire, il faut agir de manière logique et ordonnée sans suspicion hâtive.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Un défaut de consentement est justifiable dans une certaine mesure, il faudrait une transmission plus fluide des informations médicales par exemple avec l'usage du dossier électronique. l'OFSP doit lister des informations à mettre à disposition de manière standard sans devoir obtenir un consentement et ceci par pathologie, il faut assouplir la loi.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Oui mais ceci doit plutôt provenir du privé.

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Il faut fixer des règles raisonnables par exemple en parlant de maladies orphelines c'est normal que les traitements coûtent chers pour inciter l'industrie à les produire (ex. récent Novartis...). Quant au consentement c'est-à-dire la loi sur la protection des données il faut faire un choix entre la protection absolue et la liberté, il existe aujourd'hui une contradiction.

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Cela me semble évident.

Biostatisticienne et épidémiologiste à institut de cancerologie Gustave Roussy, Villejuif (26.02)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

Je suis une biostatisticienne à Gustave Roussy dans le domaine de l'oncologie je suis membre du conseil scientifique de l'institut de veille sanitaire, le représentait à l'ANSM puis devenue membre à part entière à l'ANSM. L'affaire médiateur m'a donné un intérêt pour la pharmacovigilance et a engendré mon étude sur la Dépakine. Je suis actuellement retraité et j'aide Marine Martin et son association. Je lui ai d'ailleurs présenté l'avocat (N.D.L.R. son neveu) qui s'est occupé de l'affaire du médiateur.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

La Dépakine bien sûr et d'autres anti épileptiques qui ont généré d'importantes provisions aux États-Unis. la roaccutane.

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

À mon niveau je me contente de fournir des données et des analyses à l'APESAC qui construit les argumentaires et mène les actions.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Il n'existe pas de méta-analyse mais seulement de multiples études séparées jugées à tort non significatives d'où l'importance d'une méta-analyse qui permet de les regrouper et de fournir des résultats alors significatifs. Elles montrent que l'origine du problème n'est pas l'épilepsie en soi mais les antiépileptiques. Il faut définir les paramètres à prendre en compte dans les études pour évaluer les troubles neuro-développementaux par exemple QI, verbal etc. Actuellement chaque étude a des critères différents d'évaluation et prend les enfants à des âges différents, il faut impérativement uniformiser pour regrouper les études. On peut d'abord se contenter de faire des estimations à la louche c'est-à-dire des approximations, qu'est-ce qui est tératogène ou non puis plus entrer dans les détails. Il existe des études sur les origines paternelles qui sont contrôlées par les études transgénérationnelles, l'analyse est difficile mais cette origine paternelle semble improbable. Quant à l'impact transgénérationnel, il existe actuellement un appel d'offres de l'Inserm géré par un comité qui comprend également des associations qui parfois ont des conflits d'intérêts en étant financées par l'industrie pharmaceutique. Les connaissances ne sont pas suffisantes car ex. Roaccutane dont l'étude de ce cas montre la faille du système de contrôle qui n'est pas efficace car il existe toujours des cas de grossesse sous ces médicaments avec des naissances alors que le problème est parfaitement connu. Il existe une observation similaire avec la Dépakine puisque en 2018 il y a eu 224 grossesses sous ce médicament avec 50 % d'accouchement contre 50 % d'interruption de grossesse. Cela démontre d'ailleurs parfaitement la tératogénicité de la Dépakine car le pourcentage d'interruptions de grossesse sans Dépakine est incroyablement inférieur.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Nous pouvons faire le parallèle avec la France qui dispose d'un rapport de l'ANSM qui contient de multiples erreurs de méthode, nous avons vu ce problème aussi lors de l'affaire du médiateur. Il est impossible de faire en effet des essais randomisés car on ne peut pas exposer

les grossesses, des études prospectives sont inutiles, les études rétrospectives sont suffisantes car toutes les femmes se rappellent si elles ont pris des anti épileptiques ou non. On a déjà assez de données mais la pharmacovigilance attend des apports d'essais randomisés ce qui est infaisable. Les signaux d'alerte ont été ignorés car les études rétrospectives n'ont pas été considérées. Je veux une synthèse claire des malformations ce que j'ai déjà réalisé et actuellement je travaille sur une synthèse des troubles neuro-développementaux mais c'est plus compliqué (méthodologie, l'EBM pyramide est une absurdité dans ce contexte). Il est ridicule de prétendre que l'épilepsie durant une grossesse non traitée présente le même risque d'une épilepsie durant une grossesse traitée.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Il existe d'excellentes études notamment les études canadiennes, elles sont très nombreuses une par paramètre. La synthèse est difficile donc je me concentre sur certains paramètres seulement tel que le retard mental, je suis membre de l'association française de formation scientifique.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Je l'ai déjà dit nous avons suffisamment de données.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Pas applicable.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Il faut absolument mener ces recherches dans les règles de l'art et expliquer le besoin d'informations, la population étant demandeuse, elle pourrait comprendre. Nous avons déjà beaucoup d'informations disponibles par exemple la base de données des remboursements qui est disponible sans autorisation. Si on a besoin de contacter les patients, il faut bien communiquer par exemple avec des affiches chez les neurologues, rencontrer les patients, expliquer les bénéfices par rapport aux risques et l'intérêt scientifique par rapport à leurs droits.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Argumenter que ce type d'étude n'est pas possible est révoltant et l'argument de confidentialité ne peut se mettre en travers de cela, la population veut savoir et comprendre.

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Selon explications 9.

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Il faut des données quantifiées parlantes visuelles, des approximations sont acceptables, actuellement les informations sont zéro car elles sont trop vagues et tout est mélangé. Elles ne sont pas explicites et doivent être plus binaires sur les risques. Il faut étudier tous les anti épileptiques pas seulement la Dépakine. J'ai l'impression que si je ne fais pas ce travail personne ne le fera, il faut partir de quelque chose c'est mieux que rien. Je cherche à comprendre et pas à publier je ne demande qu'à vous aider et partager mon travail et mes informations.

Patiente sous valproate en 1977 sans subir les effets tératogènes car administré par hasard juste après son allaitement, non-épileptique (01.03)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

Ne connaît pas le terme, pas de confrontation directe, probablement lié à des problèmes neurologiques en priorité

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Psychotropes, anxiolytiques, traitement de l'infertilité (Clomid, Humégon), alcool, mauvaise hygiène de vie, pollution, talc Morhange, bébés sans bras.

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

Une prise en charge post-natale très rapprochée spécifique.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Pouvoir informer avec clarté les parturientes des risques liés aux traitements.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Pas en détail, j'ai entendu parlé des sujets autour du valproate. J'ai pris ce médicament à la fin des années 1970, avec le recul, j'ai des "sueurs froides" car je venais juste d'arrêter d'allaiter après la naissance de mon second et dernier enfant, mes attaques de paniques ont débuté au début de ma grossesse. Je ne sais pas vraiment pourquoi il a été prescrit, c'était suite à un EEG. Le rapport avait montré une nette irritabilité exacerbée par la lumière et révélée par l'alcalose avec une clinique riche en crises d'angoisse (hyperventilation?), une dizaine de fois par mois, il était aussi évoqué des troubles de conversion. Il est mentionné une violente phobie d'une nouvelle grossesse. Le diagnostic formel de comitialité a été écarté et un état d'excitabilité cérébral retenu.. Le traitement instauré fut valproate 500mg/jour avec un AD et un anxiolytique. Un an après, le valproate fut stoppé sans amélioration, je me souviens de malaises insupportables, "désynchronisation entre le cerveau et le corps" et impossibilité de mener des activités basiques quotidiennes, notamment sociales. Le valproate est interrompu avec grande difficulté plusieurs mois après et les anxiolytiques poursuivis. Une psychanalyse est initiée.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Pas vraiment d'idées, ne pense pas que les médecins vraiment tous sont au clair, peut-être pas toujours transparents.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Les données du patient et de sa famille (mère et environnement).

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Non

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Non, je suis d'accord de partager des informations mais veux être au courant que l'on va les consulter, j'estime que les rapports notamment psychiatriques sont très dégradants et

stigmatisants, il ne prennent pas en compte le manque de soutien de l'entourage et les efforts des patients, sont très jugeants, je ne veux pas être jugée.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Probablement.

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Simplement informer passivement les patients que l'on va consulter les dossiers.

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Même si le traitement reste nécessaire, le patient connaîtra alors les risques et agira de son plein gré sans information cachée. J'ai le contre-exemple de ma grossesse où j'ai pris des anxiolytiques sans savoir que j'étais enceinte mais je ne les aurais pas pris si j'avais su donc accompagner les désirs de grossesse pour identifier la période de vulnérabilité des premiers mois et éviter des malformations dues à la cohabitation entre un traitement et une embryogenèse inconnue.

Représentant de Sanofi Suisse, directeur des affaires publiques, market access, pricing et communication interne/externe (03.03)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

Lésion in utero provenant de l'extérieur (traitement, radiations, etc.), le valproate est un excellent exemple complet de tératogénicité et représente la complexité du développement d'un enfant, à l'embryogenèse, développement fœtal et post-naissance. Il y a des défaillances multiorganes: des troubles neuro-développementaux et des handicaps physiques (soit l'un soit l'autre soient les deux) et le valproate combine le tout. Il est aussi important de démontrer l'absence d'effets transgénérationnels. La part des troubles neuro-développementaux est probablement fonction de la substance, quantité, période. Une généralisation est impossible et insensée.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Barbiturique, neuroleptiques, antibiotiques, thalidomide. Tout traitement est potentiellement risqué selon la dose, quantité et stade de développement fœtal/embryonnaire. C'est une évaluation difficile des bénéfices/risques à mener par le prescripteur. Tous les types de troubles neuro-développementaux peuvent s'exprimer plus ou moins jusqu'à la limite de la viabilité. Il faudrait des tests plus fins pour dépister les troubles neuro-développementaux précocement en fonction des stades du développement cérébral sur plusieurs années

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

(certains propos non retranscrits à la demande de l'interlocuteur)

La part juridique a des limites dont la prescription et la nécessité d'un lien de cause à effet. Il faut une expertise médicale validant ce lien. Sa réponse est insuffisante et doit être suppléée par la société avec un fonds financé par différents acteurs dont industries mais pas seulement (x % du revenu par ex.) et géré par un comité éthique/financier/social. Le fonds vient en aide aux victimes immédiatement puis est remboursé si la responsabilité pharmaceutique par ex. est démontrée. S'il existe une prescription ou une causalité (car la tératogénicité na pas des effets qui lui sont très spécifiques et facilement identifiables) non démontrée, le fonds soutient les victimes, seul. Cette idée commence à émerger en Suisse. Il faut aider les familles quelque soit la preuve d'un responsable. Effectivement il peut s'agir de familles défavorisées compte-tenu de la pathologie maternelle car un traitement comme le valproate traite les graves épilepsies (même commentaire avec le diabète type 1 qui impacte négativement le développement personnel même sans déficit cognitif). Sanofi est responsable de déclarer les effets indésirables et contrindications sur la base des informations connues et de les actualiser mais sans interfaces propres pour acheminer l'information jusqu'à l'utilisatrice finale, il y a risque pour elles. Les autorités n'entrent pas toujours en matière pour incorporer ces mises à jour (surtout en France) mais même en Suisse, l'actualisation du texte par Swissmedic a pris 1.5 an! Et les médecins négligent ces mises à jour toujours, comment les responsabiliser? Pour résumer, j'insiste sur l'importance d'un fonds en amont car le temps juridique très procédurier est différent du temps médiatique et celui du patient, Il est clair que Sanofi a sa part de responsabilité, avec les docteurs, etc. Eviter de caricaturer le problème, le rendre simpliste.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Les essais cliniques sur les femmes enceintes (et pédiatriques) sont impossibles (n'incluent même souvent que des hommes et la prise en charge d'une femme est différente par rapport à celle d'un homme) alors les médecins réalisent des essais post AMM en quelque sorte avec des dégâts émergeant plus tard. Par ailleurs les études sur les animaux ne sont pas garanties extrapolables sur l'être humain, peuvent au mieux générer une suspicion chez l'être humain si un problème est détecté (vice-versa, l'absence de problème n'est pas gage de sécurité pour l'être humain). Les effets transgénérationnels sont problématiques car ils demandent également des dizaines d'années pour être vérifiés. Ceux qui ont des certitudes sur les effets transgénérationnels sont des prétentieux, difficile de savoir où est la vérité. Les seuls outils sont les rapports de pharmacovigilance dont la qualité et quantité est médiocre. De nombreux effets indésirables passent à la trappe. Le flux d'information et la transparence est insuffisante. Les déclarations émanant des patients ne sont pas prises au sérieux et adressées à des intermédiaires qui ne donnent pas suite. Swissmedic n'est pas transparent, ex. quand Sanofi reçoit un cas et demande si Swissmedic le connaît, pas de réponse. Il faut aussi des fonds pour financer ces enquêtes (pourrait émaner du fonds précédemment cité). La pharmacovigilance est inefficace, le valproate existe depuis 1973 et l'affaire émerge en 2020... à l'époque, Swissmedic (qui était OICM) avait des procédures très manuelles. Et le valproate n'est pas le seul AED douteux, l'honnêteté et la transparence sont primordiales mais entravées par un flux de procédures complexes dont juridiques ce qui est inacceptable pour les familles. Il faut une soigneuse balance bénéfices/risques collégiale pour pallier ces entraves à la prescription (inexistant il y a 15 ans).

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Evidemment, c'est un droit fondamental d'une consillère nationale (ex-sage femme). Le rapport que le conseil fédéral a mandaté à Swissmedic est surprenant et maladroite. Il aurait peut-être fallu le déléguer à une institution plus neutre sans conflits d'intérêts comme une université. Il fait passer Sanofi de premier coupable à un peu responsable vs. médecins et pharmacovigilance et confirme le nombre bas de victimes (attention les chiffres français sortent de nulle part, des associations sans validation scientifique, la vérité n'est pas là non plus et non extrapolable à la Suisse). Depuis début 2020, il n'y a cependant pas eu beaucoup de déclarations (10 et peut-être parfois les mêmes cas que les 39, pourquoi?). Par ailleurs, il y a très peu de cas en Suisse alémanique par rapport à la Suisse romande. J'ai mon explication personnelle mais je ne peux pas la dévoiler.

(certains propos non retranscrits à la demande de l'interlocuteur)

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Je ne suis pas un spécialiste, probablement insuffisant. Il faudrait des modèles pour simuler a priori les effets (animaux ou mathématiques mais n'existent pas valablement aujourd'hui). La seule solution sont les registres (cf. oncologie obligatoire mais ils posent beaucoup de problèmes dont protection des données. Il faudrait des registres par pathologie. L'organisation suisse cantonale est aussi un frein qui cultive aussi la traditions du secret contre la disponibilité des données. Il existe également une peur des assureurs (paranoïa?) aux dépens de la santé publique qui empêche une prise en charge par le médecin plus appropriée car personne n'a du recul pour juger de la pertinence des investigations/soins a posteriori et suggérer des améliorations pour une pathologie chronique par exemple. Cf. coronavirus avec

la confusion entre pouvoir fédéral vs. cantonal. Avec un garde-fou pour anonymiser au plus vite les données dans les études. Il faut fixer de nouvelles priorités par qui???

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Les dossiers mais entraves déjà citées.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

LRH crée un biais car sous couvert de l'argumentaire éthique se cachent des conflits d'intérêts inavouables. Le problème réel n'est pas cette loi mais son instrumentalisation. Une solution existe, cf. informations fiscales sensibles et il n'existe pas de fuites. Il faut corrélérer les investigations avec le but final clairement.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Pas tout à fait, il faut définir un processus plus transparent avec un compromis entre protection des données et santé publique.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Oui avec les accomplissements détaillés ci-dessus. Il existe indéniablement un trou dans la littérature qui s'explique par l'impossibilité d'essais cliniques sur les femmes enceintes et pédiatriques. Par ailleurs il n'existe pas de modèles animaux et mathématiques performants et suivi à long-terme difficile.

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Déjà discuté.

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Un pictogramme est déjà un début, les autres mesures ne sont pas forcément respectées (ex. protocole de soins). Sanofi ne peut pas contrôler ou imposer le respect de ces procédures.

Unité des affaires juridiques, CHUV (05.03)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

La tératogénicité en terme juridique est particulière avant la naissance car l'embryon et le fœtus ne sont pas considérés comme bénéficiant de la personnalité juridique, les victimes à ce stade sont donc les parents. Il devient une entité juridique dès la naissance durant l'accouchement. Nous avons un dossier en cours au sujet de la Depakine (actions de patientes contre le CHUV notamment). A l'époque de la prescription du médicament, on ne connaissait pas les dangers (il n'existe pas d'essais cliniques sur femmes enceinte et pédiatriques donc seule la pharmacovigilance peut informer a posteriori). Nous avons actuellement peu de cas outre le valproate relié à des troubles neuro-développementaux.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Valproate et autres AED, Thalidomide

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

Il n'existe pas de marge de manœuvre dans le domaine juridique, ce sont des aléas thérapeutiques lorsque l'on n'a pas connaissance des effets délétères lors de la prescription. La solution pourrait être la création d'un fonds (cf. amiante ou stérilisation des personnes handicapées). Le fonds est approprié quand le responsable n'est pas identifiable ou inexistant juridiquement parlant. En plus des aides substantielles des assurances sociales (en Suisse), ce fonds pourrait compléter ces aides. Il n'existe pas de class action en Suisse (comme aux US). C'est donc un cas par cas, même si l'action collective peut soulager les plaignants, ceci est peu réaliste car les circonstances et les situations personnelles hétérogènes empêchent de joindre les affaires et les parties adverses peuvent diverger (ind pharma, neurologue, CHUV, etc.). Le décalage dans le temps est un frein à la fluidité des procédures (connaissances vs. publication, mise à jour des guidelines vs. inertie de la pharmacovigilance, version des guidelines utilisées à l'époque de la prescription non tracées non disponibles, etc.). Pour évoquer une responsabilité, il existe des conditions: existence de dommages ("perte de gain future" ou frais engendrés ex. moyens auxiliaires d'aide au handicap, souffrance morale/physique, dédommagement à la famille si décès de l'enfant pour traumatisme) qui ouvrent la prétention de réparations financières au civil couvert par le Fonds de RC du CHUV donc de l'Etat de Vaud (vs. pénal=plainte contre une personne comme le médecin ou X à déterminer par l'enquête mais défense fournie aussi par CHUV), violation des règles de l'art/violation du devoir de diligence/faute, charge de la preuve au plaignant et lien de causalité entre la violation des règles de l'art et le dommage subi. Le patient peut viser deux stratégies: soit violation des règles de l'art/négligence (off-label) soit pas de défaillance médicale mais défaut d'information donc défaut de consentement éclairé (connaissance des bénéfices/risques non documentés) rend toute la procédure illicite sauf en cas d'urgence. En l'absence de preuve fournie, la plainte du patient n'est pas formellement recevable et peut seulement faire l'objet d'un accord amiable.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Exclure clairement les substances à risques et constituer un arsenal thérapeutique le plus sûr possible. La responsabilité actuelle qui repose sur les médecins est très lourde (dilemme soigner les patientes vs. prendre des risques sans information claire), d'où l'importance des

guidelines hospitalières mises à jour accessibles et formation des professionnels concernés. Il faut aussi faire circuler l'information entre les différents intervenants (CHU, médecin cantonal, pharmacies respectant les instructions?? possibles vs. médecin traitant plus difficile pour informer le patient) et gérer cette circulation dans le parcours de soins (hospitalisation/ambulatoire).

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

C'est un acte politique d'actualité, 39 cas est déjà une preuve et cette estimation a été l'objet de confusions et volte-faces . A partir de combien peut-on dire qu'il y a un problème??? C'est aussi une question de gravité des connaissances quelque soit le nombre. C'est plutôt l'OFSP qui doit mener ces investigations pas les politiques.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Il existe le STIS mais pas d'essais cliniques sur les femmes enceintes ou pédiatriques donc peu d'informations disponibles. Il faut surtout informer les patientes si des doutes existent et faire les meilleurs choix selon les connaissances du moment.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Les dossiers maternels et enfants mais aussi plus d'informations sur l'environnement familial. C'est une balance entre patient avec secret professionnel et recherche scientifique.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Il peut y avoir des exceptions à la règle comme par exemple l'autorisation de mise sur le marché plus rapide par exemple dans le cas des premiers traitements du VIH (le risque était acceptable sachant que l'issue pour les patients non traités était fatale). On doit avoir de bonnes raisons pour invoquer un défaut de consentement pour la réutilisation des données des patients et remplir les conditions légales (art. 34 LRH): par ex. patients non localisables, efforts démesurés ou traumatisants (rappelle le décès de l'enfant par ex.), intérêt scientifique/pour la population prépondérant sur l'intérêt du patient à se déterminer, pas de refus exprimé des personnes concernées. Avec l'autorisation de la Commission d'éthique et l'exemption de consentement, si l'on a déjà les infos au CHUV, on n'a pas besoin de retourner vers les familles. Si les infos au CHUV sont suffisantes, on pourrait anonymiser (de manière irréversible, agrégées) les données. Dans ce cas, l'autorisation de la CER n'est pas nécessaire (étude hors champ de la LRH) mais les données des personnes ayant exprimé un refus à la réutilisation de leurs données à des fins de recherche ne doivent pas être utilisés. Si les dossiers sont électroniques, c'est plus simple car le service informatique (data warehouse) du CHUV peut les extraire et les anonymiser puis les transmettre à la personne qui fait l'étude. Ces différents intérêts peuvent se cumuler en plus de mentionner l'intérêt pour les patients futurs (pas vraiment pour les cas reportés). Le service juridique du CHUV se propose de nous assister dans notre soumission pour optimiser l'argumentaire. Invoquer que les familles sont défavorisées pas en mesure de comprendre n'est pas recevable, c'est à nous d'expliquer en fonction des connaissances du patient. Le risque lié à l'éthique doit être proportionnel aux bénéfices pour les patients actuels ou futurs. La CER s'assure que les conditions de la recherche sont acceptables. Elle vérifie la méthodologie pour assurer la cohérence des résultats tout comme l'éthique pour éviter des problèmes liés aux informations des patients. La CER assure une information non biaisée au patients par des compétences adéquates des

chercheurs en vérifiant leurs profil. Une simple absence d'opposition ne suffit pas à la CER (exemple de brochure du CHUV qui explique que l'on peut utiliser les données est insuffisante, il faut un document individuel de refus d'opposition tracé par patient).

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Elle est réalisable si le recrutement est possible il faut effectivement un nombre suffisant (data science peut évaluer la population estimée pour un problème) pour assurer des résultats significatifs. Il y a le cadre légal puis selon les cas de figure il faut déterminer si le consentement est possible et quelle est la personne qui doit gérer le contact avec les patients. Il faut communiquer une claire procédure explicitant comment les patients ou les familles vont être contactés et quelles mesures sont prises pour les ménager (par exemple éviter l'effet de surprise). Les familles devraient être réceptives puisqu'elles cherchent en principe des réponses: on peut aussi voir avec les associations de patients pour faciliter le recrutement.

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Déjà évoqué.

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Le nombre de traitement pris pendant la grossesse est un moyen très élevé. On devrait disposer de moyens de les rationaliser et faire la part des choses entre les étiologies médicamenteuses et les autres tels que l'asphyxie par exemple.

Liliane Maury-Pasquier, sage-femme, ancienne membre PS du conseil des états depuis 2007, a déposé le postulat 18.3092 le 13.06.2018 (10.03)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

En tant qu'ancienne sage-femme mais aussi en tant que mère (et grand-mère), ce concept représente quelque chose de tout à fait concret, ayant toujours été attentive aux risques que comporte toute prise de médicaments pendant la grossesse. Oui, notamment parce que j'ai travaillé avec un collègue qui présentait de telles pathologies après la prise, par sa mère pendant la grossesse, de la célèbre Thalidomide. Ce sont bien sûr les atteintes physiques auxquelles j'ai toujours plutôt relié ce concept et c'est seulement plus tard que j'ai aussi pris connaissance des possibles effets tératogènes sur le développement psychique.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Principalement la Dépakine.

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

D'informations complètes et détaillées, sans avoir à faire à des interlocuteurs qui se renvoient la responsabilité (entre médecins et fabricants) mais aussi du soutien financier nécessaire à les soutenir dans leur action en justice en plus d'un accompagnement suffisant pour la prise en charge correcte des problèmes de santé de leur(s) enfant(s) et des problèmes que cela a causé à toute la famille. Vulnérables? Oui parce que ces familles sont confrontées à de grandes difficultés dans leur vie quotidienne, à quoi peut s'ajouter un fort sentiment de culpabilité pour avoir pris ce médicament pendant la grossesse, ce qui entraîne souvent une incapacité à parler et à alléger leur fardeau.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Il faut d'abord que tous les résultats des différentes études soient rendus publics et rassemblés pour avoir une vision complète des effets des médicaments mis en cause. Il faut également mener de telles recherches sur tous les médicaments susceptibles d'être prescrits pendant une grossesse, pour éviter une nouvelle affaire du même type, et développer des alternatives médicamenteuses sûres, en cas de nécessité.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Je pense que le rapport sous-estime fortement les chiffres concernant la Suisse et tend à minimiser le problème. Il faudra poursuivre les investigations politiques

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Je ne peux pas juger, ne disposant pas des compétences suffisantes dans ce domaine, mais je présume que tant la quantité que la qualité des données sont insuffisantes, peut-être par suite d'une rétention de telles données ou, à tout le moins, d'un manque de curiosité.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Oui, il faut sans doute chercher parmi les dossiers patients. Je ne peux pas donner d'autres exemples.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Il faut veiller très attentivement à la protection des données, celles-ci ne devant en tout cas ne pas permettre d'identifier directement les personnes dont il s'agit.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Aucun défaut de consentement n'est acceptable.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Oui il ne faut pas être simpliste et c'est réalisable sans devoir par ailleurs sacrifier les droits du patient.

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Il faut, bien évidemment, avoir l'accord des personnes concernées pour l'utilisation de leurs données. Je suis persuadée que, si on explique bien les enjeux de telles données et que l'on peut garantir qu'elles seront protégées et/ou anonymisées, les personnes donneront leur accord pour contribuer à éviter que de tels drames se reproduisent.

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

De telles recherches ne peuvent que contribuer à améliorer la santé publique et à éviter une reproduction de tels problèmes gravissimes.

Chief Médical Officer d'un laboratoire pharmaceutique dans l'immunothérapie, MD-PhD expert en développement de nouvelles thérapies en oncologie et infectiologie (11.03)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

I am not working on clinical studies of drugs with a potential tératogenic effect I am active in biologics (monoclonal antibodies), those antibodies might cross the placental barrier so when women are considered, a contraceptive drug is mandatory and tracked first. We also control any effects from the father side on cytotoxic drugs for example so are also subject to the same measures than women. We are very cautious on drugs under development to avoid any tératogenic effect.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Thalidomide and potentially Lenalidomid which was also suspected as I mainly worked in oncology. Thalidomide did initially pass safety tests in animals but this was because the proper tests were not performed: thalidomide was not tested on pregnant animals.

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

Responsibility has to be clearly established which is most of the time impossible. Exception was Thalidomid where the high number of pregnant women and similar birth defects provided clear evidence. However in many cases, the outcomes are more discrepant and the number of affected newborns not so high within a short range of time presenting disorders which are not clearly present immediately at birth. So to establish a robust proof, deeper studies are mandatory.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Above is an objective mentioned. Also obviously avoid similar trouble to future births and be more familiar with the mechanism but this is very complex at molecular level.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Not really, I am not an expert on that topic. Cannot really help with contributive opinion.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Obviously not sufficient but the only solution. Clinical studies do not / cannot include pregnant women for obvious ethical reasons. And this is specified into the IFU (no tests performed on pregnant women/pediatrics so unknow effects). We are definitely very strict at not involving pregnant women in clinical studies and no assessment can be included at that stage regarding teratogenicity. The only information we could get is by accident, when a woman is pregnant but not aware about it but this is only marginal information which could be used (maybe) but not on purpose and most of the time not significative anyway. Such event is anyway gathered by pharmacovigilance. Guidelines and close follow-up are therefore essential. The use is up to physician's judgement and require further assessment and information. There is no useful animal comparison nor other models. Thos are not used as standards to my knowledge. Maybe in the future we will be able to deepdive on that subject with new approaches but not available as of today. It is already difficult to define adverse event on men with details so

teratogenicity is one step further to complexity (the link between molecule and target is not easy to identify yet). As of today nothing can predict teratogenicity.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Obviously you named it, Mother, newborn data...

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Burden of load but necessary

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

No way, never, this would not be ethical, nothing can justify consent bypass!!!!

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Pharmacovigilance and lean/fast processing is essential.

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Poor quality of the communication tools

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Poor quality of the communication tools

EUROCAT, Registre européen pour la surveillance épidémiologique des anomalies congénitales (17.03)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

EUROCAT est un registre qui recense les malformations (population-based) et non les troubles (ce qui serait intéressant à créer également pour une telle étude), dépistées en prénatal ou à la naissance. Certaines pourraient être liées à des tératogènes comme les médicaments, toxiques, polluants mais c'est assez rare (quelques cas avec les AED pour des spina bifida). On ne parle pas de troubles neuro-développementaux mais de malformations et dans le cadre de syndromes, ces troubles neuro-développementaux peuvent coexister mais ce n'est pas notre porte d'entrée. Nous effectuons des recherches surtout dans le cadre de clusters (bébés sans bras par exemple) chapeauté par le médecin cantonal et autres instances supracantoniales. De notre côté, les plus fréquentes malformations sont les cardiopathies cf paediatrica vol16 #5 2005.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

L'alcool, (sous-estimé, est plutôt un diagnostic d'exclusion), tabac, AED (dans EUROCAT avec les défauts de tube neural ex. spina bifida) mais aussi un BMI élevé ou diabète peut être tératogène. Le valproate peut être dans EUROCAT s'il est associé à une malformation (vs. syndrome valproate avec troubles neuro-développementaux). Il y a également l'isotrétinoïne.

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

Le suivi doit être très rapproché, par exemple l'étude développement au pôle mère/enfant avec les prématurés (à 6 mois, 1 an, 1,5 an, etc..) pour repérer un retard de développement.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Réaliser un registre semblable incluant les troubles neurodéveloppementaux, cela est complexe.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

C'est d'abord au monde médical que revient la question de préciser le trouble puis le monde politique intervient pour éduquer/informer la population et juguler les intérêts économiques vs. médicaux et via Swissmedic.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Dans la littérature on voit surtout des écrits sur les malformations les plus fréquentes dont cardiopathies. La recherche est toutefois assez performante. Lors du scandale de la Thalidomide, il a fallu 3 ans pour établir un lien de cause à effet en l'absence de registres contrairement à aujourd'hui où l'on constate que dans le cas d'apparition de clusters par exemple, les investigations sont plus rapides. C'est peut-être lacunaire sur les dérives actuelles liées aux modes de vie, par exemple l'influence de l'alimentation (contre-exemple de l'acide folique sur le spina bifida) ou la pollution mais le problème reste complexe car les causes sont souvent multifactorielles. néanmoins aujourd'hui nous disposons de tests génétiques accessibles qui permettent déjà d'évincer ou confirmer certaines étiologies dans les analyses.

Le traitement des malformations est assez clair car concret (ex. thalidomide = visible à la naissance comme les fentes labio-palatines ou polydactylie) contrairement aux troubles neuro-développementaux dont le diagnostic est largement plus dépendant du médecin spécialiste (ex. neuropédiatre CHU vs. cabinet privé excentré moins familier avec des raretés). Mais là aussi on pourra exclure une cause génétique et par ailleurs, on prend des précautions lorsque l'on traite des femmes enceintes dorénavant (STIS) avec un suivi rapproché lorsque le traitement est inévitable.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

On doit effectivement avoir accès au dossier médical lorsque le cas est individuel. Dans l'apparition de clusters, l'approche est très différente car cela fait intervenir les épidémiologues, le médecin cantonal, etc.. Puis la clinique est probablement hétérogène, il est important de définir des groupes diagnostics (pratique instaurée en Belgique je crois).

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Cela peut être difficile chez certaines populations particulières, par exemple des migrants: s'assurer de la bonne compréhension qui peut prendre plus de temps et qui ne connaissent pas forcément leur pathologie. Par ailleurs, il faut tenir compte de perspectives différentes dues à la culture, à la religion, etc.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

C'est vrai que recueillir le consentement peut rencontrer l'objection des familles dans le cadre de conseil génétique pour les fratries et descendants (a eu ces expériences à XXX avec des handicapés adultes dont les familles refusaient de divulguer les informations car cela leur semblait inutile puisque le problème est irréversible selon elles et douloureux) mais les temps ont changé et aujourd'hui on veut insérer les personnes handicapées pas les marginaliser. C'est donc plus difficile de justifier un défaut de consentement, l'obtenir doit être faisable sans entraîner une surcharge ou des effets collatéraux s'il est demandé par la personne adéquate (pédiatre) et seront acceptés dans la grande majorité. Cela ne devrait pas présenter de risque de réactiver un stress car les familles sont généralement contentes puisque ces recherches les soulagent plutôt. Il y a également des cadres où les consentements ont été recueillis systématiquement.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Manque de temps pour aborder les trois dernières questions.

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc) ?

Journaliste de la cellule d'enquête du groupe Tamedia (17.03)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

J'ai découvert le concept de tératogénicité avec l'affaire de la Dépakine. C'est un sujet d'intérêt et de santé publique avec de fortes tensions entre prévention et intérêt économique donc c'est un sujet très pertinent pour un journaliste. En tant que citoyen, je trouve cela révoltant de la part de l'industrie pharmaceutique et des médecins qui passent outre le principe de prévention pour respectivement des raisons économiques ou médicales théoriques sans autres considérations. Je pense que ces enjeux sont en constante augmentation avec des contreparties économiques considérables, d'ailleurs les chiffres ne sont pas clairs, quels sont les revenus exacts de Sanofi, qui se défend toujours exclusivement avec l'intérêt médical thérapeutique de son produit en omettant le business. Il faut penser qu'ils ont diffusé ce médicament dans le monde entier donc cela doit représenter un chiffre monumental et il y a aussi les génériques hors Sanofi. La preuve de cet impact est avec par exemple les procès qui ont déjà eu lieu aux US. Les pathologies reliées me semblent être surtout des maladies graves comme des malformations physiques ou neurologiques, des conséquences oncologiques, il y a probablement aussi des conséquences plus bénignes mais peuvent être peut-être tolérées contre le bénéfice thérapeutique.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

AED, Roaccutane, Thalidomide

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

Ils ont droit à une prise en charge et un soutien de leurs handicaps. Puis un dédommagement qui devrait être calculé et provisionné dans le prix du médicament. Prévoir ce dédommagement automatiquement faciliterait les procédures et éviterait des injustices avec les victimes qui doivent fournir beaucoup d'efforts et de temps pour essayer de faire valoir leurs droits. Il faudrait un facilitateur via l'état?, il manque un espace de discussion mais c'est une constatation assez générale dans le milieu médical où il faut toujours de nombreuses années pour avoir la possibilité de se faire réellement entendre. Le rôle des médias peut être pro ou contre, ils peuvent parfois défendre les effets thérapeutiques ou défendre les patients (pas toujours du même côté systématiquement). En effet, lorsque sollicités par des victimes, ils doivent aussi vérifier leur crédibilité, est-ce que le but est seulement faire scandale ou défendre réellement une cause injuste? Le rôle des médias est clé dans la sensibilisation de la population mais les journalistes ne sont souvent pas assez formés sur les sujets médicaux, on est polyvalent, on s'adapte aux sujets du mieux possible. Les médias permettent à des personnes seules de se rassembler et avancer. De mon côté, je veux rester neutre sur les enjeux et conflits en donnant la parole à tout le monde. J'ai découvert le valproate par une maman ayant créé une association, j'ai fait un article sans suites réelles pour différentes raisons mais le sujet s'est réveillé avec l'outbreak en France. D'ailleurs, concernant les hétérogénéités territoriales, soit un sujet beaucoup plus présent en Suisse romande vs. alémanique, c'est dû au fait que ces derniers ont une sorte de respect vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique et n'oseraient pas les challenger, c'est culturel.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Il faut être plus réactif quand on suspecte des problèmes, ça doit venir des autorités. C'est intéressant de voir un certain fatalisme vis-à-vis des maladies "naturelles" par rapport à ce type de maladies liées à la tératogénicité considérée comme artificielle donc inacceptable. Ces recherches doivent avant tout soutenir les patients. On cherche en général à guérir le grand nombre quitte à provoquer des maladies chez certains. L'industrie pharmaceutique passe outre ces cas lésés pour préserver ses intérêts médicaux et autres. C'est un dilemme philosophique et éthique avec une réponse au cas par cas qui dépend des conditions de prescriptions individuelles. Pour les AED, il y a des alternatives mais on a privilégié le valproate pendant xxx années sans offrir d'autres possibilités. Il est vrai que ce peut parfois être les patients qui sont un peu complices car ils ne voulaient pas prendre le risque de changer puisque cela était efficace. Cependant même s'ils ont un discours défensif et craignent des changements de médicaments, s'il y a une contraindication absolue, c'est l'autorité médicale qui prime et le médecin doit intervenir, c'est sa responsabilité même face à un patient réticent qui va mettre en danger lui-même ou son enfant. Intégrer la tératogénicité dans les essais cliniques semble compliqué, on peut imaginer qu'ils s'effectuent sur des patientes extrêmes sans aucune alternative, il y a donc peu de données sur les médicaments pendant la grossesse par précaution, on doit de toute façon arrêter au moindre problème, c'est l'indice de précaution qui devrait primer mais ça coûterait trop cher aux pharmas, les durées d'essais sont déjà trop longues pour elles.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Le rapport du conseil fédéral est ridicule, il est tellement maigre et succinct, peu de choses dedans et tente de régler l'affaire hâtivement. C'est un peu le mauvais côté du système helvétique. Le point positif est que le conseil fédéral a répondu, la démocratie a fonctionné mais le retour est ridicule (39 cas depuis les 1970s?? on a plus reçu via les médias ou les associations...). le rapport fait 11 pages et 400+ pages en France... Et c'est Swissmedic qui fait le rapport, juge et partie, il aurait plutôt fallu faire appel à une autorité indépendante. Mais en ce moment, cette affaire est endormie avec la CoViD. On ne doit pas compter sur un système épidémiologique par déclaration seulement mais une recherche active est nécessaire car le système de contrôle est dysfonctionnel. Cela montre en fait que Swissmedic ne connaît pas la situation. La commission de santé du parlement doit reprendre le sujet avec d'autres interlocuteurs, il faut exploiter la porte ouverte par le conseil fédéral (malgré lui) pour poursuivre les investigations.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Je ne suis pas un spécialiste.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Il existe apparemment peu de données et Swissmedic semble aveugle. Il faut disposer de données anonymisées provenant des assurances (cf. application Helsana), dont la fourniture est contrainte par la loi (on sait qui est malade, quels traitements, quels soins, etc..). A l'ère des big data, cela semble possible de constituer des bases de données et de disposer de dossiers informatisés (comme aux US). Il faut une volonté politique pour mettre en place ces systèmes.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Ces systèmes optimaux n'existant pas et compte-tenu de l'intérêt scientifique, on peut considérer le corréler avec une relative facilité d'accès aux informations des patients.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Cela devrait être déterminé selon les cas, on ne peut pas faire une généralité mais se prononcer sur une situation de recherche précise.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Oui en mobilisant les ressources et considérant les contraintes évoquées.

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Idem.

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Le sujet valproate est toujours ouvert. Si l'on prend 2015 où le valproate est indiscutablement reconnu tératogène, on détermine qui a pris ce traitement et on peut avoir une idée précise du nombre d'enfants affectés.

Deux avocats d'une étude romande représentant des familles mettant en cause le rôle du valproate dans les handicaps de leurs enfants (17.03)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

La tératogénicité est reliée à 2 conséquences différentes: malformations (ex. du tube neural qui peut impliquer des troubles neuro-développementaux ?) et les troubles neuro-développementaux: sont-elles liées? Ce terme est médical et trop complexe pour être pris en l'état dans le domaine juridique, il ne pourrait être traité, il faut des termes plus simples. Il faut avant tout se focaliser sur la causalité avec un terme sans ambiguïté et il y a également le problème de la temporalité qui avec la tératogénicité peut impliquer immédiatement jusqu'à une apparition x années plus tard (une réaction plus tardive des plaignants est donc justifiable): une malformation physique est observable immédiatement contrairement à des troubles neuro-développementaux et ces derniers sont 3 à 4 fois plus nombreux que les malformations donc importance capitale mais difficile à appréhender donc moins mis en évidence. Le milieu juridique doit distinguer les malformations des troubles neuro-développementaux. L'une des deux avocats interrogés a découvert la tératogénicité avec le valproate et elle se l'est fait expliquer par un médecin. Cela vient de monstrueux donc suggère plutôt une malformation. L'autre avocat déclare : nous traitons en tant qu'avocat différentes affaires de différents milieux donc il faut à chaque fois s'adapter sans être un expert au départ. La question est: la tératogénicité est seulement un problème physique ou pas? Cela semble être un terme global incluant physique et troubles neuro-développementaux.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

AED (valproate), isotrétinoïne, bébés sans bras. Nous nous sommes intéressés aux autres AED avec Sanofi qui prétendait que le valproate était "the best", nous voulons prouver qu'il existe des alternatives valables thérapeutiques moins tératogènes (?).

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

Il y a 3 choses à considérer: le type de procédure: civil vs. pénal. Civil: l'industrie est soumise à la loi fédérale sur la responsabilité des produits (devoir d'information sur le produit) et les médecins au code des obligations (acte illicite par défaut d'information par exemple ou défaillance dans la responsabilité de son mandat). Le civil répond à un dommage causé. Le pénal fonctionne via un intermédiaire, le ministère public qui représente la société et juge un comportement ayant entraîné des lésions corporelles / décès selon le code pénal. La procédure pénale peut être engagée d'office sans initiative de la victime (n'est pas le cas avec le valproate), l'inconvénient d'une procédure pénale est la perte de maîtrise de la victime car elle est confiée à un intermédiaire, le ministère public contrairement au civil et risque d'être classé si les faits sont trop vieux (comportement qui date) contrairement au civil où l'on parle d'un préjudice financier qui existe au jour de la procédure (nous sommes des civilistes), le civil apporte une réparation concrète aux victimes alors que le pénal condamne au nom de la société. Deuxième chose: il faut prouver le lien de causalité et troisièmement : il y a évaluation du dommage qui peut être de différente nature: perte économique (manque à gagner économique dû au handicap et rente retraite diminuée) calculé de manière arithmétique, le tort moral (assez faible en Suisse vs. US souvent seulement autour de 100KCHF) et le fait d'être empêché dans la vie quotidienne (problèmes administratifs, certains hobbies pas possibles, etc.). Les parties adverses mentionnent souvent l'existence d'une vulnérabilité préalable de la

mère qui a aggravé la situation de l'enfant (cercle vicieux), c'est non recevable car on traite d'un seul individu, l'enfant, qui au départ dispose des mêmes chances que n'importe qui, pas de pondération d'emblée. Sur le valproate : il existe une analyse en France de 2018 qui montre des produits à efficacité thérapeutique valable et tératogénicité moindre. Le valproate est hors catégorie dans cette étude car "le champion du monde de la tératogénicité". Et les prescriptions sont parfois complètement abusives, par ex. une crise dans un night club à cause du stroboscope et le sujet féminin en question s'est fait traité à long-terme par le valproate!! Parfois l'alternative est pas de médicaments donc les responsables sont l'industrie pharmaceutique mais aussi les médecins. L'analyse risques/bénéfices des médicaments n'est pas toujours rigoureuse.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Purement éviter la prescription si c'est tératogène. Dès qu'il existe des soupçons, il serait normal de pousser immédiatement les investigations et informer selon la LRFP pour conduire le cas échéant au retrait de l'AMM ou limiter l'utilisation à certaines populations seulement. Il faut informer sur la notice (selon obligations légales et spécifications Swissmedic) et selon l'importance du danger y adjoindre d'autres moyens (pictogramme, annonces spéciales, etc..). Le valproate montre bien la palette de ces moyens disponibles car chacun a été progressivement utilisé au fil du temps lorsque la tératogénicité s'est petit à petit fait reconnaître.(dans la notice professionnelle puis patient jusqu'au formulaire).

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Nous avons été très déçus car nous étions très satisfaits du postulat et nous attendions la réponse avec impatience. L'auteur du rapport (délégué à Swissmedic) n'a pas consulté d'autres intervenants de milieux externes et avait un conflit d'intérêt. Le rapport était très bref, pas scientifique (ne cite pas de sources), avec une sous-estimation des cas pour minimiser le problème, contenant délibérément des données erronées avec la conclusion que tout va bien. Les nouveaux délais de prescription de plus sont inutiles pour les affaires en cours car pas rétroactifs. Il faut un rapport plus élargi et sans erreurs proposant un moyen de mettre en place un fonds pour soutenir les victimes (cf. amiante). On attendait un rapport similaire à la France (400+ pages) on a reçu 10 pages médiocres, le conseil fédéral se satisfait de ça???

Des politiques nous ont ensuite contacté pour y donner suite mais cette question s'est endormie avec la CoViD. On note une différence Romandie/Alémanique car outre Sarine il y a un respect viscéral de l'industrie pharmaceutique qui est intouchable, c'est culturel.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Je ne parle pas de autres substances mais pour le valproate c'est déjà très clair puisque les prescriptions sont interdites depuis 2018. C'est arrivé bien tard puisque l'on connaissait les risques bien avant (étude Française en 2004). Ces informations ont émergées suite aux affaires juridiques, cela devrait plutôt être suite à des recherches pas des procès... Et aujourd'hui on ne parle que de l'exposition in utero pas de la prescription pédiatrique.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Il faut que le propriétaire des données puisse comprendre pourquoi l'on a besoin de son dossier. C'est toutefois incroyable qu'il n'existe pas de données statistiques disponibles, cette étude doit alors aussi soulever cette lacune du système et trouver un moyen technique d'y

remédier afin de se passer de consentement sans simplement invoquer le défaut de consentement. C'est un objectif secondaire mais primordial de ce type d'étude qui pourra être considérablement utile pour toute la recherche scientifique.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Il faut avoir une explication détaillée très claire de ce que l'on cherche à obtenir et à en faire pour le patient, une demande spécifique pour que le patient donne une réponse favorable et pas demander un accès illimité sans objectifs délimités.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

La levée de consentement doit être envisagée avec grande précaution, quelle utilisation et dans quel but précis? La demande doit être bien délimitée comme je l'ai déjà dit.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Trois dernières questions pas abordées par manque de temps.

Professeur de sociologie de la médecine, UNIL (18.03)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

L'histoire de la monstruosité est ancienne, l'histoire de la tératologie comme domaine scientifique émerge au XIXe siècle. Il existe de moins en moins de cas avec le diagnostic anténatal (concomitant avec le développement de l'ultrason). Cela crée un calme qui permet de repérer et identifier les scandales du type thalidomide. Cela désigne d'abord des déformations visibles et morphologiques puis +/- cognitives. A cela il faut probablement considérer les modulations externes (épigénétique, developmental origins of health and disease) qui s'opèrent à des échelles plus petites (moléculaires).

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Tabac, alcool (cf. alcool et grossesse voir thèse de Céline Schnegg qui montre que le lien alcool et grossesse n'est pas stabilisé, on reste dans les sables mouvants même après un travail considérable de recherche), radiations... Mais je n'ai pas fait d'inventaire. Thalidomide bien sûr.

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

C'est un problème sociétal, le régime de réparation varie selon les sociétés, par exemple aux US c'est une question de métrique du dommage qui se traduit en argent selon le prix que l'on accorde à la vie contrairement à nos habitudes locales (cf. Beatrice Schaad sur les erreurs médicales) où l'on accorde beaucoup d'importance à la demande morale avec des excuses et le besoin que l'industrie par ex. reconnaisse le problème pour pouvoir mieux le vivre. Cela donne droit à des ressources par ailleurs pour autant qu'un diagnostic formel soit posé. Les dégâts peuvent être assumés par le propriétaire de la substance incriminée si preuve existe ou sinon par la société pour la prise en charge suite au diagnostic.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

2 outcomes: servir aux instances d'accréditation pour retirer une AMM et augmenter la vigilance des usagers tout en renforçant la prise en charge spécifique nécessaire périnatale (voir PROFA). Il ne faut pas oublier que les molécules tératogènes ne sont pas en lien avec le fait même d'être enceinte mais une interaction externe (pollution, etc..) donc c'est impossible de faire des essais cliniques. on peut seulement se servir des accidents non anticipés et des tests sur des animaux a posteriori (est-ce que ça existe vraiment? pas sûr). Je vous conseille de voir avec Jacques Diezi /pharmacologie du CHUV.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Madame Maury Pasquier est une sage-femme qui a répondu à l'appel probable de patients/associations, c'est déjà un indicateur que les autres voies usuelles n'ont pas fonctionné. L'OFSP/Swissmedic dépendent de la confédération d'où un recours par les associations au monde politique, elles travaillent à se faire connaître en sollicitant le milieu politique. Dans ce rapport de force, l'intervention politique va être utile compte-tenu de la toute puissance de l'industrie pharmaceutique en Suisse (conflits d'intérêts) et avec différents lobbies (industriels mais aussi patients, etc..) mais l'industrie pharmaceutique a l'avantage d'être mieux organisée. Les patients espèrent le soutien politique pour instaurer des

réglementations (interdiction, prescription soumise à des règles). Les associations essaient aussi d'enrôler les médias (ex. téléthon de association myopathie avec J. Lewis + France2 avec Sérillon), il y a un enrôlement mutuel médias/associations. Les associations de patients poursuivent parfois des tendances opposées: proches du monde scientifique (ex. TSA et neurosciences contre la psychiatrie ou construites sur l'événement traumatique). Le valproate est un parfait exemple de 1. biosocialité= a provoqué une association sociale à partir d'un phénomène biologique (ici l'induction est la tératogénicité) et 2. émergence de littérature autour de la mobilisation et la création d'associations de patients qui réunissent leur expérience de la maladie, développent un savoir lié à celle-ci qui n'est pas toujours congruent avec le savoir médical et naissance d'une expérience expérientielle donnant lieu à une intervention en lien avec les pouvoirs publics : Savoir expérientiel et construction d'un savoir collectif : un expérience based activism? (Madeleine Akrich). Il existe toute une littérature sur les scandales médicaux comme la thalidomide ou le sang contaminé (le médical sur le front des tribunaux, voir J. Barbod & N. Dodier ou B. Schaad étudiant comment la judiciarisation médicale se lie avec les scandales médicaux). Voir aussi avec Noélie Genre qui travaille sur VIH et autres affaires médicales.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Je ne me suis pas documenté sur le sujet. Il faut regarder dans pubmed, il y a un nombre impressionnant de réponses. Si l'on contrôle google books en utilisant le mot-clé valproate, on voit que le nombre de résultats explose depuis les années 1970. Essayer sur Cairn avec thalidomide... Je pense que cette question dispose d'une grande place dans l'espace public, elle y fait souvent l'actualité, tout comme dans la littérature comme on vient de le voir mais ce n'est pas forcément proportionnel avec les connaissances réelles biomédicales.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Quand on s'adresse aux patients ou associations (même très petites), on montre que l'on reconnaît leur problème ce qui est très positif pour elles. Et ce bénéfice est largement supérieur au potentiel stress que l'on peut créer. Il existe toujours un risque de décompensation et on peut s'en prémunir en prenant des précautions mais quand ces familles ont affronté ces drames, elles ont dû être plus fortes que si elles doivent affronter quelqu'un qui va demander la consultation de leur données. Il y aura probablement de l'émotion dans la conversation, c'est normal, pas dangereux...

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Évoqué juste avant.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Vous pourriez voir avec Barazzetti ou Jox. La LRH demande un consentement donc il faut l'obtenir.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Oui, il y a 2 volets: biomédical, au chercheur de déterminer s'il peut trouver et compiler les données pour évaluer sa faisabilité. Et il y a le volet biosocial qui documente l'expérience du patient (étiologie profane), ses interprétations des causes de la maladie/troubles neuro-développementaux et ce second volet est aussi important que l'aspect médical mais diverge de la preuve biomédicale. Une anamnèse avec antécédents doivent être scrupuleusement

recueillis car faisceau d'indices même si différent de la preuve clinique (les patient jouent le rôle du témoin fiable).

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

L'approche médicale est responsable d'établir la preuve soit la corrélation entre la clinique et la prescription avec une méthodologie appropriée. Le rôle des épidémiologues est fondamental. Il existe différentes possibilités d'établir le lien épidémiologique.

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

C'est une hiérarchie entre la réassurance = tout est ok n'ayez pas peur jusqu'à l'interdiction. Et la question est: qui y a-t-il au milieu? Une modulation de la prescription avec une information rigoureuse des prescripteurs et des consommateurs. Effectivement il y a aussi d'autres nouvelles mesures comme les pictogrammes que l'on pourrait généraliser (et standardiser).

Journaliste scientifique à la RTS, reportages Vacarme/CQFD sur les médicaments (19.03)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

C'est un sujet grand public très impliquant au niveau du grand public. Cela entraîne des malformations physiques (spina bifida, absence d'organes ou même non-viabilité) et les troubles neuro-développementaux. On voit le champ lié à ce concept s'agrandir avec l'effet transgénérationnel et paternel (distilbène) et plus généralement l'épigénétique.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Thalidomide, distilbène, AED dont valproate.

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

Cela doit engager la responsabilité des industries (LRFP) qui ont obligation d'offrir des produits en toute sécurité ou des médecins (code des obligations) qui doivent établir des prescriptions également en toute sécurité. Si ces derniers sont impliqués dans un cas de malformation/troubles neuro-développementaux, ils doivent se justifier afin d'établir l'origine du problème et l'éventuelle erreur ou lacune (respectivement responsable ou non). Cela est important pour les familles qui sont en général peu écoutés et il devrait exister une obligation de réponse du corps médical/CHU pour faire la lumière. Dans mes émissions, j'ai rencontré seulement quelques familles mais ce point est récurrent. Effectivement les plaignants ont la charge de la preuve, la causalité (lourde tâche qui n'est pas aisée et peut échouer donc minimise la douleur liée à leur expérience). Ils devraient être accompagnés dans ce parcours pour les soulager et également pour éviter que le problème continue à se produire pendant ces procédures (perte de temps colossale et augmentation des cas dû à aux procédures laborieuses). Une reconnaissance de leurs drames est essentielle également, il doivent pouvoir faire comprendre leur expérience. Le médical a une solide culture de non-remise en question et de reconnaissance de leurs erreurs, pourrait-on alors instaurer un process d'analyse d'erreur systématique lors de report de problèmes, cette analyse étant menée par un acteur externe neutre (ex. organisation suisse des patients avec expert médical).

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

La priorité n'est pas seulement au niveau des recherche mais d'abord de la communication avec les familles qui est déficiente. Les patients connaissent déjà bien leur problème. Même si ce n'est pas une connaissance scientifique, elle est légitime. Et les patients de nos jours sont bien informés. C'est donc souvent un argument non recevable utilisé au même titre que la question des essais cliniques, puisqu'ils ne sont pas faisables sur des femmes enceintes, alors on ne peut avoir des preuves solides de la tératogénicité. Par ailleurs les études existantes sont parfois divergentes et on peut filtrer seulement celles qui soutiennent notre point de vue, il faudrait des métaanalyses surtout et des synthèses. La littérature scientifique n'est donc pas un argument crédible mais au fond néanmoins probablement pas exhaustive. Les médias réalisent en quelque sorte une métaanalyse en évaluant sur un pied d'égalité les différentes positions. Il existe peut-être quand même effectivement un biais car on tente de donner plus la parole à ceux qui en sont d'habitude privés car désavantagés dans le rapport de force initial (industrie pharmaceutique/corps médical et CHU contre privés...). Il n'existe pas les sachants d'un côté et les ignorants de l'autre, les 2 ont des connaissances valables. Il y a un déséquilibre manifeste entre industrie pharmaceutique et grand public (les moyens des

uns et des autres sont à des échelles très différentes) et les patients sont d'abord considérés comme des cobayes (ex. administration actuelle des biologiques oncologiques). Quand les médias ont sorti l'affaire valproate, ça a bougé pour les patients car cela crée des connexions entre eux, ils réalisent les points communs des pathologies de leurs enfants et se manifestent.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Le rapport est lamentable et catastrophique (11 pages vs. le rapport de l'IGAS de 450 pages). C'est un mépris total du grand public par le conseil fédéral et Swissmedic qui n'ont pas mené d'enquête. Doit-on en conclure qu'ils n'ont pas les données? Alors il faut activement les chercher (ex. partir des données des neurologues: combien de femmes épileptiques, quels traitements, qui a été enceinte donc faire de l'épidémiologie pour estimer le nombre de cas potentiels et dimensionner correctement le problème) et pas juste attendre passivement que des cas soient reportés. La suite se fera avec l'AI/OFAS qui engagent une procédure puisqu'ils financent les prises en charge des cas de tératogénités (troubles neuro-développementaux etc..). La commission de la santé doit reprendre la question et demander que le rapport soit revu. La prépondérance des débats en Romandie (vs. Alémanique) provient probablement de l'influence de la France par rapport au silence germanique culturel.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Il manque des études à long-terme sur les effets de la tératogénité et même sur tous les effets indésirables des médicaments.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Les dossiers, l'histoire des patients et de leur famille.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Il n'y a pas vraiment de risque de réactiver un traumatisme car il est déjà là et est largement compensé par l'intérêt que l'on porterait à ces familles dans la majorité des cas.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

C'est un problème juridique et on pourrait alors trouver beaucoup plus de cas qui généreraient probablement de nombreuses prétentions de réparation (risque qui dissuade de faciliter les recherches). L'intérêt scientifique peut justifier un défaut de consentement avec un argument bien détaillé. Mais l'épidémiologie clinique est fondamentale et pourrait remédier à ce problème. Cependant il n'existe pas de bases de données, les assurances devraient pouvoir donner des informations anonymisées dans l'intérêt de la santé publique.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Oui mais l'impulsion devrait venir des institutions (cf. rapport du conseil fédéral pas acceptable en l'état qui doit être refait, c'est son devoir envers la population de ne pas de se contenter de sa réponse à la question posée par le parlement). Il faut quoiqu'il en soit effectuer une étude à l'échelle nationale pour éviter les biais locaux (ex. pratique d'un spécialiste local aurait généré beaucoup de cas dans un lieu particulier à diluer au niveau fédéral).

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Un argumentaire, une finalité bien claire.

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Il faut une information sérieuse des prescripteurs et éventuellement des pictogrammes en plus et des consentements (mesures références à étendre à d'autres substances tératogènes). Dans les mesures, on pourrait aussi adjoindre les témoignages des patients pour que les conséquences soient bien comprises et concrètes pour toute la population. L'efficacité de Swissmedic doit être remis en question car son rôle est de correctement évaluer le problème activement (en partant de la base= nombre de prescriptions estimées, le nombre de molécules utilisées contre l'épilepsie n'est pas gigantesque) pas juste attendre passivement le report de cas. Et l'absence de données statistique disponibles (anonymisées) doit aussi être sur l'agenda pour être comblée. Une autre conclusion est que la pharmacologie est insuffisante dans les études de médecine (augmenter les heures) et les étudiants doivent apprendre à correctement faire des analyses bénéfiques/risques en considérant rigoureusement les effets indésirables au lieu d'avoir une confiance aveugles dans les médicaments et pas être seulement obsédé par le besoin de guérir quelque soient les effets collatéraux.

Psychologue pour adultes institutionnalisés avec troubles neuro-développementaux (21.03)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

Pas directement, j'observe que nos patients (majorité d'hommes, fait penser aux faiblesses masculines cf. CoViD...) ont des troubles neuro-développementaux qui résultent souvent de méningites infantiles assimilées à des gripes sévères non traitées, des anoxies périnatales (cordon) ou des enfants abandonnés et où il est difficile de savoir si leurs déficiences sont la cause ou conséquence (défaut de soin) de leur situation et des problèmes génétiques héréditaires. J'aimerais bien avoir une synthèse/panorama des étiologies des troubles neuro-développementaux de nos patients plus exhaustives.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Les radiations, l'alcool, tabac (également passif) et tous les médicaments (hors complémentaires) et puis spécifiquement psychotropes et même les Over-The-Counter comme aspirine, paracétamol, etc. Les notices ne sont pas suffisantes pour se faire une idée sur le risque. Peut-être des substituts hormonaux (ex. thyroïde) sont moins dangereux dans une certaine mesure, les stupéfiants, les pesticides, etc. Les troubles entraînés sont notamment des RCIU et troubles du développement général mais impact majeur sur le cerveau.

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

La même prise en charge médicale que tout problème hors tératogénicité au diagnostic du problème. La différence est dans l'existence d'une potentielle responsabilité (ex. on avait l'information et on ne l'a pas donné durant la grossesse) avec dans ce cas des procédures judiciaires.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

La communication est la clé avec les patientes, les gynécologues sont en première ligne mais ne sont pas les seuls vecteurs médicaux. Egalement une information largement répandue au grand public (rôle des médias) mais le problème est délicat lorsque l'info arrive à la femme quand elle est déjà enceinte. D'une manière générale, dès qu'un traitement est prescrit à une femme, il faut mentionner le risque si une éventualité est suspectée (ex. prise d'anticoagulants, radiographies, etc.). Le problème est qu'il existe des traitements dont la femme enceinte ne peut pas facilement se passer et là intervient une évaluation bénéfices/risques (risque de poursuivre sous grossesse vs. risque d'arrêter et si oui quand combien de temps arrêter depuis quand cf. 1/2 vie et persistance des traces), inclus les médicaments qui traitent, prophylaxies/vaccins et hormonaux comme contraception orale qui peut coexister avec la grossesse si la femme n'en n'est pas consciente (risque mais 0 bénéfice).

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Ici la tératogénicité est évidente avec le valproate, il faut absolument continuer les investigations puisqu'aucun essai clinique ne peut être mené, ces cas post-expositions bien que dramatiques sont notre seul moyen d'acquérir le savoir donc en plus du soutien aux victimes il faut au moins essayer d'en tirer des bénéfices pour empêcher le problème dans le futur. C'est plutôt une tâche pour le milieu scientifique mais les priorités peuvent être

hiérarchisées par le milieu politique (ex. fonds national de recherche suisse et budget alloué par thématique). Ce n'est pas très constructif de fonctionner par scandale, on prend le problème à l'envers: un scandale conduit à la recherche scientifique, cela devrait être l'inverse, le milieu scientifique via l'épidémiologie/pharmacovigilance soulève des suspicions puis sort du scientifique exclusif quand les ressources plus substantielles doivent être allouées.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

La question est double: on ignore sûrement encore la grande nocivité de certaines substances mais également on ignore que l'on ignore et c'est peut-être ce second point qui est le plus dévastateur. Par exemple début du XXème et la radioactivité (cf. radium girls), les femmes qui brillaient dans la nuit sans estimer le danger.... Donc il y a deux niveaux, on peut simplement ignorer un danger potentiel ou le connaître et ne pas le révéler donc la question dans les cas d'exposition est de déterminer dans quel cas on se trouve, savait-on ou non? Les recherches sur les animaux en plus d'être éthiquement sujettes à controverses (là aussi risques/bénéfices) ne sont pas particulièrement efficaces, à voir si les recherches avec des modèles scientifiques pourront apporter quelque chose de plus valable.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Il faut d'abord échanger avec les familles (étiologie profane) dont l'importance de la contribution est souvent sous-estimée et l'exploration du contexte biopsychosocial est fondamentale, y existe-t-il un terrain et des chocs psychologiques existants à la grossesse car cela a un impact sur celle-ci et cela ne figure pas dans les dossiers de façon concrète. Les dossiers seuls sont insuffisants.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

C'est clairement un sujet délicat et risqué à son évocation avec les familles. Un exemple, lorsque l'on discute du sujet de la sexualité en situation de handicap, on se rend compte que leur vie est jalonnée par plusieurs chocs majeurs : à la naissance où leur enfant n'est pas un garçon ou une fille mais un "handicapé" puis à nouveau à la puberté (problème de prodiguer des soins intimes) où l'on nie à nouveau la sexualité. A l'âge adulte, on pourrait penser que le problème va se résorber mais puisque le caractère sexué de l'individu a toujours été nié, il existe toujours un tabou. Le handicap a cannibalisé l'identité de l'individu,, c'est donc difficile pour les parents de revenir sur un sujet qui a englouti et bouleversé en permanence leur vie. De plus la relation entre les parents et l'enfant n'est pas toujours sereine et en aucun cas comparable à un rapport dans une situation hors handicap. C'est sûrement mieux de le faire via une association de patients qui connaît certes le problème mais dispose d'un environnement protégé (INSIEME par ex.). Ensuite il ne faut pas oublier que l'on implique deux entités dans la demande d'un consentement: les parents et l'enfant qui selon le handicap peut avoir une capacité de discernement mais dont le jugement peut être quand même compliqué par une légère déficience cognitive. Par ailleurs la relation entre les parents et leur enfant est souvent perturbée. Cette question réveille des traumatismes chez les parents. On fait très attention au vocabulaire, on privilégie déficience intellectuelle/trouble associé/situation de handicap vs. handicapés.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Non car ce serait un abus supplémentaire du droit des personnes en situation de handicap alors que maintenant on leur attribue une place grandissante dans la société, ce serait à

contre-courant. Peut-être faudrait-il contacter des associations (ex. de familles avec enfants avec troubles neuro-développementaux, déficiences et problèmes associés) en informant passivement d'un point de vue général le but de la recherche et laisser les familles qui le souhaitent faire elles-mêmes la démarche active d'accepter (biais de sélection??). Néanmoins, précision favorable, les nouvelles générations sont mieux informées, capables de comprendre les enjeux et assumer une position soumise face au corps médical en se sentant capable de contester son pouvoir donc s'engager dans des investigations pour mettre en évidence des erreurs dans les prises en charge. Les patients se renseignent déjà par eux-mêmes, sont moins fatalistes et se réunissent donc plus faciles à sensibiliser. Il n'y a plus la concentration d'une vérité chez un expert unique.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Oui mais il ne faut pas se contenter de l'aspect purement scientifique, intégrer également et valoriser le savoir lié au vécu du malade qui fait des liens entre sa pathologie et son histoire propre au-delà d'une vision psychosomatique standard. Par contre il faudra être prêt à gérer les conséquences si l'on met en évidence la tératogénicité d'une substance avec un potentiel traumatisme lorsque l'on donne un retour aux familles (il n'y a pas qu'un risque de stress, au recrutement et au rendu des résultats également). Cependant ces recherches vont prendre beaucoup de temps et les conclusions seront probablement éloignées/rendues à distance des discussions de cas spécifiques et plus diffuses donc deuxième traumatisme à relativiser.

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Contacteur les familles passivement et leur laisser le choix d'un retour actif. Une institution ne peut néanmoins pas être le vecteur car cela risquerait d'endommager le lien/contrat de soin qui n'inclut pas la diffusion de ce type d'information. Les associations de familles/patients par pathologie sont les plus appropriées (pas forcément sur un scandale en particulier mais plus larges). Est-ce le DSAS (neutre et serait top-bottom) pourrait également faire cet intermédiaire ou donner des suggestions?

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Faire que des cas futurs ne se présentent plus. On ne représente jamais l'ampleur de la nocivité d'une substance même lorsque l'on a un doute (cf. actuellement même si l'on voyait les cas fatals de pneumonie CoViD en Lombardie soient à côté de nous, on a parlé très longtemps de grippette en restant aux terrasses avant de tomber dans la sidération brutalement, ou avec des substances que l'on a côtoyé au quotidien sans remettre en question: amiante, 5G, etc. par complaisance peut-être). Ce n'est pourtant pas parce que la toxicité n'est pas prouvée qu'elle est inexistante.

Pharmacienne d'officine dans l'est de la France (22.03)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

Ce terme évoque des malformations plus ou moins importantes, plus ou moins profondes et donc plus ou moins visibles extérieurement. Je l'associe dans ma pratique à la foetotoxicité et au retard de développement psychomoteur. Rétrospectivement j'ai pu constater des cas de tératogénicité et c'est associé à des pathologies cardiaques, pulmonaires, urinaires, génitales...

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Thalidomide (phocomélie), DES (diéthylstilbestrol), acide valproïque et ses dérivés, lithium, rétinoïdes oraux et cutanés, antiépileptiques, sartans et inhibiteurs de l'enzyme conversion, triméthoprime, thiocolchicoside... Pour l'acide valproïque : spina bifida, anomalies urogénitales, craniofaciales et digitales. Pour le lithium : malformation de la valve tricuspide (maladie d'Ebstein). Et aussi alcool... Il existe également une présomption qualifiée de moyenne, de lien entre une exposition résidentielle aux pesticides agricoles et certaines malformations congénitales.

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

C'est hors de mon domaine de compétence.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Le système de mise sur le marché n'est pas assez rigoureux actuellement en France. Il faudrait avoir une démarche prospective et basée sur le principe de précaution plutôt qu'une démarche rétrospective et contentieuse. Il y a des améliorations à effectuer: formation initiale du pharmacien, formation continue : EPU (enseignement post-universitaire), revue de formation professionnelle, alerte de pharmacovigilance (ANSM, Ordre des pharmaciens). Il existe deux types de revue professionnelle : avec ou sans publicité, cette dernière est plus fiable car sans conflit d'intérêt (exemple la Revue Prescrire à but non lucratif). Nous consultons à chaque interrogation le site du CRAT : peut-être moins sévère que la Revue Prescrire. Des améliorations sur le fond : ne pas délivrer d'AMM (autorisation de mise sur le marché) avant d'avoir des preuves robustes de non tératogénicité. Des améliorations sur la forme : peut-être des logiciels plus pertinents au niveau des bases de données et plus performants avec des outils de règles d'expertise. Par exemple : si prescription d'un médicament tératogène, alors le logiciel analyse les prescriptions des neuf derniers mois et déclenche une alerte en cas de prescription habituellement associée à une grossesse (exemple d'une délivrance d'acide folique). Nous assurons la sécurité au quotidien avec différents moyens pour détenir les informations à jour.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Non pas en France, il y a un équivalent avec l'IGAS.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Pour la plupart des médicaments, les données d'évaluation clinique sont indigentes, faute d'études adéquates. Les risques sont largement méconnus et lents à être mis en évidence.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Faisons le maximum d'études in vitro sur des modèles cellulaires : étude de pharmacologie moléculaire sur tous les récepteurs connus. Le recours aux modèles animaux ne pourrait se justifier que dans le cas où il s'agit d'une pathologie létale pour la mère et pour laquelle il n'existe aucune autre alternative. Il est fondamental de continuer la pharmacovigilance sur tous les médicaments et notamment ceux utilisés chez la femme enceinte.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

(entretien interrompu faute de disponibilité)

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Représentant de Swissmedic, surveillance du marché, sécurité des médicaments (25.03)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

La tératogénicité est un des éléments issue du management de la sécurité des médicament. On reçoit des rapports, on ne réagit pas après une seule annonce mais on lance des alertes correspondants, environ 30 DHPC par an et une infime part reliée à la teratogénicité directement (valproate en 2018), ce ne sont pas des mesures standard mais selon les cas, modification de la notice, etc. On a peu de DHPC liées à la teratogénicité sur les 30 annuels et des essais sur les femmes enceintes sont inacceptables sauf quand on a malheureusement connaissance de drames (comme le valproate).

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Valproate, MMF, Isotrétinoïne

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

Il FAUT protéger les patients, femmes enceinte et enfants, pas d'hésitation. Mais avec les troubles neuro-développementaux, il n'existe pas de solutions rapides, on a contacté l'EMA, la FDA, la MHRA, etc. pour édicter des guidelines supranationales. Suite au valproate, la conscience de l'impact de l'effet teratogène a pris une plus grande place (lorsque la Depakine® est dans le domaine public sinon c'est encore différent), c'est une conséquence "positive" de ce drame.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Mon conseil pour votre étude: une des priorités sur laquelle vous pouvez être très utile est de pousser la prise de conscience dans le corps médical (FMH) relative à la sécurité des médicaments, ce n'est pas un sujet facultatif que le médecin doit traiter le soir s'il a le temps mais partie intégrante dans la prise en charge. Ils ont le devoir de lire les mises en garde, se tenir informé en continu et Swissmedic ne peut pas les obliger davantage: c'est au niveau cantonal qu'il faut être coercitif. on a bien vu qu'avec le valproate les médecins ont parfois négligé leur rôle d'information ou ne se sont pas tenu au courant. Swissmedic a fait au mieux son devoir contrairement aux intervenants en contact avec les patients. Swissmedic va améliorer le processus de veille, y travaille avec ses homologues internationales et l'OMS et évaluer comment avoir une meilleure communication des risques, y compris plus inclure les patients dans la déclaration des effets indésirables/accidents. Il est aussi essentiel de contrôler les médecins pour identifier les lacunes de leurs côtés car si l'on ne reçoit pas les rapports de leur côté, on ne peut pas réagir. Les déclarations de pharmacovigilance souvent de qualité insuffisante proviennent des centres régionaux (CHU) et de l'industrie (qualité meilleure), les informations manquantes ne permettent pas une évaluation correcte, il faut recontacter les auteurs, par ex. on a reçu des rapports sur le VAL sans date de naissance des enfants (avant ou après les mises en garde??) ni précision sur les troubles neuro-développementaux. Mais globalement les rapports en Suisse restent meilleurs que ceux des pays voisins qui fournissent plus ou moins d'efforts pour les améliorer. La situation helvétique n'est pas pire qu'ailleurs au moins néanmoins.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

La critique du rapport est surtout venue de Suisse Romande et Lausanne, bien supérieure aux retours du Tessin et Suisse Alémanique mais on a vu des revirements ensuite (ex. oui les médecins étaient informés depuis longtemps de la FMH). Pourquoi cette spécificité géographique, je ne sais pas, c'est en lien avec une collaboration passée sans lien avec ce sujet avec Swissmedic pas toujours à leur goût, des raisons personnelles ou une influence de la France sur la Romandie puisque c'est très différent en Suisse alémanique ou Tessin. Par ex. le valproate ou les fluoroquinolones, les journalistes sur le plan national sont en accord avec Swissmedic sauf certains qui argumentent pas toujours en rapport avec la réalité. C'est très politique et chronophage en empêchant de se concentrer sur la sécurité des médicaments plutôt et aujourd'hui on est occupé avec COVID (1ère déclaration aujourd'hui) donc ce débat n'est pas prêt d'être clos. La politique a néanmoins mis la pression sur les organisations médicales (la FMH dans le passé n'a pas toujours été coopérative) et sociétés par spécialité (ex. diffuser l'information à la société de neurologie) mais actuellement leur prise de conscience des problèmes liés à la sécurité des médicaments reste médiocre. Swissmedic a aussi été critiquée par la brièveté de son rapport (11 pages), a été mandaté par le conseil fédéral via le département des affaires intérieures pour déterminer le nombre de cas en Suisse, détailler les mesures de protection et se positionner sur l'indemnisation (dernier point pas géré par Swissmedic mais OFSP). Swissmedic a terminé le rapport en Octobre 2019 avec une comptabilisation des cas à fin Septembre 2019 soient 39. On sait que globalement 90% des effets indésirables ne sont jamais déclarés aux autorités mais ramené au per capita, la situation en Suisse est meilleure qu'ailleurs car inférieure à 90%. Puis le sujet du valproate a été exposé sur la scène médiatique x fois début 2020 sans générer des déclarations massives (environ 10 annonces de plus ce qui nous amène à 50). Chaque cas est évidemment un cas de trop mais la comparaison avec la France n'est pas pertinente et les chiffres énormes annoncés viennent d'associations. L'ordre de grandeur est radicalement différent en Suisse. Lors d'une réunion à l'OMS, j'ai parlé du sujet avec d'autres pays européens (Espagne, Pays-Bas, etc.) qui n'affichent pas du tout les mêmes chiffres que la France mais plutôt comme la Suisse. Sur le conflit d'intérêt de Swissmedic lors de la rédaction du rapport, cet argument est seulement évoqué à Lausanne (jamais en Suisse alémanique ou Tessin), c'est clairement déclaré sur notre website et 15% du budget est payé par la confédération (pas par l'industrie), cela permet une surveillance du marché et inspection indépendamment en plus d'échanges avec les autres pays. De toute façon aucune industrie pharmaceutique ne pourrait cacher des cas de teratogénicité sans risquer sa pérennité. Et dans ma division, les clinical reviewers ont une attitude critique de l'industrie sans hésiter à demander des preuves si douteuses. Leur contrôle de l'industrie pharmaceutique est donc satisfaisant et meilleur par rapport à 10 ou 20 ans en arrière. Si l'on veut éviter tout conflit d'intérêt, les déclarations des patients restent idéales. On a une base de données qui permet de détecter les doublons avec les déclarations venant des médecins et autres.

Question complémentaire de ma part : est-ce réaliste de demander aux patients de faire les déclarations, le système est suffisamment accessible pour eux? Oui c'est difficile pour les patients de faire les annonces (le système ELViS est peu adapté même pour les médecins, cf. commentaire dans vacarme le 01.03). J'ai fait des investigations dans les autres pays (France/Autriche/Allemagne/Italie/Etats-Unis/Canada/Grande-Bretagne/Pays-Bas) et ils sont tout aussi compliqués (ex. demande au patient des numéros de lot). Cependant même si c'est répandu dans plusieurs pays, ce n'est pas une raison de ne pas remettre le fonctionnement en cause. Simplifier le fonctionnement pour les déclarations va prendre du temps. On ne peut pas imaginer mettre un PDF sur le site à retraiter pour des questions de charges de travail

généralisées, il faut un système électronique directement relié à notre base de données. Cependant dans les commentaires sur la pharmacovigilance lors des affaires valproate et fluoroquinolone, des journalistes montrent qu'ils ne connaissent pas le principe de la pharmacovigilance.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Vous pouvez regarder avec nos clinical reviewers spécialisés en teratogénicité qui ont des informations plus précises que moi sur la littérature disponible et autres questions médicales. La contribution de la pharmacovigilance est exclusivement passive (déclaration spontanée) car un processus actif tel qu'à Singapour qui est un état autoritaire requiert des accès élargis aux données personnelles ce qui serait infaisable en Suisse (protection des données). on peut néanmoins juguler au niveau cantonal via le médecin cantonal mais il ne peut quand même pas vérifier chaque suspicion d'effet indésirable. Il faut une contribution active des médecins et des patients. c'est effectivement une des faiblesses du système mais je n'ai pas connaissance d'un meilleur fonctionnement dans un autre pays. le médecin cantonal pourrait peut-être dans l'exemple du valproate vérifier que les formulaires de consentement obligatoires une fois par an sont remplis par échantillonnage (10/20% des médecins), il est vrai qu'il ne sait pas combien de femmes sont concernées pour un médecin donc son contrôle ne serait pas exhaustif mais au moins serait un reminder pour les médecins. Swissmedic va recontacter les médecins cantonaux pour accroître leur contribution mais il y a la question des données médicales personnelles qui pourraient sortir du cabinet à discuter, c'est sensible.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Ces données personnelles et médicales élargies.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

J'ai discuté avec Patientstelle à Zürich pour savoir s'ils avaient des cas à communiquer, ils ont dit qu'ils transféreraient les informations sur les cas si les familles étaient d'accord, ils n'ont pas eu de nouveaux cas à donner, sauf 3 cas de plus que les nôtres mais les familles ne voulaient pas que l'on communique aux autorités leur situation. Donc pour revenir à la suspicion de sous-estimation, je suis assez sceptique. Les patients n'ont de toute façon aucune obligation de rapporter les effets indésirables contrairement aux professionnels et tous ces acteurs ont un rôle capital pour permettre à Swissmedic d'avancer. Swissmedic a essayé d'avoir des données via les assurances avec le nombre de femmes en âge de procréer sous valproate, les données reçues étaient trop incomplètes pour pouvoir estimer le risque actuel en Suisse car on ne sait pas lesquelles ne sont pas sous contraception, etc. Ces lacunes d'information viennent aussi de résistances d'ordre politique.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Si on prétend obtenir un défaut de consentement, cela devient délicat lorsque l'on veut accéder à beaucoup d'informations vs. quelques unes bien cadrées. Vous pouvez contacter la division des essais cliniques de Swissmedic qui vous aidera à évaluer les différentes possibilités et vous conseiller.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Comme j'ai déjà dit, le premier problème est l'attitude des médecins, certains remplissent leurs obligations avec sérieux mais beaucoup "s'en foutent" et demandent qui va payer le temps passé à ces rapports et à informer les patients alors que c'est une obligation légale. Je

pense que l'on ne doit d'abord plus tolérer cela car c'est inacceptable. Lorsque vous faites votre déclaration d'impôt, demandez-vous qui paie votre temps?

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

On doit privilégier la communication avec les patients mais aussi et surtout avec les associations de patients quand elles existent (si l'on parle de certains médicaments ex. études sur contraception, pas d'association...).

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

On a déjà mis en œuvre des actions dans la situation actuelle mais malgré la DHPC de 2018 sur le valproate, des médecins ont dit qu'ils n'avaient pas vu (en cause la publication papier de la mise en garde Swissmedic noyée dans les annonces de la revue des médecins, c'est cependant beaucoup plus visible sur le site web Swissmedic) alors via la FMH, Swissmedic a déjà demandé de revoir le placement pour la xième fois depuis 2013 (refusé x fois par FMH). Swissmedic force encore les partenaires à collaborer et également proactivement va intervenir dans les facultés de médecine (déjà à Bern) pour sensibiliser les étudiants à la sécurité des médicaments générale (initiatives pas mentionnées par la presse...).

Neurologue à l'unité d'épileptologie adulte du CHUV (25.03)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

Mes interactions avec la tératogénicité: valproate, phénobarbital et topiramate qui peuvent générer des malformations (hypospadias, fentes labio-palatines, cardiaques). Plus difficile à dire pour les troubles neuro-développementaux car il existe 10 ans de décalage. Les patientes sous valproate sont souvent partantes pour changer mais c'est parfois délicat (3 de mes patientes ont fait ce switch et ce fut une catastrophe, il a fallu retourner au valproate, ce sont souvent des patientes jeunes héritées de la pédiatrie). Il faut bien connaître les dosages, à 800mg, le risque malformatif est 5 à 6% (troubles neuro-développementaux?), au-delà de 1g, il atteint 10% vs. Lévétiracétam 2.5%. Infine c'est le choix de la patiente, personne ne peut empêcher une femme d'avoir un enfant.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Je suis évidemment sensibilisé aux AED.

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

Le valproate n'est pas prescrit sauf en cas de convulsions pouvant générer des chutes ou un état de mal épileptique pouvant générer une anoxie chez le fœtus. Dans ce cas, la procédure définie est donner une information structurée sur les malformations possibles (spina bifida, fente labio-palatines et cardiaques) et les probabilités associées selon ces recherches. Par ailleurs, on leur donne de l'acide folique (contre le spina bifida et améliore l'outcome cognitif). Elles ont également un ultrason HD à la fin du 1er trimestre en impliquant le gynécologue (accouchement voie basse et encourage allaitement pour le pronostic cognitif) et durant la grossesse on contrôle les dosages sanguins de l'AED puisque le métabolisme de la femme enceinte est modifié. La Lamotrigine et le Lévétiracétam sont les premiers choix car ils ont probablement le moins d'effets. Le valproate est très rarement prescrit chez les femmes enceintes, c'est le dernier choix et essentiellement dans les cas d'épilepsie généralisée résistantes à tous les autres traitements (essai de 3, 4 ou 5 autres) car il a la plus grande efficacité (la dose reste sous les 1000mg/j), le valproate dispose d'une procédure spéciale avec un formulaire de consentement annuel en plus de l'information orale.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Les recherches permettent de mener une analyse risque/bénéfice adéquate.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

La littérature est plus importante que ce rapport qui arrive trop tard. Elle a préconisé des prescriptions restrictives depuis 12 ans alors que Swissmedic a diffusé sa DHPC en 2018... La pharmacovigilance est un autre apport via les gynécologues et pédiatres. De mon côté, je suis épileptologue depuis 2007 et n'ai jamais vu de cas avéré relié au valproate. C'est une zone grise car si une patiente a un incident durant sa grossesse, il n'est pas forcément relié à un traitement. Et on ne peut pas annoncer tous ces cas, il faudrait faire deux groupes de femmes, sans et avec traitement et analyser. Il y a des risques de fausse-couche au premier trimestre de toute façon et ils peuvent être majorés selon l'âge maternel. Le rôle principal du neurologue est d'informer la patiente mais n'est pas en première ligne pour rapporter les

effets teratogènes. Les rapports de pharmacovigilance sont satisfaisants au CHUV car nous disposons d'un staff qui nous relaie, cela n'est pas une surcharge de travail. Il paraît effectivement toutefois que les déclarations réelles sont minoritaires par rapport à l'ampleur des effets indésirables. Certains professionnels n'ont pas conscience de l'importance de cette interface. Mais à l'opposé, si l'on annonce tout, on engorge le système et on crée un brouillard qui masque les événements majeurs, il faut trouver un trade-off. On le voit avec la CoViD, il y a un mélange d'enjeux politiques et médicaux (c'est-à-dire protéger l'économie et la santé respectivement) parfois divergents. Le rapport intervient 15 ans après l'émergence présumée du problème, c'est pour le moins tardif malgré l'importance pour la population d'être informée et que le médecin puisse gérer les risques. Actuellement, il existe effectivement toujours des médecins mal informés (peu) mais en majorité ils sont au fait par rapport à 10 en arrière où les pratiques étaient moins satisfaisantes. Il existe encore des disparités géographiques (CHU vs. médecin traitant de campagne). Et l'existence d'attitudes divergentes dans la profession (précautions ou non) montre qu'il y a encore un problème à améliorer idéalement par les faïtières médicales et non par le milieu politique. Le valproate a clairement posé le problème de son utilisation et la tératogénicité induite au fur et à mesure des années. Mais il représente toujours un bénéfice pour de nombreuses femmes et qui leur donne une meilleure qualité de vie. En Grande-Bretagne il est interdit mais les personnes en ayant réellement besoin sont lésées.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Elles sont satisfaisantes grâce aux études de cohorte (registre européens, Australie, US, UK, Kerala). Il est vrai que, dans ces cohortes, manquent des données sur les nouveaux médicaments donc on évite de les prescrire sur les femmes en âge de procréer et faire des études prospectives n'est pas éthique. Pour mettre en lumière des troubles neuro-développementaux, il faut au moins 10 années de recherche additionnelle observationnelle (au lieu de 3) avec un test d'enfants entre 3 et 6 ans donc il faut un financement beaucoup plus conséquent et un investigateur relativement jeune qui sera encore actif à la fin de l'étude. Cette dernière va demander une grosse infrastructure avec une capillarité étendue. Les recherches sur les troubles neuro-développementaux sont également difficiles car il n'y a pas d'échelles d'évaluation standard, les troubles neuro-développementaux étant très hétérogènes et intangibles vs. malformations objectivables (peut-on mesurer périodiquement le QI de son enfant...). Il y aurait des biais dans les études rétrospectives car ce seront seulement les enfants déjà suivis chez le pédiatre ou le neurologue. Donc les études rétrospectives sont peu valables vs. registres.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Il faut privilégier les cohortes.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Si l'on recrute rétrospectivement, il y aura un biais car on aura l'acceptation uniquement des enrégés qui veulent vider leur sac et les très contents. Un recrutement passif (ex. via les neurologues qui mettent un poster dans leur salle d'attente) n'est pas valable car on crée aussi un biais. La meilleure façon est une étude de cohorte mais une étude rétrospective devrait opter pour un recrutement actif et cela ne rencontrera pas l'objection des patients car ils vont bénéficier d'un suivi renforcé supérieur à celui du neurologue dont les consultations ne peuvent pas être aussi étoffées.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Quatre dernières questions pas abordées par manque de temps.

Journaliste à la RTS, reportage 36.9 sur le scandale de la Dépakine® (26.03)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

Après avoir compris la tératogénicité via l'exemple de la Thalidomide, je me suis interrogée sur les effets transgénérationnels mais il n'y a pas d'études qui nécessitent x sources et recouper les informations. J'aime beaucoup les sujets scientifiques sans être forcément spécialisée et j'apprécie les enquêtes rigoureuses et compliquées.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Le valproate (enquête 36.9), j'ai aussi cherché des substances teratogènes et transgénérationnelles. Thalidomide et Isotrétinoïne (souvenir d'adolescence). On cite toujours quelques substances en exemple, c'est dangereux car ça donne l'impression qu'il n'y a que quelques substances fautives faciles à identifier et contrôler avec leurs conséquences connues (phocomélie: malformation, facile à objectiver car spécifique mais leur prévalence est inférieure aux troubles neuro-développementaux) et les troubles neuro-développementaux comme les TSA par exemple sont par ailleurs difficile à prouver (cf. consécutifs au valproate). Pour minimiser les troubles neuro-développementaux, on rappelle qu'ils sont multifactoriels, sans possible preuve de causalité avec le traitement, d'ailleurs il existe beaucoup de cas où la mère n'était pas sous traitement et où l'enfant a un TSA. Quant à l'effet transgénérationnel, nous n'avons pour le moment pas assez de recul et il faudra de nombreuses années supplémentaires.

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

Les familles ne veulent pas d'argent mais la reconnaissance de leur problème par l'industrie pharmaceutique (risque non mentionné sur la notice). Et dire déconseillé aux femmes enceintes est insuffisant,, il faut d'autres études qui soient plus précises avec des pourcentages et types de risque même si cela doit nécessiter des ressources et du temps. Swissmedic a seulement partiellement reconnu le problème et la charge de la preuve est un lourd fardeau pour les familles qui s'ajoute à leur situation déjà difficile. Une compensation financière deviendra alors colossale si l'on ajoute les effets transgénérationnels. Le soutien financier doit surtout couvrir les frais des prises en charge particulières des handicaps.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Il faut plus de précision, la base de données du STIS devrait également être mieux reflétée dans les notices. Les données issues des études sur les animaux devraient être plus accessibles (transgénérationnel) afin de générer des hypothèses et des précautions d'usage. Lorsque le traitement est incontournable pour une femme enceinte, il faut transmettre des informations en toute transparence et assurer un suivi renforcé. Nous avons déjà beaucoup d'informations, la question est surtout les dévoiler et permettre leur exploitation et faire des recoupements. A partir de la base des femmes épileptiques, on peut faire des enquêtes rétrospectives. Les médecins contrairement à l'industrie pharmaceutique ne peuvent pas connaître tout le compendium, trop chronophage et doivent donc se fier aux informations livrées par l'industrie (dont le discours est biaisé via les représentants qui déforment les informations sur le produit) et notices sont non optimisées par Swissmedic. Elles sont effectivement peu informatives car elles déconseillent par défaut l'usage par les femmes enceintes. Le médecin est coincé entre le patient et les notices, en posture désagréable.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Liliane Maury-Pasquier a donné un coup de pied dans la fourmilière pour faire bouger les choses avec son caractère fort. L'attitude de Swissmedic me fait penser à mon enquête sur l'endométriose (Visanne) où l'industrie niait ses propriétés contraceptives en accord avec Swissmedic. Swissmedic n'a en réalité pas les moyens de faire ses propres enquêtes avec impartialité, étant financé par l'industrie et disposant d'un staff très limité. Swissmedic fait ce qu'il peut avec ses petits moyens (d'ailleurs il refuse jamais de nous répondre, cela montre que la volonté ne fait pas vraiment défaut vs. ressources). Il faut une collaboration politique et scientifique, il faut une émulation réciproque, les premiers connaissant les rouages et les seconds doivent réveiller les premiers sur les sujets critiques. Mais les politiciens tout comme Swissmedic ne sont pas forcément neutres (ex. mon émission sur les lobbies du sucre et du tabac). Ce n'est pas normal de ne pas recevoir des réponses claires de Swissmedic (très confus sur le process lié au changement de notice quand ils ont été interviewés).

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

On a déjà beaucoup de données mais pas sur les nouvelles substances. Il ne peut pas exister des recherches prospectives sur les femmes enceintes (éthique) donc l'issue est de tenter de mettre en œuvre des recherches animales ou rétrospectives.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Oui les dossiers et le contexte.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Oui mais il y a des moyens de les contenir.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Difficilement. Les familles ont besoin d'en parler, le traumatisme possible n'est pas le risque majeur si les données restent anonymisées (les familles ont parfois une appréhension à passer à la TV), elles n'ont jamais été écoutées donc l'accueil sera favorable. Bien sûr il peut y avoir un filtre nécessaire car certains sont surtout motivés par le scandale et les gens qui ont des choses à dire ne sont pas forcément les plus bruyants. C'est normal que les journalistes n'aient pas accès aux données (ou seulement quelques cas isolés) contrairement aux scientifiques qui doivent avoir plus d'accès. La Thalidomide a montré que les arguments de sécurité liés aux tests animaux ne sont pas valables et avoir plus d'informations sur les sources teratogènes créerait la panique dans la population et pointerait les dysfonctionnements du système: Il y a peut-être un intérêt à ne pas rendre les informations accessibles.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Une large étude est incontournable au final car un travail de master ne sera pas suffisant.

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Eventuellement un défaut de consentement pour un travail comme un travail de master si les données récoltées sont limitées mais pas pour les études de plus grande ampleur.

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Les outcomes sont la mise à jour des notices mais je suis sceptique sur ce point car elles sont fastidieuses et indigestes à la lecture, les pictogrammes sont plus clairs (cf. paquets de cigarette) et l'information aux professionnels de santé avec aussi peut-être un pictogramme

d'alerte sur le compendium. Il faut une interface entre les patients et Swissmedic car c'est irréaliste de penser qu'ils peuvent directement remonter les effets indésirables à Swissmedic, un intermédiaire par région linguistique par exemple (bien expliqué par B. Kiefer dans Vacarme récemment).

Direction de développements cliniques contre des maladies orphelines pour un laboratoire pharmaceutique (26.03)

Je suis confrontée à ce sujet via les tests de tératogénicité dans le cadre de développement de nouveaux traitements. L'exemple emblématique reste naturellement la thalidomide. La question centrale lors d'expositions ayant potentiellement entraîné des troubles est : est-ce que les études de toxicologie ont été correctement menées? Est-ce que les summary of product characteristics (SmPC) étaient exhaustifs? Voici des informations sur le déroulement d'essais cliniques (stratégie variable selon l'entreprise) et la prise en compte de la tératogénicité : historiquement on a vu l'émergence d'interdictions massives post-1945 sur la femme enceinte entre autres . La thalidomide dans les années 1960 a mis en doute la pertinence des modèles animaux murins donc actuellement sont considérés comme relativement similaires à l'homme les cynocephales (babouins) et les macaques rhésus (le premier est le plus proche sans que l'on puisse en aucune manière revendiquer un perfect match). Les essais précliniques se réalisent in vivo/in vitro pour d'abord étudier la PK/PD (pharmacocinétique et dynamique) pendant 3 mois, puis étude toxicologique aiguë pendant un mois idéalement sur les Cyno et enfin la toxicologie chronique pendant 6 mois. On peut sans cette dernière étape passer à la phase 1 clinique mais uniquement pour des traitement de moins de 28 jours. Si l'on voit une suspicion de tératogénicité, on va faire une étude spécifique supplémentaire d'un an sur les cyno matures sexuellement en parallèle de la préparation de la prochaine étape (élaboration du proof of concept confirmer durant la phase 2). En phase 1, on répète les PK/PD sur des sujets sains (aujourd'hui en majorité stoppés pendant le CoViD ex. immunosuppresseur contrairement aux phases suivantes où le risque/bénéfice est plus favorable, la phase 1 stoppée pendant la CoViD est potentiellement remise en cause à plus long-terme) avec un médicament disponible fabriqué selon les Good Manufacturing Practices (administration aux sujets autorisée en l'absence de l'AMM via une obtention Investigational New Drug). Puis on passe aux sujets malades dont les réactions peuvent différer des volontaires sains (check PK/PD) puisque la pathologie de base peut modifier le métabolisme. A la fin de la phase 2, on élabore un Risk Management Plan (par la pharmacovigilance, affaires médicales, drug development, biostatistiques de l'entreprise où on peut reprendre un modèle valable pour une substance similaire) avec une décision de procédure selon le type de risque identifié ou une nouvelle étude si le risque est sévère (rare à ce stade, on l'aurait vu avant normalement mais il y a eu un contre-exemple comme avec Takeda et le vaccin contre la dengue). Dans ce cas, le risque est majeur pour le laboratoire pharmaceutique de mettre en péril la santé des patients recrutés et donc un collapse économique (plus qu'un report de l'AMM...), cf. Vioxx qui avait crée la panique ou actuellement l'administration de chloroquine sur la base d'une seule étude cf Matthieu Rebaud. Lorsque le RMP mentionne un effet tératogène possible, on adjoint l'assurance d'une contraception mais on voit beaucoup de patientes enceintes malgré tout... Dans les phases cliniques, l'apparition d'Adverse Events est à déclarer dans les 24 heures. Quoiqu'il en soit, ces mesures peuvent assurer une sécurité à court-terme seulement d'où l'importance de la pharmacovigilance. Les maladies rares peuvent se libérer de la phase 3.

Contact pas spécifiquement soumis au questionnaire mais interrogé sur l'aspect des phases de développement clinique (selon section relative à la sélection des interlocuteur).

Médecin-chef en neurologie et neuroréhabilitation pédiatrique du CHUV (02.04)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

On inclut la tératogénicité dans le diagnostic différentiel mais il n'est pas fréquent, nous avons in fine peu de cas, elle est soit clairement identifiés d'emblée ou reste au niveau de possibilité parmi d'autres étiologies dans les cas multifactoriels (exemple d'encephalopathies d'origines inconnues, certaines malformations du SNC (spinales) provoquant des troubles moteurs assez rares une vingtaine au CHUV) lorsque l'on a exclu la génétique mais en diminution avec le développement anténatal. Si l'on parle de tératogénicité au sens strict, on sélectionne une physiopathologie particulière, on parle de la période embryonnaire avec les déformations/malformations durant l'organogenèse vs. période foetale durant laquelle la tératogénicité est prise au sens plus large (défauts d'origine vasculaire appartiennent plutôt à cette catégorie par.ex. cocaïne qui induit une vasoconstriction). La tératogenèse est au sens strict pendant les 8 premières semaines, les psychostimulants font des dommages plus tardifs (exemples de défaut de migration neuronale)

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

L'alcool est le numéro 1 en terme populationnel avec une consommation répandue et conséquence établie (SAF, déficit intellectuel), narcotiques, psychostimulants (cocaïne). Il n'y a pas seulement les médicaments comme le valproate, la thalidomide historique, les cytostatiques cf. compendium utilisé en obstétrique mais aussi les métaux lourds, pesticides, la liste est longue!

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

L'exposition peut être constatée dès la vie in utero, il convient de discuter les conséquences en toute transparence jusqu'à la possibilité d'une interruption thérapeutique de grossesse (quelle viabilité à long-terme, directives anticipées si réanimation néonatale, qualité de vie à long-terme, etc.), ces questions dépendent du type de malformation qui va aussi dicter la future prise en charge nécessaire (qui ne va pas différer selon l'étiologie mais seulement en fonction du problème constaté) en cas de déficit intellectuel, une prise en charge spécialisée scolaire pour un développement le meilleur possible. D'autres réparations dépendent de la preuve du lien de causalité et d'une certitude de l'exposition et de son timing, quelles étaient les connaissances des parties prenantes à ce moment-là? La patiente, le médecin, etc. Pour l'alcool, on ne peut pas dire que les producteurs sont responsables car on peut considérer que le risque est de notoriété publique. Il existe une responsabilité juridique vis-à-vis des victimes lorsque les informations étaient asymétriques (avec les paramètres issus de la pharmacologie, chimie, etc.) et ouvre des prétentions financières alors. Le médecin a une accessibilité aux informations jusqu'à une certaine limite (via pharmacovigilance, notice, etc.) mais la difficulté réside surtout dans l'appréciation du risque sur une population particulière.: exemple de femme enceinte, il faut savoir qu'il existe une grossesse (50% des grossesses ne sont pas précisément planifiées) et qu'elle est communiquée au médecin qui doit revoir les traitements. Idéalement il faudrait considérer toute femme en âge de procréer comme à risque, ce qui est compliqué par exemple dans le cadre du valproate (efficace en monothérapie, on priverait alors beaucoup de patientes d'un traitement optimal par précaution: qu'est-ce qui est le plus délétère?). Par contre l'information sur les dangers d'une grossesse doit être clairement donnée à toutes ces patientes en amont.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Cela permet l'information et la formation des professionnels de santé (surtout gynécologues/obstétriciens, neurologues et déjà en prégradué) et de la responsabilité des producteurs d'afficher clairement le message même s'il n'est pas forcément vendeur (ex. des cigarettes sur les paquets et les notices). Il est clair que les médecins doivent en retour faire remonter les informations de pharmacovigilance. La charge de ce travail n'est pas le problème, c'est plutôt la définition du seuil à partir duquel on déclare (ex. avec encéphalopathie d'origine inconnue, à partir de quoi on peut impliquer un traitement?).

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

L'impulsion est politique mais ont-ils les outils adéquats à plus moyen-terme? Swissmedic est en meilleure position avec l'utilisation des données de pharmacovigilance (mais impression de lourdeur bureaucratique improductive). Swissmedic pourrait être plus proactif sur les questions sanitaires qui émergent avec des actions sur le terrain plus pragmatiques adaptées aux besoins des praticiens avec des enquêtes auprès de ces parties prenantes (au moins un échantillon). Pour les familles, quels bénéfices? En Suisse, il n'existe pas de class action possible (contrairement aux US). Ce type d'enquête (généralisé par le postulat) est d'une ampleur qui dépasse sûrement les ressources de Swissmedic mais que le conseil fédéral pourrait décider de soutenir d'une manière plus appropriée et réaliste. C'est aussi un objectif moral de soutenir les familles concernées. Quand on lance ce postulat/cette question, il faut avoir une idée claire derrière sur le but poursuivi sinon "c'est un coup d'épée dans l'eau". Cela soulève également des remises en cause sur le système de pharmacovigilance, la transparence de l'industrie pharmaceutique. Il faut être prêt à ouvrir une réflexion large (vs. cette interpellation).

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Je pense que les informations nécessaires existent mais elles ne sont pas correctement mises en relief, il est difficile de les trouver, la facilité d'accès n'est pas satisfaisante. Cela est prouvé par l'inertie observée dans la crise du valproate, les informations existaient mais n'ont pas été rapidement mises au service de la santé publique. L'enjeu est plutôt sur leur mise en relief plutôt que se consacrer à identifier les liens entre traitement et malformations/troubles neuro-développementaux. Effectivement des métaanalyses seraient utiles avec deux approches possibles, soit l'on part d'une substance, soit l'on part d'une pathologie/d'un diagnostic pour dessiner un panorama, il n'y a pas une méthode meilleure de l'autre, elles sont complémentaires.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

L'information sur le diagnostic est plutôt facile à trouver contrairement aux facteurs de risque durant la grossesse (documentation de l'exposition peu constante) tels que les traitements précoces, substances consommées, environnement sont difficiles à trouver, les données sont manquantes (ex. dans les dossiers gynécologiques, ces informations n'existent pas toujours, on le voit déjà dans nos études rétrospectives).

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Le risque principal selon moi est le fait que la famille impliquée dans l'étude va faire un lien hâtif entre le problème qu'elle vit et une étiologie médicamenteuse que l'on va confirmer ou

infirmier donc qu'elle le prenne pour acquis, à titre individuel, de manière prématurée sans des preuves suffisantes (les familles peuvent être avides de n'importe quel élément qu'elle conserve même si après coup on lui présente une autre étiologie avec un meilleur niveau de preuve (exemple génétique confirmée). L'idée préconçue va subsister. Le mécanisme de résilience psychologique implique la recherche d'un coupable, une attraction pour des possibles causes qui sont rapidement saisies définitivement et l'élaboration de scénarii sans réels fondements est un risque. Il n'existe pas le risque de créer un traumatisme supplémentaire car il existe déjà profondément.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

La possibilité de travailler avec un défaut de consentement dépend des endroits où l'on va chercher les informations: possible si ça reste circonscrit à une place précise sans fouilles supplémentaires ailleurs pour compléter les données manquantes, on peut facilement anonymiser les données alors mais cela semble peu réaliste puisque la disponibilité des données ne sera probablement pas idéale... En fait la vraie question est la détermination de la taille d'échantillon nécessaire pour avoir des résultats significatifs. On peut par exemple partir d'un cas concret (comme le valproate) avec le nombre de cas qui ont été identifiés ce qui va permettre d'établir la taille dans l'étude d'un autre trouble, une sorte de Number-To-Treat devenu Number To Explore pour trouver un cas de teratogénicité. Il faut en parallèle décider de la probabilité dont on veut disposer pour identifier ce cas (par exemple avoir 70% de chance de le trouver) c'est à dire l'effort que l'on est prêt à consentir pour cette étude. Cette probabilité est à la fois défini par le responsable de cette recherche et le comité éthique qui doit éviter de laisser faire de la recherche "pour rien".

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Oui mais je vous conseille lorsque vous réapprochez la CER-VD de bien documenter cette probabilité avec le rationnel et le NTE basé sur un modèle existant comme le valproate, soit présenter que l'on se donne XX% de probabilité (80% ?) d'établir un niveau de preuve similaire au valproate...

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Évoqués dans les précédentes questions.

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Il y a deux types de retombées: faire de la prévention et de l'information précoce avant la grossesse tout comme un "closure", obtenir une réponse à donner aux famille autre que c'est le hasard ce qui faciliterait l'acceptation par elles. Travailler sur les risques de l'exposition paternelle (il existe encore moins d'informations) ou transgénérationnels est peu réaliste à ce stade par contre. Il faudrait une grosse étude de cohorte avec un suivi longitudinal sur X générations et avec une taille gigantesque (Lausanne pas suffisant sûrement...)

Directrice d'une institution romande pour adultes et enfants avec déficience intellectuelle, troubles envahissants du développement et du spectre autistique (02.04)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

On n'a pas vraiment de cas où une exposition tératogène est clairement avérée. C'est toujours très difficile à savoir, seules les étiologies génétiques ne peuvent être sujettes à doute. On a un patient dont la mère a créé une association alors si Swissmedic parle de plus de 30, je n'ai vraiment pas une vision exhaustive utile pour vous de la situation. Ces troubles neuro-développementaux sont effectivement très hétérogènes, TDAH, TSA, QI déficitaire, etc. et même dans chacune des catégories il y a encore des disparités. Cela génèrent des besoins propres spécifiques à chaque problème qui peuvent néanmoins parfois se recouper. Par ailleurs, il y a de plus en plus de troubles du comportement qui sont très complexes à gérer. La complexité croissante des prises de charge est peut-être due à l'école inclusive qui nous laisse alors les cas les plus difficiles. On doit les accompagner en fonction de déficit intellectuel existant ou non, ou même en cas de hauts potentiels. Notre structure accueille deux types de profils: les déficits intellectuels et les troubles neuro-développementaux comme les TSA et les troubles envahissants du développement que l'on traite avec des approches cognitives comportementales (Treatment and Education of Autistic and related Communication handicapped Children= TEACCH). Les troubles neuro-développementaux ne sont pas toujours bien clairs quand l'enfant est admis dans l'institution alors on fait tout pour le faire scolariser normalement vers 10-12 ans et si ce n'est pas possible (trop de retard) il est scolarisé avec tous les profils donc le suivi n'est pas toujours parfaitement adapté à chacun.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Le valproate bien sûr, les AD (étude Bérard au Québec publiée dans le JAMA).

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

Ici c'est plutôt différent des Etats-Unis, c'est évident que si l'on aurait pu éviter le problème car l'information existait sans être partagée par l'industrie par exemple, cela donne droit à des dommages. Les familles vulnérables sont effectivement surreprésentées (sauf dans les TSA où il y a toutes les catégories sociales). Il y a beaucoup de familles issues de la migration ou précarisées (Afrique). Ça peut être lié à un trauma lors de la migration ou culturel (avec aculturation et intégration difficile). En fait elles cumulent les problèmes (troubles neuro-développementaux de base, puis les événements du flux migratoire et après le suivi scolaire pas facile pour d'autres raisons socio-économiques) ce qui défavorise généralement l'épanouissement de l'enfant et crée encore des troubles du comportement (TSA=tout le monde au même point d'emblée??). En Grande-Bretagne, il avait par ailleurs été fait un lien entre TSA et alimentation dans la population émigrées d'origine érythréenne.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Questions plus scientifiques et politiques non abordées.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Dans notre institution, on a plutôt des dossiers pédagogiques (approche comportementale seulement), nous n'avons pas de dossiers médicaux, peut-être l'AI aurait des données mais catégorisées selon des paramètres obsolètes. Il y a aussi le centre cantonal de l'autisme qui pose les diagnostics et dépiste, voir aussi les pédopsychiatres qui ont des évaluations mais pas forcément des informations sur les circonstances de la grossesse et la mère. Oui on pourrait servir de point de départ pour remonter aux services médicaux car c'est un intérêt majeur de santé public. On pourrait aider à corréler un patient avec les informations pédiatriques lorsque l'on a exclu une possible étiologie génétique, on peut enquêter sur l'existence de tératogénicité probable ou pas.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Le risque est de contacter les familles sans avoir des certitudes mais seulement une recherche à initier. Ils auront des réponses à très long-terme peut-être, on va créer une attente sans y répondre et faire naître des émotions qui vont les pousser à chercher eux-mêmes pour avoir ces réponses. Les questions aux parents doivent être très solides et concrètes. Leurs expériences sont déjà difficiles à vivre, ils sont isolés, c'est difficile de se constituer en groupes et se défendre. Il ne faut pas embarquer les familles sauf si l'on a déjà des certitudes.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Non pas systématiquement.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Mais oui ce type d'étude est capital, c'est un intérêt de santé publique car les troubles neuro-développementaux sont de plus en plus présents dans notre société actuelle.

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Il convient de l'encadrer avec les différentes professions expertes sur la question.

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Association de patients, maman de deux enfants atteints de troubles neurodéveloppementaux sous AED pendant ses grossesses (03.04)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

Vu dans l'émission 36.9. Il faut la volonté de rendre l'information publique en Suisse. J'ai pris du valproate dès 14 ans (1998) pendant 4 ans puis à nouveau dès 23 ans qui a stabilisé mes multiépilesies mais jamais de danger (tératogène ou autre) n'a été mentionné.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Voir la liste de Orphanet.

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

J'ai fait changer le prospectus de la ligue suisse d'épilepsie, en place en 2017 seulement. Je pense qu'il existe un gros conflit d'intérêt économique (Sanofi) impliquant les milieux politiques qui refusent toute transparence, le combat est très asymétrique et il y a une volonté flagrante d'isoler les patients. L'association est effectivement scindée en 2 car divergence de point de vue, étant ex-infirmière, je poursuivais un but scientifique et non judiciaire avec 2 ans de recherche en lien avec orphanet, les enfants valproate représentent la première maladie rare d'origine teratogène. Malheureusement je n'ai pas assez de moyens et j'ai dû fermer mon site. Aujourd'hui il est inacceptable que le valproate soit toujours prescrit en pédiatrie. J'ai arrêté le valproate en 2017 avec un switch stabilisé maintenant. J'ai besoin d'un soutien politique, j'y ai cru avec Madame Maury Pasquier en pensant que je pourrais déposer plainte avec mon avocate plus facilement contre Sanofi mais c'est toujours impossible, c'est seulement possible contre les médecins qui n'avaient pas l'information donc pas les responsables. On a seulement obtenu 10 ans de plus avant prescription, tout cela n'était que pour faire bonne figure. Je suis toujours en contact avec le Dr. Stoller qui a refusé de travailler sur le rapport de Swissmedic car il jugeait les moyens mis à disposition trop maigres.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Interview interrompue par l'interlocutrice, le RV ultérieur n'a pas pu avoir lieu.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Neuropédiatre au centre cantonal de l'autisme (07.04)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

J'ai écrit un article sur exposition intra-utérine aux SSRI et syndrome de sevrage néonatal : un recensement des mères traitées et un suivi du développement psychomoteur de l'enfant sont-ils nécessaires? Puis j'ai été contactée par beaucoup de femmes sur ce sujet (inquiètes) pendant x années. Cela montra qu'il manquait des spécialistes et des informations/connaissances, déjà en 2006, sur la tératogénicité des SSRI plus ou moins avérée, leur bénéfice/risque flou et l'existence d'influence de l'épigénétique? Il n'y a pas vraiment eu de suivi de cette question. Les pédiatres et neuropédiatres sont particulièrement sensibles au concept de tératogénicité par rapport aux médecins adultes. Ils conduisent des anamnèses ciblées (ex. traitement pendant la grossesse et anténatal). Je m'intéresse au sujet dans mon quotidien de trois façons: prescription aux enfants (ex. AED chez une fille vers puberté), dans le diagnostic différentiel des troubles neuro-développementaux (suspicion de présence d'un syndrome valproate) et lors de mon fellowship aux Etats-Unis (travail dans un laboratoire d'épileptologie/développemental sur les recherches animales: l'effet du valproate est observable sur le rat, il développe x compétences sociales vs. souris). J'ai pu suspecter 3 à 4 possibles étiologies de troubles neuro-développementaux liées au valproate, il faut alors annoncer cette information avec beaucoup de précaution aux parents (sans orienter le discours pour éveiller un sentiment de culpabilité) et selon la certitude du lien de causalité. Les prescriptions pédiatriques d'AED doivent aussi faire l'objet d'une évaluation risque/bénéfice, c'important de déterminer si la fonction cognitivo-comportementale lésée est en lien avec l'épilepsie ou le traitement.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Outre les SSRI, les AED, l'alcool (SAF) avec 5 à 10 cas objectivés, la causalité est aussi difficile à établir (anamnèse sur la quantité et période de consommation, pas de biomarqueurs, facile à diagnostiquer si intoxication sévère mais dans ce cas on le sait déjà en période néonatale). Il y a également les drogues dures in utero (sevrages et éventuelle tératogénicité ex: Neonatal visual evoked potentials in infants born to mothers prescribed methadone, opiacés sevrage en hospitalier récurrent, effets tératogènes également peu étudiés). Je travaille au centre TSA depuis 3 ans, critère TSA surtout basé sur DSMV 2013. Actuellement neurologue de référence (somaticienne) pour ce service de psychiatrie avec 60% de clinique et 20% de recherche (sur l'intégration sensorielle c'est-à-dire la réaction des patients aux stimuli sensoriels qui pourraient aussi servir dans les évaluations de tératogénicité).

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

La reconnaissance officielle par l'AI est fondamentale, il faut une prise en charge du déficit, la vulnérabilité de base n'est pas systématique, il faut éviter la catégorisation hative même s'il y a des facteurs de risques (des études ont montré qu'une mère épileptique avait plus de risque de difficultés économiques et sociales, etc.).

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Elles doivent tendre vers la prévention et un conseil éclairé, c'est un domaine spécialisé (sous branche de la pharmacologie?), les études de cohorte et registres sont les outils adaptés, la prise en charge et un suivi très rapproché est essentiel contre la marginalisation de l'enfant.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

On a l'impression que le problème est nouveau... Le risque était déjà connu avant du point de vue scientifique, ici c'est un contexte politique différent. C'est utile si cela peut permettre de dégager des ressources financières pour les recherches qui seraient chères et complexes (il faut beaucoup de compétences cliniques avec un contact demandant beaucoup de savoir-faire avec les familles et l'enfant. C'est utile si cela pousse à une prise de conscience constructive sur les expositions in utero et même après, il faut un large débat, pas seulement répondre à une question isolée réductrice.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

La quantité et qualité sont insuffisantes, une étude transversale n'est pas suffisante, il faut des cohortes longitudinales détaillées surtout dans le cas des troubles neuro-développementaux qui demandent des observations sur x années.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Il faut connaître les traitements pendant la grossesse pendant les 3 trimestres et les détails sur l'adaptation néonatale. Ex SSRI non seulement teratogène mais aussi sevrage néonatal? Tout comme le suivi au moins pendant 5 ans. En fait il faut tous les détails depuis la conception (ex. don de sperme ou d'ovocytes), faire la part de l'inné vs. acquis. Le transgénérationnel est extrêmement difficile à évaluer (déjà dur sur une génération...), peut-être plutôt via un modèle animal à sélectionner selon le traitement étudié. Lorsque l'on recueille des informations vers le patient, il faut clarifier le but soit comprendre et créer un espace d'échange en confiance pour chercher les possibles causes avec les parents qui ne sont pas seulement un fournisseur d'informations.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Dans ce type de recherches, les données ne sont pas vraiment anonymisées seulement codées donc pas suffisantes. Et on ne risque pas de traumatiser les familles (c'est notre propre fantasme de soignant), on s'intéresse à eux donc pas de raisons d'être douloureux si la communication est adaptée puisque les données sont sensibles. J'ai dû faire une demande à la CER-VD pour réutiliser des données qui étaient moins sensibles seulement pour un questionnaire et j'ai déjà eu de la peine à avoir le OK alors dans ce cas ça me paraît peu réaliste.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

On peut imaginer une étude multicentrique dans différentes maternités (pour recruter suffisamment) pour une substance avec la détermination de différents checkpoints (un à la grossesse puis quelques points après la naissance). On peut après lancer une étude de cohorte multidisciplinaire sur les enfants. Partir du point de vue de la pathologie est moins pertinent car les informations seront moins précises et plus aléatoires en rétrospectif. L'évaluation clinique pour la caractérisation des troubles neuro-développementaux à étudier est fondamentale mais complexe. Les TSA sont sûrement les plus affinés dans les déficits qu'ils les composent (notamment grâce à la CIM11 qui se rapproche plus du DSMV). Le TSA est une sorte de supertrouble neurodéveloppemental, un bon exemple pour la compréhension des troubles neuro-développementaux. Cela montre aussi qu'il faut bien connaître le développement normal et de ces différentes sphères. D'abord, il y a le moteur et langage

seulement, le développement des aptitudes sociales (de 1.5 à 4 ans) offre une excellente opportunité d'évaluation et est le plus investigué (central dans TSA).

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Oui mais plutôt en partant d'une substance. Il y a effectivement deux possibilités à envisager selon nos données accessibles et disponibles, alors si l'on part plutôt de la pathologie, il faut déjà bien caractériser les troubles neuro-développementaux que l'on va cibler et les informations disponibles seront probablement de moins bonne qualité. Il faut extrêmement bien poser avec précision la question de recherche.

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Décrit dans les deux précédents points.

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Mesures a priori et posteriori de l'émergence du trouble.

Membre de la CER-VD, institut universitaire de médecine sociale et préventive (08.04)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

Je ne connais pas ce terme pas dans les détails, j'y suis sensible tout comme aux effets indésirables en général car je trouve que l'on se focalise trop sur les bénéfices des traitements. On a peu d'informations sur la tératogénicité car pas d'essais sur les femmes enceintes et c'est compréhensible pour limiter l'exposition inconnue dans ses conséquences mais parfois la mère doit être traitée, on tombe alors dans l'incertitude. Le type de pathologie est différent selon la période d'exposition, si elle intervient au premier trimestre alors il y a des troubles dans le développement des organes. Il y a aussi probablement des fausses couches en lien avec la tératogénicité mais on en n'est pas conscient.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Cytostatiques, (antibiotiques), radiations.

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

La causalité est difficile à établir (en général pour tous les effets indésirables) et les avis sont divergents dans les expertises, ils sont difficiles à faire converger. Soit on établit la responsabilité, soit c'est couvert par les assurances sociales. La prise en charge des corrections/soutien est la même indifféremment de la cause en Suisse (peut être différent dans d'autres système de santé moins solidaires). Existe-t-il une jurisprudence ? Si le médecin est conscient de la grossesse (doit investiguer son existence), il devient responsable tout comme il doit rester à jour sur l'information liée aux médicaments.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Elles doivent détailler les effets selon les périodes d'exposition (étude cas-témoin peu fiable car biais de mémoire chez les témoins puisqu'il n'y pas de problème). Si l'on part de la substance ou plutôt de la classe, c'est plus simple car traçable avec les ordonnances (sauf OTC ou automédication). On doit dresser plusieurs barrières pour garantir la protection mais on n'est jamais à l'abri d'automédication ou de modification des doses et le contrôle par les pharmaciens d'officine semble peu efficace (confiance dans la prescription sauf si la cliente est régulière ce qui n'est peu être pas la majorité).

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Le politique facilite la prise de mesures et représente la société, les consommateurs de médicaments et les patients. Le problème de ces derniers est qu'il existe beaucoup d'associations mais elles sont très morcelées sans faitière, donc déséquilibré face aux autres interlocuteurs comme les assurances mieux organisées. Le système de pharmacovigilance est insuffisant généralement parlant sur tous les effets indésirables car on voit d'abord les bénéfices puis ces effets ensuite (et pas de test cliniques non plus). Ces effets sont certes peu fréquents donc les tailles d'échantillons sont insuffisantes pour les identifier facilement, les impératifs économiques des développeurs (n'incite pas à effectuer plus de tests), la pression des diverses origines (ex. actuellement vaccin CoViD, hydroxychloroquine ou HIV avec les patients qui voulaient tester rapidement en acceptant de sauter les étapes en dépit des risques). Aujourd'hui la CER-VD examine x protocoles sur l'hydroxychloroquine et le débat

public est occupé par l'avis d'experts isolés: est-ce que l'on veut refaire les graves erreurs que l'on a déjà commises comme avec la Thalidomide? On a eu aussi l'exemple de l'ivabradine qui a entraîné des décès. Swissmedic doit vraisemblablement faire face à des conflits d'intérêt (financiers et intellectuels : le milieu médical n'accepte pas de s'abstenir donc de facto plus favorable à un traitement que rien). Ce conflit d'intérêt atténue la responsabilité de l'industrie pharmaceutique (transférée vers le médecin), la neutralité de Swissmedic n'est effectivement pas optimale, on voit d'ailleurs souvent des personnes qui font le va-et-vient entre Swissmedic et les industriels. L'abstention thérapeutique est mal perçue par les médecins mais aussi par les patients. Le médecin aura aussi des difficultés à revenir sur ses choix qu'il a continuellement fait et admettre qu'ils étaient erronés. On idéalise la profession en pensant que l'on peut tout résoudre mais il y a aussi parfois des cas où le traitement est indispensable donc le suivi doit être très serré (également si le traitement a été poursuivi sans connaître la grossesse). Dans ces cas d'incertitude, quelle est la meilleure communication? Comment manager l'incertitude que l'on a face au patient (silence vs. transparence)? Il y a une surconsommation de traitement et tests diagnostic par excès de confiance dans les solutions médicales sans réflexion, il existe donc un biais collectif une sorte de naïveté simpliste généralisée.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

On voit souvent le principe de précaution qui est par défaut non recommandé aux femmes enceintes montre que l'on n'a pas beaucoup d'informations et que l'on se protège pour des questions juridiques. Et les études sur les animaux ne sont pas réellement extrapolables aux êtres humains. Il y a donc peu de sources.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Les informations proviennent du suivi de grossesse (in utero: les ultrasons identifient un problème) jusqu'à la naissance, il faut privilégier les études prospectives où l'on peut identifier le problème dès sa survenue (système d'alerte) pour demander facilement un consentement aux familles (facile à obtenir et correctement encadré dans le contexte). Ces études sont souvent à large échelle supranationale (la thalidomide n'aurait pas existé dans ces conditions). C'est la méthode la plus complète et exacte vs. rétrospective avec des dossiers de mauvaise qualité.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

La qualité des informations, le consentement, la taille de l'échantillon, la méthodologie...

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

On a fait une étude sur le contexte de l'utilisation des "restes" d'opérations utilisées pour la recherche en pathologie (sans consentement formel). On a réuni un panel de personnes auxquelles on a demandé si elles seraient d'accord que l'on utilise leurs "restes" si elles se font opérer. Toutes ont dit oui avec deux conditions: d'être au courant et que la personne qui les contacte soit leur médecin traitant car elles le connaissent bien. Un consentement est possible. L'article 34 intervient seulement dans les cas exceptionnels, on reçoit pleins de demandes de défauts de consentement qui ont toutes des excellentes raisons mais peu motivées précisément souvent. C'est donc rarement accepté. Ce n'est pas impossible mais il faut de bons arguments, une réflexion aboutie, une question de recherche précise qui va aboutir sur une contribution solide prochainement. Il faut montrer que c'est la seule solution pour procéder. Pour résumer, il faut montrer que l'on a considéré l'alternative, pourquoi cela

n'est vraiment pas possible et si l'échantillon ciblé est trop petit cela sera défavorable car c'est un peu de la recherche dans le vide. Il faut s'intégrer dans un réseau pour avoir plus de dossiers (EUROCAT). C'est vrai qu'en Suisse c'est plus difficile car petit et on est lent dans l'inclusion dans les protocoles. Mais on a quand même des exemples (les recherches des médecins traitants sur des maladies fréquentes qui les étudient en réseau avec des inclusions rapides). Si votre échantillon est très petit, il faudrait un signe pathognomonique de tératogénicité pour procéder avec un faible nombre. Si l'on n'a pas encore le travail en réseau, on peut déjà s'accorder sur un protocole standardisé qui sera suivi d'une métaanalyse planifiée.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Il faut privilégier les études prospectives où l'on peut identifier le problème dès sa survenue (système d'alerte) pour demander facilement un consentement aux familles (facile à obtenir et correctement encadré dans le contexte). Ces études sont souvent à large échelle supranationale (la thalidomide n'aurait pas existé dans ces conditions). C'est la méthode la plus complète et exacte vs. rétrospective avec des dossiers de mauvaise qualité.

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Deux dernières questions non traitées par manque de temps.

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Conseiller national PLR depuis 2015 et membre de la CSSS, avocat (13.04)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

Ce concept fait référence pour moi au potentiel de certains médicaments de créer des gènes « monstrueuses », dit un peu brutalement, ou plutôt le fait que certains traitements peuvent entraîner des malformations chez le fœtus. Je n'y ai pas été directement confronté, mais je ne suis pas médecin et j'ai la chance de n'avoir pas eu de cas dans mon environnement proche.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Je pense notamment au scandale récent lié à la Dépakine...

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

A mon avis, la question doit être traitée au cas par cas. Les effets bénéfiques d'un traitement doivent toujours être mis en balance avec les effets négatifs qui sont souvent découverts parfois des années plus tard. Se pose aussi la question de savoir l'état des connaissances de la science et je ne suis pas un partisan d'un principe de précaution appliqué avec une telle rigueur qui interdirait tout développement de produits thérapeutiques. Par ailleurs, je suis opposé aux class actions. Des actions groupées sont possibles et l'appel à la jurisprudence existante sont déjà, en droit continental, des modes satisfaisants de résolution des conflits. Mais l'idée qu'un citoyen puisse agir au nom de l'ensemble de citoyens me déplaît.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Je n'ai pas les compétences pour répondre à cette question.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Je ne comprends pas le rôle de Swissmedic. On constate dans ce rapport que l'autorité de surveillance ne fait que copier purement et simplement les décisions européennes et montre la justesse de ses choix en les comparant simplement à ceux faits par l'administration voisine. Je n'ai pas les compétences pour estimer si les choix ont été vraiment mauvais vu l'état des connaissances à l'époque. Par contre, il me semble que si nous avons un institut indépendant, c'est aussi pour qu'il prenne parfois des libertés pour se montrer plus restrictif ou plus libéral, selon une politique de pesée d'intérêts à décider.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

De manière générale, j'ai le sentiment que les informations disponibles sont aujourd'hui importantes et faciles à comprendre. Si l'on prend la Dépakine par exemple, le site compendium.ch donne une idée assez claire au grand public des risques qu'engendre ce produit.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Je n'ai pas les compétences pour répondre à cette question.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Naturellement, les risques que vous évoquez pourraient se réaliser. Il convient toutefois d'avertir les personnes sur le rôle de la récolte de données et le fait qu'elle n'implique pas de droit particulier cas échéant.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

En matière de santé publique, il me semble que la protection des données devrait jouer un rôle mineur. En réalité, le patient a peu d'intérêt à ce que ses données personnelles soient protégées dès lors qu'elles s'intègrent dans un large programme de recherche. C'est plutôt l'utilisation individualisée d'une donnée par une assurance qui pourrait l'inquiéter, par exemple. Mais même dans une telle situation, le fait de cacher un fait médical à une assurance est déjà sanctionné en cas de sinistre par la non-couverture de ce sinistre. Autant dire que dans les faits, le patient n'a quasiment aucun intérêt dans ce genre de situation à camoufler des données. A nouveau, c'est une question de pesées d'intérêts. Et il me semble que pour autant que les informations ne soient pas publiées non-anonymisées, je peine à voir l'intérêt privé à la protection de la sphère privée.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Je n'ai pas les compétences pour répondre à cette question.

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Voir 9.

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Voir 4.

Neuropédiatre, CHUV (15.04)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

J'y suis confronté dans le cadre des diagnostics de troubles neuro-développementaux, les questions viennent du médecin face à un cas mais aussi des parents surtout si la détection se fait pendant la grossesse mais c'est rare d'avoir des certitudes, ce sont seulement souvent des suspicions qu'il faut bien documenter. A part les troubles neuro-développementaux il y a toute une série de pathologies sur différents organes et membres.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

L'alcool (difficile à prouver), le valproate (malformations comme spina bifida et troubles neuro-développementaux comme déficit de QI et/ou TSA), les drogues récréatives (cocaïne/opiacés).

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

Ca dépend du contexte et de l'atteinte. Une même exposition peut faire des effets très variés, ex. avec le valproate où on l'on peut aller de l'absence de symptômes jusqu'à la déficience intellectuelle en passant par des troubles spécifiques comme le TDHA, qui demande une prise en charge multidisciplinaire. (ergothérapie/traitements) ou le spina bifida qui demande une chirurgie puis un suivi orthopédique, urologique. La prise en charge va dépendre des symptômes. Ensuite, il faut gérer l'information, communiquer avec les familles selon l'indice de certitude qui doit être suffisant (documenter) mais le contexte est important: une exposition maternelle au valproate en 1980 vs. aujourd'hui est très différente au niveau de la responsabilité car les recommandations sont bien différentes entre temps. Ou par exemple avec l'alcool, c'est encore plus délicat car cela implique que la mère a eu une consommation abusive ce qui peut être destructeur pour le noyau familial/couple et engendrer de la culpabilité sans possibilité de réparation. On peut soulever l'idée d'un traitement tératogène mais l'affirmer est très difficile sauf s'il n'y a rien d'autre pour expliquer mais dans la réalité ça n'est jamais aussi binaire. Et même dans un cas aussi simple, les causes restent potentiellement multifactorielles: le valproate est un bon exemple : la mère le prend car elle est épileptique, elle transmet donc des facteurs génétiques à son enfant qui sont combinés à des facteurs toxiques. Le trouble neurodéveloppemental de l'enfant sont peut-être un mix entre l'hérédité maternelle et la médication donc il est ensuite très difficile de dire qu'est ce qui fait quoi dans son problème. La responsabilité est avérée si le médecin n'a pas suivi les recommandations claires. Si le docteur prescrit aujourd'hui du valproate à une femme en âge de procréer, il faut un consentement sinon c'est une erreur médicale au delà du rapport bénéfice/risque parfois subjectif. Cela peut aussi dépendre de l'origine géographique de la personne, ex. les pays en voies de développement ? les guidelines y sont un peu différentes...

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

La pharmacovigilance reste primordiale ce qui permet de donner lieu à des recommandations claires, le délai reste le problème et les signalements sont inégaux. Ex. avec le valproate aujourd'hui sur la notice, c'est impossible de louter le risque tératogène vs. des autres traitements potentiellement aussi dangereux mais peut-être moins prescrits donc moins d'expositions et moins de cas donc moins visibles. Il n'y a pas de formations spécifiques pour les médecins hors cursus universitaire et dans les troubles neuro-développementaux, ce n'est

pas le premier diagnostic évoqué, il peut émerger durant l'anamnèse ou si le reste du bilan ne dégage rien.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

La tératogénicité du valproate est connue depuis longtemps mais surtout pour les malformations vs. les troubles neuro-développementaux qui sont moins clairs. Ça se clarifie depuis quelques années: ils sont admis en lien avec le valproate et diffusés (notice claire) même aussi dans la population générale. Chez les neurologues pour adultes, c'est bien passé, la décision suisse est raisonnable vs. française où le valproate est quasi-interdit (il faut démontrer qu'il n'y a aucune autre solution pour toutes les prescriptions ex. pédiatrie, cibler les femmes en âge de procréer semble plus raisonnable. Pour la population pédiatrique, il faut aussi une réflexion médicale vs. une décision extrême (l'épilepsie pédiatrique est aussi ou plus délétère que le valproate sur le développement cérébral), on a ces questions pas seulement pour le valproate (ex. phénobarbital).

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Ce n'est effectivement pas le sujet le plus creusé! J'ai cependant un biais énorme puisque mon champ est surtout les troubles neuro-développementaux et effectivement on parle très peu de teratogénicité sauf lors du valproate, on parle plutôt d'étiologies génétiques. Les post-expositions sont cependant souvent évoqués (dans les congrès) mais que des suspicions, peu d'évidences, dans les congrès, on reste dans le domaine des hypothèses et des extrapolation d'après des modèles animaux. Il y a quand même beaucoup d'investigations sur les TSA et substances teratogènes qui donnent lieu à des théories crédibles. En général sur les étiologies médicamenteuses, il y a effectivement très peu de certitudes.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Il faut un grand nombre de patients enfants ou adultes avec des troubles neuro-développementaux et investiguer les expositions in utero pour voir s'il on arrive à des données statistiquement solides (après avoir exclu les autres diagnostics posés).

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

C'est comme nous l'avons déjà discuté un sujet sensible sociétal et personnel. Le sentiment de culpabilité a pu s'atténuer avec le temps mais il est toujours prêt à se réactiver. Il peut aussi resurgir un ressentiment contre le médecin qui n'a pas expliqué le risque a priori et donner lieu à des plaintes qui ne seront juridiquement pas toujours recevables en fonction du temps, du contexte géographique et des recommandations alors en vigueur. Et si les prétentions des familles sont rejetées, il faudra qu'elles vivent avec sans autres perspectives ce qui est un préjudice moral et un danger pour le fonctionnement de la famille, une bombe à retardement. C'est aussi une possible remise en question du système médical (ce qui est ok en soi), mais cela doit être bien accompagné auprès des familles. Mais c'est vrai que cela peut aussi être très positif pour d'autres familles qui attendaient des réponses. Il faut aussi expliquer que cela ne changera pas la thérapeutique.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Et le problème est surtout que faire si l'on trouve des informations? Si l'on a un bon degré de certitude, on la garde pour soi ou on transmet à la famille avec les conséquences possibles dont on a parlé??? C'est pour ça que le défaut de consentement me pose un problème moral.

Les familles doivent pouvoir elles-mêmes décider si elles veulent être informées ou pas des conclusions les concernant.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Il y a la question du consentement qui me semble indispensable et la puissance de l'étude. Avec 100 ou 200 dossiers, on ne peut espérer grand-chose, peut-être découvrir un ou deux cas... Il faut un recrutement plus conséquent au niveau national par ex.

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

On va dans la direction de la médecine préventive qui est le futur mais comment??? Une étude rétrospective avec un petit recrutement est sûrement inutile et difficile pour des questions éthique et oui les informations peuvent être dures à trouver ou carrément manquantes souvent, la recherche va demander beaucoup de temps et un gros budget pour être possible. On pourrait imaginer une étude rétrospective avec un plus gros recrutement ou cibler certains centres qui disposeront d'un système de dossiers standardisés mais on crée un biais. En fait, c'est une question de retour sur investissement, il faut un des gros moyens et pas forcément des résultats à la hauteur. Avec une études prospectives sur les troubles neuro-développementaux, il faut 10 ans (2 ans on aura que les cas graves).

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Cf. 6.

Président de la CER-VD, institut de droit de la santé, UNINE (21.04)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

En tant que président de CER-VD je peux dire que la crainte des effets tératogènes a lourdement impacté la recherche, ex. la thalidomide a engendré l'amendement Kefauver-Harris du FDA Act aux Etats-Unis et la procédure d'enregistrement des traitements en Europe en intégrant les effets tératogènes, puis en essayant d'améliorer la représentation des femmes et des minorités dans les essais cliniques. Ces recherches font l'objet de consultations de la CER-VD qui garantit le respect des droits des sujets recrutés via le consentement.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Thalidomide, valproate, agent orange (effet transgénérationnel).

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

C'est une question de responsabilité juridique qui, si elle est établie, permet de compenser les familles et les victimes, cf. Thalidomide avec des procès en cascades. Effectivement difficile pour chaque famille de lancer des actions individuelles d'où l'importance de la pharmacovigilance qui rassemble des cas et tire des tendances. Il est clair que les familles concernées devraient être directement informées en cas d'effets avérés ou de fortes suspicions.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Cela permet d'établir un ratio risque/bénéfice qui ensuite dicte l'attitude à suivre, permet de définir les catégories à risque à exclure, jusqu'à une interdiction si le ratio est inacceptable (diethylstilbestrol) vs. tolérable si effet reste modeste par rapport à l'intérêt thérapeutique. Mais cela est valable pour tout type d'effet secondaire hors tératogène, l'action doit être proportionnelle à l'effet.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Les débats autour du valproate montrent que le fonctionnement du système ne donne pas un contrôle suffisant et satisfaisant des expositions ni de la connaissance de l'ampleur des conséquences. Il est toutefois quasi impossible d'identifier les cas a priori mais on pourrait imaginer être plus proactif, par exemple avec un dépistage systématique des femmes traitées avec suspicion tératogène et évaluer la performance de la pharmacovigilance. Il faut continuer les investigations en impliquant d'une part les disciplines médicales concernées dont gynécologie, pédiatrie, endocrinologie, etc et, d'autre part, les patients et leur famille. Votre projet [NDLR projet initial déposé à la CER-VD] est très utile dans ce sens, mais il ne répond pas pour l'instant aux exigences éthiques et légales.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

Ce sont les médecins et pharmacologues qui doivent se prononcer. Les données disponibles se noient dans beaucoup d'autres paramètres. Les malformations et troubles neurodéveloppementaux sont inévitables (tout le monde a des gènes variants) et il est donc difficile de faire la part des choses entre les différentes étiologies (inconnues "physiologiques" à tératogènes via autres causes). Faire plus de recherche est une question de priorités car les

ressources ne sont pas illimitées. Beaucoup de lacunes en santé publique existent et d'autres besoins scientifiques sont en compétition, il faut un rationnel pour décider d'attribuer des ressources à l'un ou l'autre des projets. Si l'on a des indices qui incitent à penser que des investigations complémentaires sont justifiées dans certains cas, l'investissement peut être justifié.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

On a déjà des données de pharmacovigilance et on a déjà fait des recherches à partir des cas existants de troubles neurodéveloppementaux. Les pédiatres réalisent des anamnèses soignées dans ce sens, même s'il est possible que cela ne soit pas toujours systématique et/ou suffisant. Il ne faut pas espérer découvrir facilement des lacunes de ce côté avec un nombre de cas limité. Il serait toutefois intéressant d'avoir des outils d'analyse plus automatisés sur la base de données recueillies dans un format plus standard. Exploiter les données provenant des assurances est trop compliqué et inutile mais plutôt les informations provenant des associations de patients.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Cf.7.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Le consentement est incontournable et possible. Il est erroné de dire que ne pas inclure certains individus qui n'ont pas fourni de consentement va créer un biais. La réglementation de la recherche et l'éthique sont non négociables. Il y a une myriade de pseudo-chercheurs qui veulent la violer en toute bonne foi. Et il faut aussi éviter le paternalisme, en décrétant que l'intérêt poursuivi est supérieur au droit du patient sans justification ni argument. Pour la CoViD, on reçoit de grandes quantités de demande de défaut de consentement sur la base de l'art. 34 LRH sous prétexte du manque de temps. Non acceptées, ce type de demandes est le signe d'une inexpérience du chercheur, les chercheurs expérimentés demandent en principe toujours le consentement. Il s'agit de patients fragiles dont le premier droit est d'être traité dignement et respectueusement, c'est prépondérant sur toute autre projection du chercheur (« Sachant que seul est libre celui qui use de sa liberté et que la force de la communauté se mesure au bien-être du plus faible de ses membres », préambule de la constitution).

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Oui, elle reste très pertinente mais peu adaptée à un travail de master, car doit être réalisé à plus grande échelle avec les moyens adéquats, si possible en assurant en amont des données standardisées et la participation des familles concernées et des associations qui les représentent.

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Avoir le consentement. Un opt-out n'existe pas en Suisse, exemple avec la réglementation sur le don d'organes. La LRH prévoit la possibilité pour le chercheur de se fonder sur le droit de non-opposition des participants, mais sous des conditions très particulières dont information des droits du patient et possibilité de s'opposer. In fine, cela équivaut presque à demander le consentement. C'est pourquoi les hôpitaux universitaires ont renoncé à faire usage du droit de non-opposition pour promouvoir le consentement général.

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Manque de temps pour plus développer ce point.

Directrice de secteur des résidents enfants et adolescents souffrant de troubles neuro-développementaux dans une institution romande (24.04)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

Le questionnement en lien avec ce concept est fréquent à l'admission des patients, durant les colloques concernant les évolutions des tableaux cliniques et en considérant les parents qui peuvent présenter des caractéristiques qui éveillent la curiosité. Les pathologies sont naturellement les troubles neurodéveloppementaux (dénominateur commun), et avec parfois des comorbidités psychiatriques et somatiques dont endocriniennes. Notre unité polyhandicap est susceptible d'accueillir des enfants de 1 à 18 ans avec des déficits légers à très sévères affectant n'importe quel système soit un spectre très large. Nous avons une centaine d'enfants et adolescents qui vont d'une année à 18 ans, selon le droit d'accéder à la formation, les profils sont entre des très grands polyhandicaps et des enfants et adolescents à l'autre "extrême" avec des graves comportements dits défis. Le dénominateur commun est la déficience mentale à différents degrés.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

AED, toxiques comme l'alcool et les drogues, neuroleptiques ou des substances plus marginales fonction de la culture par exemple.

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

L'accès aux soins et les investigations nécessaires à la compréhension du problème/étiologie, c'est une question de déontologie et cela permet une prise en charge adaptée, qui peut se rajuster et être questionnée au cours de la trajectoire des enfants et adolescents. Il faut des examens ou évaluations ou au moins se poser la question de leur pertinence selon les stades de développement donc à différents moments les contrôles appropriés pour permettre une évolution aussi optimale que possible dans le contexte de handicap. Si l'on a pas des lignes de base, à quoi comparer ? Il faut étoffer les diagnostics dont les descriptions sont souvent sommaires avec des détails selon les antécédents familiaux mais aussi propres à la situation de l'enfant. Ils ont droit à l'accès aux connaissances même si c'est coûteux. Cela implique des pédiatres expérimentés au handicap et des centres multidisciplinaires à proximité (pas seulement les CHU).

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Elles doivent permettre une meilleure conscience dans le milieu médical, c'est une responsabilité de savoir combien cela est utile au lieu de continuer à rencontrer des cas de tératogénicité non annoncés car il est légitime pour la population de pouvoir comprendre aussi, en étant également informé. Elle devrait aussi pouvoir effectuer des annonces. Conscience dans le milieu médical pour faire part de ses doutes aux patients /associations de patients qui doivent pouvoir être éduqués sur les possibilités d'exposition. Elles doivent également permettre d'estimer l'ampleur du nombre d'enfants concernés, aujourd'hui on ne sait pas, nous n'avons pas la photo. Elles permettent la prévention et il faut aussi gérer le problème : quand il existe, que fait-on ? On ne peut pas supprimer le problème, il faut l'accompagner, il faut envisager ces deux situations.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Pas en détail, effectivement Swissmedic a annoncé peu de cas, certaines situations n'ont pas été annoncées et s'intéresser au valproate seulement est réducteur. Les conséquences liées à la tératogénicité sont une question de santé publique, il n'est pas uniquement question d'une substance et d'une firme pharmaceutique au delà de la revendication d'un patient en particulier pour trouver le responsable. C'est un problème global culturel, social (quels besoins), économique (coûts élevés, qui paie?), médical et scientifique. La politique met en lumière les inquiétudes de la société et doit être relayée par d'autres milieux médicaux scientifiques, institutionnels, etc. Il faut juste ne pas avoir des conflits d'intérêts manifestes (associations de patients pourraient exiger l'impossible, les prestataires de soins avoir des intentions en lien avec une maximisation de leur activité...). Ce sont des questions éthiques, juridiques, économiques, etc.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

On voit que la prévention reste déficiente (exemple d'une seconde grossesse alors que le premier enfant souffre d'un trouble avec une possible étiologie en lien avec le traitement de la mère), ou alors que cela est accessible selon les couches socio-économiques de la population, donc les informations disponibles sont insuffisantes et sont probablement inéquitables. Et les professionnels sont peu sensibilisés (cf. rapports sans détails ne permettent pas une compréhension satisfaisante du problème), cela montre que les connaissances sont certainement encore limitées. Il est légitime de pouvoir déterminer ce qui aurait pu être évitable dans le diagnostic différentiel.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

C'est une étude épidémiologique, il faut bien définir le périmètre des informations visées, les dossiers des enfants dans les institutions (éducatifs, pédagogiques et médicaux et ces derniers sont protégés). Les dossiers médicaux sont souvent peu complets, il est intéressant d'évaluer leurs lacunes, quelles informations faudrait-il tout comme d'autres prises en charge utiles à l'enfant qui resteraient aussi dans cette boucle protégée et avec une information aux parents? Les éducateurs et enseignants ont seulement une synthèse avec les traitements ou quand ils ont accès à ceux ci parfois c'est sans moyen de traduire dans leur pratique avec l'élaboration des projets éducatifs/pédagogiques.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Une lettre standard d'information est inappropriée car les familles ont des niveaux de compréhension très hétérogènes (peuvent être très revendicatrices ou limitées dans leur éducation, etc.) donc un médiateur comme le pédiatre est important sinon il y aura des réponses inadéquates (ex. refus parce que pas compris ou prétentions car pas compris le but ultime de l'étude ou si consulte un doc pour comprendre peut éveiller des susceptibilités). Ce type d'étude est plutôt abstrait et complexe donc difficile à percevoir (vs. étude sur le goût, on teste le fonctionnement sensoriel de l'enfant, c'est plus obvious pour les parents car plus visuel). Il y a aussi un problème de confidentialité si l'on consulte les dossiers sur place, questions du backoffice alors il est préférable de le faire conjointement avec le service médical comme relai qui légitimise la démarche, garantit la protection du patient et le rassure (mieux qu'un consentement).

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Oui, c'est une étude épidémiologique qui valide la nécessité d'une étude ultérieure qui elle en aurait absolument besoin. Cet état de fait c'est un approche collective de santé publique pas une question individuelle. On peut envisager une information/garantie de sérieux via le conseil de fondation qui inclut les associations de patients (garantit un cadre par cette instance suprême). C'est préférable à l'inclusion de seulement ceux qui diront oui. Il faut contacter le pédiatre de l'insitution qui partagera ce désir d'accès à ces connaissances. C'est une modalité pour garantir les droits sans consentement formel. Mais j'ai l'impression qu'il y a confusion des registres entre consentement individuel et formel alors que le but est de l'ordre d'un interet collectif avant tout dans ce cas précis. Par contre informer les parents/réprésentant légaux oui.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Oui mais en deux étapes, d'abord prouver qu'il y a des lacunes dans les données, le pourquoi du comment, l'impact et définir les modalités d'une étude ultérieure qui sera approfondie. Il existe des bénéfices à mieux comprendre. Il y a un déficit au niveau des expertises de proximité (médecins traitants et pédiatres locaux peu nombreux qui peuvent éduquer au jour le jour vs. CHU)

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Manque de temps pour approfondir les deux derniers points.

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Programme d'accueil des adultes en situation de handicap dont déficience intellectuelle, TSA et polyhandicap HUG (30.04)

Contact pas spécifiquement soumis au questionnaire mais interrogé sur ce programme HUG (selon section relative à la sélection des interlocuteur)

Accueil de patients dès 16/18 ans. On hérite du dossier souvent sans beaucoup d'investigations, si le patient est plus âgé que 40 ans, quasi-impossible de faire des recherches, pas de parents ou se rappellent pas. Sur les 1000 patients suivis, pas vraiment de cas liés à la tératogénicité avérée sauf un cas Thalidomide, ce sont surtout des cas liés à la toxoplasmose, les méningites, traumatismes crânio-cérébraux ou AVC néonataux et on a une imagerie qui le prouve. Notre orientation est la prise en charge somatique de ces patients (gastro-intestinal, uro-génital, ORL, etc) et aussi envisager des tests génétiques pour clarifier les étiologies car ce n'est pas dépendant de l'anamnèse seulement et à l'époque n'existait pas donc à faire. La prise en charge somatique est un changement de ces dernières années, on n'explique plus tout par le côté psychiatrique. Je dois avouer que l'on ne demande pas assez systématiquement si un traitement a été pris pendant la grossesse quand on en a l'occasion, C'est une question délicate comme avec l'alcool, ça suggère une erreur de la mère, avec le SAF, on va essayer de s'appuyer sur la clinique plutôt. C'est bien que l'on en parle, il faut l'intégrer davantage. En tant que neurologue, je fais attention lorsque je traite des femmes épileptiques, surtout des jeunes filles où je fais tout pour éviter de donner du valproate car difficile de changer après. C'est parfois difficile de faire le lien valproate et troubles neurodéveloppementaux, ex. une patiente sous valproate (on ne pouvait pas changer) a eu deux enfants, l'un d'entre eux a un TDAH et quelques troubles légers, on est dans la zone grise. Par conséquent, je ne compte pas intensément sur les recherches et données disponibles, de mon côté, lorsque je lance des investigations (génétiques), je demande le consentement ce qui est parfois difficile (capacité de discernement pas toujours compatible alors on s'adresse au curateur ou parents) puis pour la réalisation pratique, c'est aussi compliqué (peut être difficile de faire une prise de sang ou une imagerie alors il faut un contentions chimiques) et il y a une balance entre l'intérêt médical et l'utilité réelle (ex. le patient n'aura pas d'enfants) compte-tenu de la pénibilité. Certaines familles ne trouvent pas cela pertinent par conséquent puisque cela ne va rien apporter au patient. On constate que la surveillance des grossesses est globalement accrue, les femmes ont maintenant leur mot à dire et on a compris que traitement et grossesse est un mélange dangereux.

Pédiatre dans une institution romande (01.05)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Va discuter avec la direction de l'institution pour voir dans quelle mesure une telle étude peut être accueillie dans leur institution.

Infirmière d'institution accueillant en externant des enfants et adultes avec handicap mental plus ou moins sévère (05.05)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

Il s'agit d'une école sans hébergement donc les dossiers médicaux que nous avons sont pour la plupart très restreints et il n'y a quasiment jamais d'informations sur les étiologies, je sais que nous avons un enfant dont le trouble est vraisemblablement dû à la toxicomanie maternelle mais c'est à peu près tout. Nous accueillons de jour des personnes de 4 à 65 ans et il y a du personnel infirmier uniquement pour les mineurs qui joue le rôle d'infirmier scolaire et assiste aux consultations des polyhandicapés avec le neuropédiatre. Il y a une centaine d'enfants/adolescents répartis en différentes écoles: polyhandicap, capacité permettant un apprentissage scolaire partiel au moins (ex. trisomie 21), petits plus jeunes que 8 ans, TSA et troubles envahissants du développement, apprentissage pour rejoindre les ateliers socioprofessionnels (adolescents). Le soir c'est soit le retour à domicile avec une éventuelle aide hors scolaire ou parfois les CAT comme la cassagne pour soulager les parents. Il y a des profils émigrés mais ce ne sont pas forcément les plus vulnérables dans l'approche du handicap (en Suisse pour surtout bénéficier d'une prise en charge meilleure), la vulnérabilité est liée à l'incapacité à demander de l'aide, soit parce que l'on ne sait pas (méconnaissance administrative), soit parce que l'on ne veut pas. Par ex. si un enfant naît au CHUV avec un handicap, il est de suite accompagné par pro infirmis etc et l'assistance sociale mais cette aide prend fin vers 4 ou 5 ans et ce sont les parents qui doivent faire les démarches pour la prolonger. Souvent l'un des principaux problèmes est la multiplicité des acteurs (pédiatre, gastroentérologue, logopédiste, etc.) sans coordinateur prédéfini donc variable de cas en cas et parfois déficient. La question du consentement peut effectivement créer un problème qualitatif (si l'on demande le consentement et que l'on inclut seulement les populations qui acceptent) mais cela reste l'option à suivre. Un intermédiaire familier du patient et son entourage est la meilleure approche (comme le neuropédiatre/pédiatre habituel) et en fait elle est indispensable car ce genre d'étude se nourrit à la fois d'informations du dossier et d'échanges avec la famille. Le risque de traumatiser paraît contestable vis-à-vis des bienfaits (possibilité de parler pour la famille dans un cadre inhabituel libre sans conséquence sur la prise en charge ni jugement pour autant que la qualité humaine de l'entretien soit bonne).

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Discussion assez courte qui devrait selon le besoin être poursuivie avec du personnel médical de l'institution.

CHUV consultations ambulatoires VIH (11.05)

Contact pas spécifiquement soumis au questionnaire mais interrogé sur l'aspect du traitement antiviral durant la grossesse et transmission verticale (selon section relative à la sélection des interlocuteur).

Le risque de transmission mère-enfant est quasi nul si virémie maternelle est indétectable vs. 25% sinon.

Le même traitement à vie est poursuivi pour une femme enceinte selon <https://eacs.sanfordguide.com/art/pregnancy-and-hiv> ou <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal/170/teratogenicity> à initier au plus vite si patiente non traitée

Si une patiente était enceinte sans le savoir et a continué un ART plus à risque de teratogénicité, un suivi plus rapproché y compris de l'enfant est nécessaire (cf. Dolutegravir et problème de tube neural).

Il faut vérifier l'indétectabilité de la virémie maternelle jusqu'au terme.

Il y a effectivement peu de données car pas d'essais possibles d'où l'importance des études de cohorte SHCS et MoCHiv.

L'allaitement reste possible (cf. directives nationales qui sont apparues tardivement): décision partagée entre la mère et les médecins (pédiatres, gynécologues et infectiologues).

Le suivi néonatal est sans particularité si l'enfant est séronégatif.

OFSP, département biomédecine, section droit des produits Thérapeutiques (13.05)

Contact pas spécifiquement soumis au questionnaire mais interrogé sur le projet SwissPedDose (selon section relative à la sélection des interlocuteur).

SwisspedDose est motivé par la LTh : Art. 67a sur Information du public sur l'usage des médicaments dans certains groupes de la population et par OMed: données concernant le dosage Off Label des médicaments utilisés en pédiatrie (2016) afin d'augmenter la sécurité des traitements destinés aux populations vulnérables. D'abord, la sphère pédiatrique fut considérée (via collecte de données car la loi donne ce devoir pour harmoniser les dosages de prescriptions offlabel) puis volonté de creuser des sous-spécialités comme anesthésie et élargir quand SwissPedDose a fait ses preuves à d'autres types de populations vulnérables (grossesses, personnes âgées par ex.).

(certains propos non retranscrits à la demande de l'interlocuteur)

Pour SwissPedDose, c'est évidemment en aval de la teratogénicité sauf concernant l'allaitement et les influences sur le développement cérébral postnatal.

(certains propos non retranscrits à la demande de l'interlocuteur)

Gynécologue-obstétricien, CHUV (20.05)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

L'exemple SSRI/escitalopram : des publications successives sur le Risk-benefit balance assessment of SSRI antidepressant use during pregnancy/update ont montré que réunir des collectifs adéquats est difficile (géographie: besoin d'études supranationales, chronologie: besoin de couvrir le long-terme et considérations éthiques). Deux étiologies sont particulièrement à retenir dans les préoccupations teratogènes: médicamenteuses et infectieuses

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

AED (phénytoïne, valproate) et anti-dépresseurs (SSRI ex. Escitalopram) : substances les plus surveillées, connues pour malformations liées à la non-fermeture du tube neural dans les années 1990s puis aux troubles neuro-développementaux. également AVK, cellcept, IEC. La thalidomide biensûr mais "épiphénomène" car un seul médicament (vs une classe). L'alcool a une place particulière prépondérante cf. SAF: consommation cachée (sous-déclaration des patientes surtout dans les consommations chroniques anxiolytiques vs. festif concomittant avec d'autres toxiques) cf. travail de C. Schnegg. La consommation d'alcool et ses effets teratogènes est moins agressivement remise en question en Suisse (vs. France par exemple avec des pictogrammes similaires au tabac). Il y a par ailleurs des biais à identifier: ex. dépression et alcool avec en plus interactions sur le traitement: complexe de déterminer qui a fait quoi dans les malformations/troubles cérébraux.

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

Durant le suivi de grossesse: des pathologies comme les transplantations, cardiaques, rénales etc autrefois incompatibles avec grossesse vs. Aujourd'hui avec deux étapes : 1. Prévention soit planifier la grossesse en prévenant toute femme en âge de procréer qui suit par ailleurs un traitement possiblement teratogène au long-cours et 2. collaboration multidisciplinaire avec les services qui prennent en charge leur pathologie chronique pour une modification du traitement en cas de planification grossesse. Les ultrasons/imagerie du premier trimestre (11e-14e s.) sont destinées à dépister les malformations : 50% peuvent être diagnostiquées au 1er trimestre et suivi intensif en particulier lorsque le traitement potentiellement tératogène ne peut être évité (migrations neuronales non dépistables pas avant 32e s). Le STIS offre par ailleurs des consultations dans les bilans risque/bénéfice des traitements durant la grossesse. Sur l'exemple des SSRI, avec les connaissances actuelles, on estime qu'il peut être plus délétère de stopper le traitement dans les états dépressifs sévères que de le poursuivre.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Une illustration avec la pré-éclampsie: comparaison des patientes sans information, avec information du médecin traitant et avec information issue des pictogrammes. Cette dernière s'avérait être la plus claire débouchant rapidement sur des consultations et des séquelles moindres. Effectivement, ces outils visuels s'intègrent facilement dans la sphère grand public (à propos du bienfait de l'acide folique, le pictogramme a bien fonctionné). Leur surgénéralisation peut être influencée par la culture anglosaxonne (protection juridique). Justement le but du livre médicaments grossesse et lactation vise à fournir une vision simple (réponse aux deux options possibles: oui ou non lors de grossesse). Par contre, il est non

productif de transférer les "angoisses médico-légales" sur le pictogramme, les conseils émanant de structures comme le STIS permettent de faire la part des choses.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Aujourd'hui la documentation sur le valproate est limpide mais le problème est en lien avec les patientes traitées antérieurement à la mise en évidence de la genèse de troubles neuro-développementaux (2000s VS. malformations 1980s). Il peut être difficile de justifier des indemnités et une faute professionnelle même si le traumatisme reste indéniable pour les familles. Est-ce les cas d'expo valproate in utero début 2000 peuvent réellement être considérés scandaleux alors (à la différence d'aujourd'hui où c'est inacceptable) ? Annoncer 39 cas en 2019 peut être crédible considérant la mise en évidence du lien avec les troubles neuro-développementaux plutôt récent et par ailleurs le valproate était évité en Suisse autant que possible pour les femmes enceintes davantage qu'en France par exemple. L'information en Suisse est meilleure et plus contraignante. En France, elle circule moins bien (il existe beaucoup de zones "isolées" où la prescription était établie par le médecin traitant et non un spécialiste ce qui n'est pas vraiment le cas en Suisse (spécialistes à proximité). Ce sont deux systèmes de santé peu comparables d'où ces estimations de victimes très différentes. Les liens sont difficiles à faire puisqu'il s'agit de troubles neuro-développementaux apparaissant xxx années plus tard. De plus, lorsque la patiente doit être traitée (ai vu deux cas d'expo valproate in utero dont l'un lié à ne patiente réfractaire à tout autre AED que valproate), on évince le valproate en préconisant un autre AED dont la sécurité n'est pas forcément idéale, dans ce cas, donne-t-on alors les risques liés à cette alternative? La patiente pourra en déduire que le risque est supprimé ce qui est erroné.

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

La difficulté est d'être en mesure de toutes les survoler, notamment les publications externes à l'obstétrique (ex. littérature issue de psychiatrie n'atteint pas forcément l'obstétrique). Le second problème est leur cohérence: par ex. sur les anti-dépresseurs/AED/AVK, on peut plus ou moins trouver tout et son contraire, ou peu de certitude /clarté, l'existence de facteurs confondants, etc. Les études scandinaves sont en général plus précises disposant d'une base de données plus large. Différents types de biais sont possibles: le cumul de pathologies et l'environnement socioculturel, la culture (ex. intégration des trisomiques 21 en Grande-Bretagne est beaucoup plus répandue/Europe continentale, cela peut influencer l'outcome développemental), etc. A nouveau, c'est très difficile de faire la part des choses (et existence d'un terrain épi/génétique). Dans les cas d'épilepsie, on peut être en présence d'une phénomène primaire sous-jacent (épilepsie est alors plutôt le témoin d'une lésion qui elle peut expliquer les troubles) ou essentielle, dans ce cas une même pathologie en apparence mais des influences/conséquences différentes.

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Actuellement, il reste difficile d'avoir accès à des dossiers complets et il n'y a pas de données disponibles en standard (même anonymisées), pas d'agrégations de données contrairement aux pays nordiques. Parcourir les dossiers est un peu comparable à la pêche à la ligne avec une fiabilité très moyenne de 10 à 30% (l'absence d'information signifie non avéré ou oublié??). L'idéal reste une étude longitudinale sur xxx années (cf. MySweetHeart Cohort

study protocol sur le diabète gestationnel et les conséquences cardiovasculaires) qui peut alors nécessiter plusieurs investigateurs successifs.

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Un défaut de consentement me semble difficile à obtenir de la CER-VD. On peut d'ailleurs se demander si elle ne devient pas un frein à la recherche (beaucoup de refus) en voulant respecter absolument le droit du patient. Mon avis est qu'il ne faut pas s'opposer systématiquement à une demande de défaut de consentement mais procéder à une évaluation au cas par cas en comparant le bénéfice potentiel à la concession octroyée du point de vue du patient. On doit évidemment considérer les dommages potentiels aux patients en cas de défaut de consentement mais aussi considérer les traumatismes futurs qui pourraient être évités.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Manque de temps pour approfondir les trois dernières questions.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

Co-présidente Insieme, association vaudoise de parents et de personnes concernés par le handicap mental (27.05)

Contact pas spécifiquement soumis au questionnaire mais interrogé dans le cadre de l'action cette association (selon section relative à la sélection des interlocuteurs).

Je ne connais pas l'étiologie des troubles neuro-développementaux que nous voyons, nous n'abordons pas cette question. La prévention et mentionner l'éventualité de handicaps est fondamental, tout traitement pendant la grossesse est quasi lié à un risque minime à fort, les exemples valproate et thalidomide très clairs ne sont pas la majorité. On peut imaginer une prévention à inclure dans les programmes scolaires avec des personnes ayant vécu le problème qui pourraient témoigner (l'école est un bon vecteur pour l'éducation en terme de santé publique). Dans les cas d'exposition avérée, il est fondamental de préparer la naissance (pas seulement médical mais psychologique, associations, etc.), prendre en charge dès le départ et assurer un suivi après le retour à domicile avec une équipe pluridisciplinaire est capital. La vulnérabilité peut être en lien avec les parcours d'émigration, dont la culture (perception du handicap différent), et les barrières linguistiques peuvent compliquer les choses, il faut faire le lien, les soins hospitaliers sont essentiellement axés sur la pathologie ce qui est insuffisant. Il n'y a pas de risque majeur à récolter les informations pour nourrir les études (le traumatisme est déjà là au quotidien, cf. troubles neuro-développementaux visibles avec des commentaires auxquels les familles doivent incessamment répondre). Les familles apprennent à vivre avec le handicap et en parler est plutôt un exutoire et un soulagement de voir de l'intérêt pour leur problème, pas de risque de culpabilité, si une substance teratogène a été prise, c'est probablement sur prescription donc ne doit pas générer de culpabilité (même si OTC, la mère doit être informée par pharmacien). Le consentement est non négociable, si barrière linguistique, il faut prendre un interprète ou un membre de la famille (cf. consultations médicales), Insieme peut être un intermédiaire pour informer/faciliter des recrutements en cours mais pas de suivi sur l'acceptation des familles. Il faut que l'investigateur leur demande ensuite si elles veulent être informées et bien communiquer sur le timing et retours possibles de l'étude.

Pédiatre libéral et médecin scolaire romand en retraite (27.05)

Courte discussion téléphonique générale sur le sujet sans aborder chaque question.

Le valproate est un exemple excellent (20 ou 30 ans d'évolution). Le dénominateur commun est la difficulté pour les familles de se faire entendre par le système de santé. Un intermédiaire entre l'investigateur et les familles peut être le groupement des pédiatres vaudois. Il faut préserver la dignité des parents et des enfants et donc bien définir les objectifs des investigations et respecter l'éthique du contexte de recherche. Les parents se posent des questions sur l'origine des troubles de leur enfant, sont isolés, ont l'impression que l'on les laisse tomber, s'adressent à leur pédiatre qui souvent n'a pas non plus toutes les ressources pour répondre alors va écarter une hypothèse (téatogène) soulevée par les parents plutôt parce qu'il ne sait pas que parce qu'il ne la retient pas rationnellement (donc voir avec les neuropédiatres). Par ailleurs, les parents ont besoin de se raccrocher à une explication et même si le problème est autre que d'origine téatogène, les parents vont garder cette explication tangible (idem que lors de trouble de développement et asphyxie neonatale, même si le problème est antérieur, cet accident à l'accouchement est tellement marquant qu'il est retenu et cette idée est impossible à déconstruire après). Plonger dans la littérature pour un pédiatre est un investissement conséquent pas toujours réaliste. C'est un peu comparable aux maladies rares de ce point de vue-là, lorsque je présentais ce genre de cas, je redirigeais les patients vers le CHUV, j'ai découvert les implications du valproate par une maman mais c'est complexe pour un pédiatre d'acquérir les informations en profondeur. Une des question fondamentale est quel est le rôle du pédiatre dans l'émergence de ces suspicions de troubles neuro-développementaux? Il doit avoir toutes les ressources pour répondre correctement aux parents. Il devrait peut-être aussi demander plus ce que pensent les parents, s'ils ont une explication? D'ailleurs, on peut se demander si ce n'est pas plus contributif que les dossiers médicaux (enfants et mamans) probablement mal renseignés souvent sur les expositions teratogènes. Une piste pour ce travail pourrait être de mener des discussions au sein de focus groupes avec un preneur de notes, un groupe de patients et un groupe de pédiatres.

Unité d'éthique clinique, CHUV (28.05)

Contact pas spécifiquement soumis au questionnaire mais interrogé lors de la préparation de la soumission de protocoles à la CER-VD.

Les substances auxquelles je pense sont la Thalidomide (phocomélie), valproate (troubles du développement foetal). Une première questions est effectivement de décider si un risque de tératogécité est assez élevé pour mettre une contrindication contre l'usage du produit. S'il s'agit des drogues comme l'alcool, par exemple, c'est la responsabilité du médecin, mais aussi du système de santé d'informer le public et surtout les gens à risque. En plus il faut penser aux différents moyens de la santé publique de minimiser un comportement qui risque d'avoir des effets néfastes sur la santé (nudges). Et la surveillance est très importante. Quand il y a déjà un syndrome tératogène qui s'est réalisé, alors c'est important que les personnes concernées soient prises en charge par le système de santé. Une question délicate me semble quand et comment informer les enfants touchés. Je trouverais bien d'avoir une site web très accessible et facile à comprendre qui liste les substance tératogène avec les situations, les effets et les modes d'éviter ces effets. Concernant les médicaments, il faut utiliser des outils numériques qui contrôlent s'il n'y a pas de potentiel d'effet tératogène. Les médecins doivent être mieux formés, et pas que les gynécologues. Il faut aussi avoir des études rétrospectives bien faites (cohort study etc.) ainsi que des registres à large échelle. Je suspecte que cela va plutôt soulager les personnes impliquées qu'être à l'origine de traumatismes. Le droit autonome sur ses propres données personnelles et échantillons n'est pas invalidé par un potentiel de risque pour le bien-être émotionnel du patient. Cependant, dans l'esprit du Shared décision making on devrait bien sûr d'abord demander combien la personne veut savoir, quel degré de détails etc. C'est donc possible qu'un patient donne son accord sans vouloir connaître les détails de l'étude.

Responsable de recherche, éthique de la recherche, éthique et santé publique, le Collaboratoire, UNIL (06.07)

Qu'évoque pour vous le concept de tératogénicité (troubles induits par une exposition chimique pendant la grossesse) ? Y avez-vous déjà été directement confronté ? A quelles classes de pathologies congénitales le reliez-vous en priorité ?

La thalidomide est le cas d'école sur la tératogénicité, utilisée lors des formations autour de l'éthique bien que ce n'est pas le seul cas. Elle a permis de mettre en place des mécanismes d'anticipation des effets teratogènes et également montré qu'une substance délétère peut aussi avoir un intérêt thérapeutique dans une autre indication. C'est donc un exemple complet. Les responsabilités relatives aux effets teratogènes sont multiples et contrôlées via les différentes phases (vs. directe commercialisation autrefois) cependant pas de risque zéro. Les lanceurs d'alerte ont parfois de la peine à se faire entendre : pourquoi ? Frein des industries pharmaceutiques, des instances de régulations trop passives et inertes, contre une remise en cause d'une substance qui a déjà l'AMM. Il y a des nouveaux acteurs depuis les 1960s et la thalidomide : les patients et associations de patients soit touchés par ces scandales soit représentants de pathologies spécifiques. Les parents ont aussi un rôle plus critique aujourd'hui, une plus grande curiosité et une meilleure éducation/accès aux informations médicales. Ces nouveaux interlocuteurs engendrent une réflexion collective sur comment éviter les récurrences de tels drames. L'exemple du médiateur montre que la lanceuse d'alerte a pu se faire entendre mais après xxx années (Servier est une industrie pharmaceutique nationale emblématique influençant l'EMA avec ce blockbuster profitant de l'inertie du système et de conflits d'intérêts => le délai de réaction est signe qu'il faut un leader au niveau de l'état dans ces processus). Ces enjeux sont d'un autre ordre beaucoup plus puissant que les pratiques au niveau des médecins et leurs prescriptions individuelles.

Quels exemples de toxiques ou médicaments tératogènes vous viennent en tête à l'évocation des troubles neurodéveloppementaux ?

Thalidomide et autres exemples cités dans la question suivante.

De quoi devraient bénéficier les cas d'exposition avérée ou suspectée à des substances dangereuses ?

Si la gravité du risque est inconnue à moyen/long-terme, une attitude sécuritaire est justifiée: par exemple prendre le temps de constituer des données via une AMM conditionnelle confirmée (ou non selon les résultats) une décennie plus tard, malgré le surcoût pour l'industrie. Le législateur doit être en mesure de proposer des systèmes différenciés. Il est surprenant de voir un certain laxisme sur ces impacts futurs ex. troubles neuro-développementaux (voire épigénétique et transgénérationnels) relatif aux médicaments à l'opposé de la bioengineering (ex CRISPCAS9 sous moratoire pour suspicion transgénérationnelle). Les exemples de tératogènes sont aussi l'alcool, le sucre, le tabac (mettent en jeu la liberté en lien avec le style de vie contrairement aux médicaments) et influencés par des facteurs pas seulement économiques mais sociaux. Dans ces cas des interventions drastiques sont difficiles, seulement des petits pas chronophages et ces actions de santé publique sont plutôt inefficaces et ne pénètrent pas l'espace privé=> comment agir mieux ? En jugulant les autorisations ? Reste ouvert...

Les cas exposés doivent être compensés (risques sur santé publique avec surcoût et individuel avec souffrance) s'il existe la preuve d'un lien cause à effet (obtenir justice et indemnisation). L'état doit fournir un support pour accéder aux ressources pour que quiconque puisse faire valoir ses droits facilement (sans subir le rapport de force extrêmement défavorable individu contre pharma) : il s'agit donc d'accompagner les plaignants en justice et si les éléments de

l'instruction sont valables, l'état doit se porter co-plaignant pour faciliter le verdict en faveur du plaignant donc adopter une posture critique par rapport à aujourd'hui où il est plutôt le coresponsable (En Suisse, avec la forte présence de l'industrie pharmaceutique, y a-t-il un conflit d'intérêts ? L'état doit être proactif en assumant une intransigeance dans l'attribution des AMM quitte à accepter des conséquences économiques si l'industrie quitte le pays).

Concernant la littérature, les désaccords et informations contraires révèlent que le sujet est mal maîtrisé donc les connaissances insuffisantes. Par ailleurs la pharmacovigilance est insuffisante donc les recommandations et les consentements éclairés pas assez diffusés.

Vers quoi devraient tendre les recherches sur les causes médicamenteuses de troubles neurodéveloppementaux ?

Ces quatre questions qui suivent sont hors de la sphère de l'interlocuteur.

Avez-vous connaissance de l'intervention parlementaire de Mme Maury Pasquier et du rapport du Conseil Fédéral de Décembre 2019 en réponse cette intervention sur le scandale de la Dépakine ?

Comment jugez-vous la quantité/qualité des données disponibles sur les troubles neurodéveloppementaux induits par les médicaments ?

De quel type de données faudrait-il disposer pour pouvoir mener ce type de recherche sur l'origine des troubles neurodéveloppementaux ?

Voyez-vous des risques à récolter ces données ?

Sujet évoqué avec la question suivante.

Est-ce qu'il est acceptable de justifier un défaut de consentement pour cette étude (voir les dossiers des intéressés sans leur en parler) ?

Il est inconcevable de recueillir des informations codées sans consentement (codé = on peut remonter au patient donc on est susceptible de pouvoir revenir vers lui plus tard à propos d'une recherche sur lui dont il ignore l'existence=non éthique). Si c'est anonyme, on peut manipuler les données sans autorisation mais on a l'habitude de laisser quand même un droit d'opposition (cf. CHUV). Il faut un consentement et des informations codées qui servent d'abord la population générale dans le respect de l'individu qui ne doit pas attendre un intérêt personnel. Ces études sont la seule possibilité et nécessitent des fonds et un support de type canton (direction générale de la santé VD) au moins ou état et éventuellement des fonds privés dans des règles strictes de transparence sans influencer sur les résultats. Ces sponsors vont également aider à diffuser les résultats puis faire pression sur les stakeholders comme l'industrie pharmaceutique et remonter jusqu'à l'OFSP pour boucler l'objectif de santé publique générale. Le risque de réactiver un stress ou stigmatiser est possible mais gérable justement avec ces soutiens. Il faut aussi s'inspirer des recherches génétiques où il existe une problématique semblable (à la différence près que l'on ne choisit pas sa génétique vs. prendre un médicament jusqu'à une certaine limite). J'ai participé à des recherches génétiques pour la cardiologie, la prise en charge des patients n'est pas influencée mais celle de leurs descendants potentiellement (ex. choix en toute connaissance de cause de progéniture avec les risques que cela comporte). Cela peut aussi créer des angoisses et il faut les anticiper, c'est pour cette raison que les recherches génétiques sont protocolées : on explique les tenants et les aboutissants en plusieurs étapes (expliquer les différents scénarii avant qu'ils ne se réalisent et préparer les mesures de soutien) et on rend toujours le résultat dans une consultation spécifique (conseil génétique). On demande si le patient veut être informé des résultats, on propose un accompagnement psychosocial interdisciplinaire (création d'un réseau) d'où l'importance de cette infrastructure institutionnelle qui garantit également le sérieux de l'étude, la protection des patients et l'impact de santé publique (ne fait pas de la

recherche pour rien avec une initiative isolée stérile qui serait bloquée par l'industrie selon les résultats ou peut avoir des conséquences à la publication sur les patients : ex stigmatisés). Finalement avec l'étude sur les tératogènes, la responsabilité de la maman est aussi limitée, elle a certes pris le médicament mais c'était souvent sur prescription donc n'a pas décidé ou ne savait pas (OTC/alcool par ex.). On va souvent avoir des retours favorables des familles et des enfants (on peut les solliciter vers 12 ans certes selon leurs capacités cognitives). De toute façon, il est indispensable de recueillir le côté biopsychosocial donc d'avoir le contact avec eux alors un défaut de consentement ne fonctionne de toute façon pas. Justifier un défaut de consentement par la protection des patients n'est pas éthique et c'est probablement un problème de ressources plutôt le vrai argument. Un biais issu des refus de consentements provenant d'un type de population n'est pas valable car on doit assurer une communication claire indépendamment des capacités de chacun. Cette étude est une entreprise collective à long-terme qui a un intérêt de premier plan mais qui nécessite des ressources (il faut s'inspirer de CoLaus, on peut également envisager une étude de psychotératogénicité impliquant santé sociale, suivi scolaire, etc.). Une étude préliminaire ressemble un peu à un bricolage qui n'apporterait rien de significatif à une étude de plus grande ampleur qui est de toute façon pertinente.

Est-ce que ce type d'étude sur les origines des troubles neuro-développementaux vous semble in fine réalisable ?

Manque de temps pour approfondir les trois dernières questions.

Quelles sont alors les prérequis à respecter pour préserver les intérêts de chacun ?

Quelles retombées peuvent avoir ces études (science, santé publique, etc.) ?

7 Soumissions à la CER-VD et ses appendices

12.07.2019 et 17.10.2019 avec bases de données



Service de Pharmacologie clinique
Département des Maladies
Hôpital des Enfants
Rue du Flajou 17-1
CH-1011 Lausanne

M. Thierry BUDLIN
Médecin chef de service

Tél. +41 21 314 42 61
Méo. +41 79 553 99 00
Fax: +41 21 314 42 00

thierry.budlin@unil.ch

Monsieur le Professeur
Olivier SCHRAMM
Président de la Commission d'Ethique de
la Recherche Clinique
Avenue de Chailly 23

1012 Lausanne

Lausanne, le 12/7/2019

Concerna : Soumission d'un protocole d'étude :
Quelle part possible pour des étiologies médicamenteuses dans
les troubles neurodéveloppementaux sévères ?
(Travaux de master en médecine de Mme Stéphanie Jolibois)

Monsieur le Président,

Par la présente nous soumettons à votre approbation notre projet d'étude, à réaliser dans le cadre d'un travail de master de médecine, visant à explorer la part éventuelle des étiologies médicamenteuses dans les troubles neurodéveloppementaux sévères.

Ce thème est notamment motivé par la faible représentation de l'approche épidémiologique de cette question dans la littérature médicale et par l'émergence de volontés de différents milieux d'approfondir ses connaissances actuelles sur le sujet.

Notre premier objectif est de faire le point sur les différents diagnostics et les étiologies identifiées des troubles neurodéveloppementaux chez une petite série de résidents pédiatriques en institutions, et d'évaluer la possibilité d'une association médicamenteuse avec ces troubles, notamment lorsqu'une origine n'est pas déterminée. Un objectif secondaire est d'apprécier l'éventuelle hétérogénéité des démarches diagnostiques effectuées sur la base des dossiers à notre disposition. Notre but est essentiellement de réunir des données préliminaires pour préparer une étude de grande envergure sur cette thématique.

Ce projet observationnel prévoit une utilisation de données personnelles sans consentement conformément à la LRH/DRH. Pour mener à bien cette recherche, l'accès aux dossiers des résidents nous sera nécessaire. Cependant, après avoir rigoureusement considéré les différentes conséquences d'une demande d'approbation à leurs représentants légaux, nous concluons que l'option d'une utilisation des données sans consentement reste à la fois éthiquement préférable et pratiquement seule réalisable, ce qui nous conduit à solliciter votre approbation dans ce contexte. Par ailleurs, nous sommes confiants dans la faisabilité de cette récolte de données, après avoir aboré certaines institutions qui nous ont donné un préavis positif, tout en manifestant un vif intérêt pour notre démarche.

Nous vous remercions par avance de l'attention que vous porterez à notre requête et restons, Madame, Monsieur, à votre entière disposition pour toute demande complémentaire de votre part.

T. Budlin

Thierry Budlin
Investigateur principal

Laura Rohlfing
Co-Investigatrice principale

Stéphanie Jolibois
Etudiante en master



Plan / protocole de recherche conforme à l'ORH :

Réutilisation de matériel biologique et / ou de données personnelles liées à la santé à des fins de recherche en cas de défaut de consentement ou d'information au sens de l'art. 34 LRH

Titre du projet de recherche :

Quelle part possible pour des étiologies médicamenteuses dans les troubles neurodéveloppementaux sévères ?
(Travail de master FBM-UNIL, 06.2019-06.2021)

Nom et adresse de la direction du projet

Pr. Thierry Buclin, médecin-chef,
Dr. Laura Rothuizen, médecin hospitalier
Service de pharmacologie clinique du CHUV, FBM-UNIL
Rue du Bugnon 17, CH-1011 Lausanne, +41213144261

Réalisatrice du projet

Mme Stéphanie Jolibois, étudiante en master de médecine,
FBM-UNIL
CH-1011 Lausanne

Expert du projet et du travail de master

Dr. MER Sébastien Lebon
Consultation de neurologie pédiatrique
Service de pédiatrie
Bugnon 46, Bâtiment hospitalier BH10-922
CH-1011 Lausanne, +41213144261

Confirmation de la direction du projet

Par notre signature, nous attestons que toutes les indications figurant dans le présent plan de recherche sont exactes et nous engageons à nous conformer à ces indications ainsi qu'à la législation nationale relative notamment à la protection des données.

La direction du projet : Pr. Thierry Buclin, Dr. Laura Rothuizen

Lausanne, 12/7/2019

Lieu, date

T. Buclin

Signature

Lausanne, le 12.07.19

Lieu, date

Signature

La réalisatrice du projet : Mme Stéphanie Jolibois

Lausanne, le 12.07.2019

Lieu, date

Signature



Abréviations

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATC	Anatomique Thérapeutique Chimique (système de classification pharmacologique des principes actifs)
AVS	Assurance Vieillesse et Survivants
CIM	Classification Internationale des maladies
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CFCS	Communication Function Classification System
EDACS	Eating and Drinking Ability Classification System
ERC	European Research Council
FBM	Faculté de Biologie et de Médecine
GMFCS	Gross Motor Function Classification System
LPT _h	Loi sur les produits thérapeutiques
LRH	Loi relative à la Recherche sur l'être Humain
MACS	Manual Ability Classification System
ORH	Ordonnance relative à la Recherche sur l'être Humain
UNIL	UNiversité de Lausanne

1. Contexte

Le coût humain, sociétal et économique du handicap mental est considérable, alors même que ce groupe de pathologies reçoit relativement peu d'attention en termes de santé publique, de recherche et de prévention.

La part des troubles neuro-développementaux congénitaux imputable à des traitements médicamenteux prescrits durant la grossesse reste une question peu développée dans la littérature médicale. Les publications existantes évaluent souvent la tératogénicité potentielle d'une substance spécifique, sans approche épidémiologique prenant pour point de départ les étiologies chez les personnes atteintes de tels troubles.

Par ailleurs, en parallèle d'un intérêt humain et scientifique évident (en est témoin le récent projet ERC de l'université d'Oslo « drugs in pregnancy » [1]), on note une volonté politique croissante d'approfondir ce sujet, notamment avec l'adoption en juin 2018 par le Conseil des Etats du postulat visant à établir un rapport sur les victimes des effets tératogènes de l'acide valproïque en Suisse. Les effets redoutables de ce dernier instiguent à évaluer la tératogénicité neurocomportementale potentielle d'autres substances. En France, l'ANSM vient de rendre public un rapport détaillant les risques de malformations et de troubles neuro-développementaux lors d'exposition pendant la grossesse pour l'ensemble des antiépileptiques [2].

Des recherches de grande ampleur restent certainement nécessaires pour répondre à ce type de question. De manière préliminaire, nous aimerions évaluer dans le cadre de cette étude exploratoire si les éléments qui permettraient de telles recherches sont disponibles dans la documentation médicale des enfants pris en charge pour des troubles neurodéveloppementaux, et s'il y aurait des indices suggérant qu'une étiologie médicamenteuse pourrait avoir un rôle dans une fraction de ces cas, débouchant sur des perspectives de prévention.

2. Objectif

L'analyse de données issues de dossiers médicaux d'enfants et d'adolescents atteints de troubles neuro-développementaux majeurs vise à dresser un panorama décrivant les différentes étiologies confirmées (anomalies chromosomiques, maladies géniques, infections fœtales ou post-natales, accidents péri-nataux). En particulier lorsque l'origine du trouble reste incertaine, des recherches complémentaires viseront à établir l'existence de possibles associations médicamenteuses (expositions in utéro). Il sera intéressant de voir si cette étude est capable de retrouver l'association connue avec l'acide valproïque. Il est en outre vraisemblable d'envisager l'identification dans le cadre de ce travail de nouveaux cas liés notamment aux antiépileptiques et donc de soutenir les efforts cités ci-dessus.

Un objectif secondaire est de répertorier les investigations réalisées chez ces patients vulnérables, d'origines sociales très hétérogènes, afin de déterminer l'origine des troubles (tests génétiques, imagerie, etc.).

3. Conception et éléments étudiés

Nous travaillons en collaboration avec quelques institutions d'enseignement spécialisé vaudoises (2 à 4) qui auront autorisé un accès aux dossiers de leurs bénéficiaires (nous visons à examiner un échantillon d'environ 200 dossiers). Nous consulterons en premier lieu sur site les documents principaux contenus dans ces dossiers. Dans le cas où un complément d'informations s'avère nécessaire, nous nous adresserons aux éventuels médecins/pédiatres externes (services hospitaliers ou libéraux) qui ont également pris en charge le patient.

Il conviendra tout d'abord de répertorier les cas avec diagnostics établis puis dans la négative poursuivre avec une étude plus approfondie du dossier (antécédents familiaux et personnels depuis la grossesse, anamnèse maternelle dont existence/absence d'un traitement donné pendant la grossesse ou d'autres consommations de toxiques dont alcool) afin de déceler une éventuelle exposition médicamenteuse problématique. Les défauts d'informations seront systématiquement relevés.

4. Origine des données / du matériel

Dossiers des patients pédiatriques atteints de troubles neuro-développementaux congénitaux bénéficiant actuellement d'un accueil et d'une prise en charge pédagogique spécialisés dans des institutions du canton de Vaud. Le recrutement aura lieu dans les institutions assurant l'accueil et l'écolage d'enfants handicapés répertoriées dans l'annuaire de l'Association Vaudoise des Organisations privées pour Personnes en difficulté (AVOP), faîtière réunissant la les institutions sociales du canton de Vaud (cf. www.avop.ch).

5. Critères d'inclusion

Patients mineurs de 3 à 18 ans non révolus, des deux sexes, de toutes origines socio-culturelles, atteints de *troubles neuro-développementaux majeurs* (CIM-10) leur *imposant une intégration dans un cursus pédagogique spécialisé* avec ou sans accueil à long-terme dans un internat scolaire. La politique vaudoise visant à intégrer dans le cursus normal un maximum d'enfants présentant des difficultés, notre critère d'inclusion sélectionnera d'office les cas de troubles développementaux les plus sévères.

6. Critères d'exclusion

Document ou déclaration attestant un refus de participation des parents ou du responsable légal à toute étude observationnelle impliquant la réutilisation de données médicales. Le total de ces cas sera comptabilisé dans la synthèse finale.

7. Données personnelles liées à la santé / matériel biologique pour lesquelles / lequel l'autorisation doit être donnée

Il est prévu de consulter les comptes rendus disponibles de toutes les prises en charge du patient depuis le début de la grossesse ainsi que les données familiales tels qu'ils figurent dans les dossiers médicaux. Ces documents pourront avoir été émis par l'institution même ou par les services médicaux ayant contribué antérieurement ou alternativement au suivi. Ces derniers, contrairement à l'institution, peuvent être localisés hors du canton de Vaud. Cependant, seules des données existantes seront consultées et aucune information nouvelle ni examen additionnel ne seront sollicités.

Les données relevées seront les suivantes :

- **Données démographiques** (année de naissance, sexe, ethnie, pays de naissance, résidence urbaine ou rurale, catégorie socio-professionnelle des parents)
- **Anamnèse personnelle** des enfants inclus (présentation clinique, si disponibles scores fonctionnels cognitifs et moteurs notamment tels que GMFCS / MACS / CFCS / EDACS, diagnostics retenus codés selon CIM10, traitements en cours au moment du recueil de données codés selon ATC)
- **Antécédents familiaux** (diagnostics susceptibles de transmission connus dans la famille, codés selon CIM10)
- **Conditions obstétricales** (âge maternel, gestité, parité, âge gestationnel, poids, taille et périmètre crânien de naissance, score d'APGAR, exposition aux toxiques, diagnostics obstétricaux chez la mère, détail des **traitements reçus** pendant la grossesse)

Le degré d'exhaustivité des informations dans les dossiers consultés sera évalué systématiquement. En particulier, la documentation des facteurs étiologiques majeurs de troubles neurodéveloppementaux (ex. alcool ou médicaments pendant la grossesse) sera rapportée en utilisant une échelle à 5 niveaux :

- Facteur présent et bien documenté (type, doses, dates)
- Facteur probablement présent mais incomplètement documenté (notion invoquée)
- Incertitude quant à la présence ou l'absence du facteur
- Facteur probablement absent mais un doute reste permis (histoire peu évocatrice)
- Facteur documenté comme absent

8. Demande d'autorisation en vertu de l'art. 34 LRH (défaut de consentement)

Il est prévu d'analyser, dans un temps imparti de 6 semaines, au plus 200 dossiers d'enfants souffrant de troubles neuro-développementaux pour obtenir des résultats exploitables et ébaucher d'éventuelles hypothèses, ce nombre étant réaliste quant à la faisabilité de l'enquête et suffisant pour identifier des tendances importantes sur le plan de la santé publique. Il est probable que les dossiers ne seront pas totalement centralisés dans les institutions et imposeront également des contacts avec des hôpitaux et médecins libéraux dans une géographie plus ou moins large.

Cette étude étant réalisée dans le cadre d'un travail de master de médecine, l'obtention de consentements des patients ou de leurs représentants légaux si défaut de discernement, représenterait une charge disproportionnée insoutenable compte-tenu du délai imparti et des moyens à disposition. De plus, la nature de la pathologie évoquée est particulièrement susceptible de raviver inopportunément une situation traumatique endurée par le patient et l'entourage familial.

La pauvreté de la représentation de cette question dans la littérature médicale existante d'une part et les récentes initiatives de santé publique face aux scandales pharmaceutiques d'autre part démontrent l'existence de lacunes que ce travail pourrait contribuer à mettre en lumière et à combler. Aborder ce sujet requiert une analyse des cas connus avec leurs antécédents et ne peut en aucune façon être suppléé par une approche purement théorique. Il est raisonnable d'estimer que ce travail représente un intérêt général supérieur à celui des personnes concernées à décider de la réutilisation de leurs données. En effet, l'intérêt scientifique est justifié par la perspective de pouvoir agir favorablement à long-terme sur l'incidence de tels troubles congénitaux, faciliter les diagnostics et apporter un bénéfice dans l'approche thérapeutique proposée aux personnes souffrant de pathologies similaires.

Après avoir sérieusement considéré le droit des patients, nous concluons qu'une réutilisation sans consentement est la seule solution pour aborder ce problème de santé publique dans le cadre du travail envisagé.

9. Confirmation qu'aucun document n'atteste un refus

La direction du projet atteste qu'aucune donnée personnelle liée à la santé ni aucun matériel biologique ne seront utilisé(e) en cas de refus écrit, ou de refus oral documenté, de la part des personnes concernées.

10. Cercle de personnes habilitées à transmettre le matériel biologique et les données personnelles liées à la santé

Suite à l'aval de la commission d'éthique, un accord sera passé avec les responsables d'institutions (et leur personnel soignant) désireuses de collaborer tout comme avec les médecins externes ayant / ayant eu la charge à un moment donné des patients inclus afin de mettre à disposition de l'étudiante les dossiers respectifs.

11. Responsable de la réception des données / du matériel

Stéphanie Jolibois supervisée par Pr. Thierry Buclin et Dr. Laura Rothuizen

12. Cercle des personnes autorisées à accéder aux données personnelles liées à la santé et / ou au matériel biologique dans le cadre du projet de recherche

Les données seront récoltées *in situ* dans les institutions, hôpitaux et cabinets à partir des dossiers des bénéficiaires par Stéphanie Jolibois, UNIL-FBM, étudiante en master de médecine dans le cadre de son travail de master. Cette investigatrice aura soin de respecter des consignes strictes de discrétion durant sa récolte d'informations.

13. Responsable de la protection des données communiquées

Pr. Thierry Buclin

14. Méthodologie scientifique

Justification du nombre de patients : Des estimations rationnelles a priori nous laissent penser que 10% des dossiers pourraient apporter la piste d'une étiologie pharmacologique aux troubles neuro-développementaux en question. La consultation de 200 dossiers assurerait l'identification d'un échantillon suffisant de cas pour l'élaboration d'hypothèses. Ces pistes seraient à la fois une opportunité remarquable pour l'étudiante en terme d'apprentissage méthodologique et scientifique et pour une meilleure focalisation sur ce problème de santé publique. Une étude de plus grande envergure n'est pas envisageable pour ce type de travail compte-tenu des moyens et du délai à disposition dans le cursus. Selon les résultats de notre exploration, elle serait envisagée ultérieurement, après obtention des ressources nécessaires.

Analyses planifiées : Les données seront analysées dans une perspective essentiellement descriptive. Pour chaque cas, une évaluation de la possibilité d'une étiologie (rôle causal principal) ou d'une contribution médicamenteuse sera évaluée et codée selon une échelle à 5 points (causalité établie / probable / incertaine / peu probable / exclue), selon l'ensemble des informations présentes (ou absentes) du dossier médical. La même échelle d'attribution sera évaluée quant aux autres grandes étiologies des troubles neuro-développementaux (chromosomiques, géniques, toxiques, infectieux pré-nataux, hypoxiques / ischémiques néonataux, traumatiques, infectieux post-nataux, autres facteurs spécifiques).

15. Obligations d'annoncer

Un changement de direction du projet ou des éléments mentionnés dans la décision seront préalablement annoncés à la commission d'éthique compétente. La fin ou l'arrêt du projet de recherche lui sera signalé(e) dans un délai de 90 jours.

Conformément à la législation en vigueur (LPT art. 59), les investigateurs déclareront au centre régional de pharmacovigilance les effets indésirables graves ou jusque-là inconnus rencontrés dans le cadre de cette étude. Les informations recueillies pour l'étude rendent possibles de telles déclarations sans procédure supplémentaire.

16. Protection des données : codage et conservation

A chaque patient sera attribué un numéro neutre incrémental. Ce dernier sera relié dans un document au nom/prénom, institution et date de naissance du patient. Ce code sera conservé à l'écart des données issues des consultations des dossiers, dans un document séparé et tenu confidentiel.

17. Procédure concernant les données non codées

M^{me} Stéphanie Jolibois, étudiante en médecine, se chargera dans le cadre de son travail de master de relever les données du dossier présélectionnées pour son travail dans des tables Access en les codant au moyen d'un numéro neutre incrémental spécifique à l'étude. Aucune donnée non codée ne sera saisie informatiquement et seront notamment exclus le nom, l'adresse, la date de naissance et les numéros d'identification caractéristiques de patients propres aux institutions ou généraux (AVS).

Ces informations saisies même combinées ne permettront pas de rétablir l'identité de la personne sans efforts disproportionnés. Les résultats du travail ne seront publiés que sous forme de regroupement de cas, sans possibilité d'identifier les patients individuels. Une attention particulière sera accordée aux maladies rares, dont on veillera qu'elles ne puissent pas permettre la reconstitution d'un cas à partir des résultats publiés.

18. Indications sur la conservation

Nous introduirons les données dans des tables Access protégées par mot de passe et ferons régulièrement des copies datées également protégées par mot de passe. Nous pourrions ainsi

retracer les modifications effectuées. Des impressions papier seront conservées sous clé dans un tiroir. Seule l'équipe de recherche y aura accès.

Toutes les données permettant une identification (nom, adresse, date de naissance, numéro de patient, etc.) reliées au code seront conservées séparément des données de l'étude proprement dite.

19. Durée de conservation

Une fois l'étude terminée, les données seront conservées pendant 10 ans minimum mais définitivement anonymisées, ce qui signifie que le code sera détruit.

La mise à disposition de nos données sous forme anonyme pour des recherches complémentaires effectuées par d'autres chercheurs (ex. méta-analyse sur données individuelles) est envisageable sur demande motivée, après avoir vérifié l'utilisation visée de ces données.

20. Exigences éthiques et réglementaires

Ce projet répond aux exigences réglementaires de la LRH et de l'ORH. Avant la réalisation, il aura obtenu l'approbation de la commission d'éthique compétente.

21. Financement / publication / Déclaration d'intérêt

Nous ne déclarons aucun conflit d'intérêt. Il est envisagé une publication en parallèle ou en lieu et place de la rédaction du travail de Master si les avancées le permettent et conformément au règlement de la faculté de biologie et de médecine.

22. Bibliographie

1. University of Oslo, dept of pharmacy, ERC start grant. "Drugs in pregnancy": effect of medication use in pregnancy on infant neurodevelopment. 2015-2020. [1]
2. ANSM. Antiépileptiques au cours de la grossesse: état actuel des connaissances sur les risques de malformations et de troubles neurodéveloppementaux. 24 Avril 2019. [2]
3. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Les médicaments dangereux pendant la grossesse [Internet]. [Consulté le 13 mars 2019]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/>
4. Maury Pasquier Liliane. Postulat. Conseil des Etats. 13 juin 2018.
5. Lydia J. Ansen-Wilson. Gene-environment interactions in cortical interneuron development and dysfunction: A review of preclinical studies. *NeuroToxicology*. 58(Janvier 2017):120-9.
6. Homberg Judith R. and al. Genetic and environmental modulation of neurodevelopmental disorders: Translational insights from labs to beds. *BrainResearchBulletin*. 2016;125:79-91.
7. Alwan Sura, Chambers Chirstina D. Identifying Human Teratogens: An Update. *J Pediatr Genet*. Juin 2015; 39-41.
8. Csajka C, Jaquet A, Winterfeld U, Meyer Y, Einarson A, Panchaud A. Risk perception by healthcare professionals related to drug use during pregnancy : A Swiss survey. *Swiss Med Wkly*. 144:w13936 2014.
9. Lupattelli A, Spigset O, Twigg M, Zagorodnikova K, Mardby A, Moretti M. Medication use in pregnancy : A cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open*. e004365 2014.
10. Rodriguez A. Causes, complications and consequences of neurodevelopmental disorders. *American Academy of Developmental Medicine and Dentistry*. Août 2007.



Plan de recherche conforme à l'ORH :
Réutilisation de données personnelles liées à la santé à des fins de recherche en cas de défaut de consentement ou d'information au sens de l'art. 34 LRH

Titre du projet de recherche :

Quelle part possible pour des étiologies médicamenteuses dans les troubles neurodéveloppementaux sévères ?
(Travail de master FBM-UNIL, 06.2019-06.2021)

Nom et adresse de la direction du projet

Pr. Thierry Buclin, médecin-chef,
Dr. Laura Rothuizen, médecin hospitalier
Service de pharmacologie clinique du CHUV, FBM-UNIL
Rue du Bugnon 17, CH-1011 Lausanne, +41213144261

Réalisatrice du projet

Mme Stéphanie Jolibois, étudiante en master de médecine,
FBM-UNIL
CH-1011 Lausanne

Expert du projet et du travail de master

Dr. MER Sébastien Lebon
Consultation de neurologie pédiatrique
Service de pédiatrie
Bugnon 46, Bâtiment hospitalier BH10-922
CH-1011 Lausanne, +41213144261

Confirmation de la direction du projet

Par notre signature, nous attestons que toutes les indications figurant dans le présent plan de recherche sont exactes et nous engageons à nous conformer à ces indications ainsi qu'à la législation nationale relative notamment à la protection des données.

La direction du projet : Pr. Thierry Buclin, Dr. Laura Rothuizen

Lausanne, 17/10/2019

Lieu, date


Signature

Lausanne, 17/10/2019

Lieu, date


Signature

La réalisatrice du projet : Mme Stéphanie Jolibois

Lausanne, 17/10/2019

Lieu, date


Signature



Abréviations

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATC	Anatomique Thérapeutique Chimique (système de classification pharmacologique des principes actifs)
AVS	Assurance Vieillesse et Survivants
CIM	Classification Internationale des maladies
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CFCS	Communication Function Classification System
EDACS	Eating and Drinking Ability Classification System
ERC	European Research Council
FBM	Faculté de Biologie et de Médecine
GMFCS	Gross Motor Function Classification System
LPT _h	Loi sur les produits thérapeutiques
LRH	Loi relative à la Recherche sur l'être Humain
MACS	Manual Ability Classification System
ORH	Ordonnance relative à la Recherche sur l'être Humain
UNIL	UNiversité de Lausanne

1. Contexte

Le coût humain, sociétal et économique du handicap mental est considérable, alors même que ce groupe de pathologies reçoit relativement peu d'attention en termes de santé publique, de recherche et de prévention.

La part des troubles neuro-développementaux congénitaux imputable à des traitements médicamenteux prescrits durant la grossesse reste une question peu développée dans la littérature médicale. Les publications existantes évaluent souvent la tératogénicité potentielle d'une substance spécifique, sans approche épidémiologique prenant pour point de départ les étiologies chez les personnes atteintes de tels troubles.

Par ailleurs, en parallèle d'un intérêt humain et scientifique évident (en est témoin le récent projet ERC de l'université d'Oslo « drugs in pregnancy » [1]), on note une volonté politique croissante d'approfondir ce sujet, notamment avec l'adoption en juin 2018 par le Conseil des Etats du postulat visant à établir un rapport sur les victimes des effets tératogènes de l'acide valproïque en Suisse. Les effets redoutables de ce dernier instiguent à évaluer la tératogénicité neurocomportementale potentielle d'autres substances. En France, l'ANSM vient de rendre public un rapport détaillant les risques de malformations et de troubles neuro-développementaux lors d'exposition pendant la grossesse pour l'ensemble des antiépileptiques [2].

Des recherches de grande ampleur restent certainement nécessaires pour répondre à ce type de question. De manière préliminaire, nous aimerions évaluer dans le cadre de cette étude exploratoire si les éléments qui permettraient de telles recherches sont disponibles dans la documentation médicale des enfants pris en charge pour des troubles neurodéveloppementaux, et s'il y aurait des indices suggérant qu'une étiologie médicamenteuse pourrait avoir un rôle dans une fraction de ces cas, débouchant sur des perspectives de prévention.

2. Objectif

L'analyse de données issues de dossiers médicaux d'enfants et d'adolescents atteints de troubles neuro-développementaux majeurs vise à dresser un panorama décrivant les différentes étiologies confirmées (anomalies chromosomiques, maladies géniques, infections fœtales ou post-natales, accidents péri-nataux). En particulier lorsque l'origine du trouble reste incertaine, des recherches complémentaires viseront à établir l'existence de possibles associations médicamenteuses (expositions in utéro). Il sera intéressant de voir si cette étude est capable de retrouver l'association connue avec l'acide valproïque. Il est en outre vraisemblable d'envisager l'identification dans le cadre de ce travail de nouveaux cas liés notamment aux antiépileptiques et donc de soutenir les efforts cités ci-dessus.

Un objectif secondaire est de répertorier les investigations réalisées chez ces patients vulnérables, d'origines sociales très hétérogènes, afin de déterminer l'origine des troubles (tests génétiques, imagerie, etc.).

3. Conception et éléments étudiés

Nous travaillerons en collaboration avec quelques institutions d'enseignement spécialisé vaudoises (2 à 4) qui auront autorisé un accès aux dossiers de leurs bénéficiaires (nous visons à examiner un échantillon d'environ 200 dossiers). Nous consulterons en premier lieu sur site les documents principaux contenus dans ces dossiers. Dans le cas où un complément d'informations s'avère nécessaire, nous nous adresserons aux éventuels médecins/pédiatres externes (services hospitaliers ou libéraux) qui ont également pris en charge le patient.

Il conviendra tout d'abord de répertorier les cas avec diagnostics établis puis dans la négative poursuivre avec une étude plus approfondie du dossier (antécédents familiaux et personnels depuis la grossesse, anamnèse maternelle dont existence/absence d'un traitement donné pendant la grossesse ou d'autres consommations de toxiques dont alcool) afin de déceler une éventuelle exposition médicamenteuse problématique. Les défauts d'informations seront systématiquement relevés.

4. Origine des données

Dossiers des patients pédiatriques atteints de troubles neuro-développementaux congénitaux bénéficiant actuellement d'un accueil et d'une prise en charge pédagogique spécialisés dans des institutions du canton de Vaud. Le recrutement aura lieu dans les institutions assurant l'accueil et l'écolage d'enfants handicapés répertoriées dans l'annuaire de l'Association Vaudoise des Organisations privées pour Personnes en difficulté (AVOP), faîtière réunissant les institutions sociales du canton de Vaud (cf. www.avop.ch). Le périmètre des données d'étude se limite aux données médicales déjà présentes dans les dossiers du réseau de soin prenant en charge cette population. Aucune nouvelle information ne sera acquise dans le cadre de l'étude (tests de laboratoire, démarche diagnostique).

5. Critères d'inclusion

Patients mineurs de 3 à 18 ans non révolus, des deux sexes, de toutes origines socio-culturelles, atteints de *troubles neuro-développementaux majeurs* (CIM-10) leur *imposant une intégration dans un cursus pédagogique spécialisé* avec ou sans accueil à long-terme dans un internat scolaire. La politique vaudoise visant à intégrer dans le cursus normal un maximum d'enfants présentant des difficultés, notre critère d'inclusion sélectionnera d'office les cas de troubles développementaux les plus sévères.

6. Critères d'exclusion

Document ou déclaration attestant un refus de participation des parents ou du responsable légal à toute étude observationnelle impliquant la réutilisation de données médicales. Le total de ces cas sera comptabilisé dans la synthèse finale.

7. Données personnelles liées à la santé pour lesquelles l'autorisation doit être donnée

Il est prévu de consulter les comptes rendus disponibles de toutes les prises en charge du patient depuis le début de la grossesse ainsi que les données familiales tels qu'ils figurent dans les dossiers médicaux. Ces documents pourront avoir été émis par l'institution même ou par les services médicaux ayant contribué antérieurement ou alternativement au suivi. Ces derniers, contrairement à l'institution, peuvent être localisés hors du canton de Vaud. Cependant, seules des données existantes seront consultées et aucune information nouvelle ni examen additionnel ne seront sollicités.

Les données relevées seront les suivantes :

- **Données démographiques** (année de naissance, sexe, ethnie, pays de naissance, résidence urbaine ou rurale, catégorie socio-professionnelle des parents)
- **Anamnèse personnelle** des enfants inclus (présentation clinique, si disponibles scores fonctionnels cognitifs et moteurs notamment tels que GMFCS / MACS / CFCS / EDACS, diagnostics retenus codés selon CIM10, traitements en cours au moment du recueil de données codés selon ATC)
- **Antécédents familiaux** (diagnostics susceptibles de transmission connus dans la famille, codés selon CIM10)
- **Conditions obstétricales** : âge maternel, gestité, parité, diagnostics obstétricaux, détail des **traitements reçus** pendant la grossesse, exposition éventuelle à des toxiques ; et concernant l'enfant : âge gestationnel à la naissance, poids, taille et périmètre crânien de naissance, score d'évaluation clinique de la vitalité du nouveau-né (score d'APGAR).

Le degré d'exhaustivité des informations dans les dossiers consultés sera évalué systématiquement. En particulier, la documentation des facteurs étiologiques majeurs de troubles neurodéveloppementaux (ex. alcool ou médicaments pendant la grossesse) sera rapportée en utilisant une échelle à 5 niveaux :

- Facteur présent et bien documenté (type, doses, dates)
- Facteur probablement présent mais incomplètement documenté (notion invoquée)
- Incertitude quant à la présence ou l'absence du facteur
- Facteur probablement absent mais un doute reste permis (histoire peu évocatrice)
- Facteur documenté comme absent

8. Demande d'autorisation en vertu de l'art. 34 LRH (défaut de consentement)

Il est prévu d'analyser, dans un temps imparti de 6 semaines, au plus 200 dossiers d'enfants souffrant de troubles neuro-développementaux pour obtenir des résultats exploitables et ébaucher d'éventuelles hypothèses, ce nombre étant réaliste quant à la faisabilité de l'enquête et suffisant pour identifier des tendances importantes sur le plan de la santé publique. Il est probable que les dossiers ne seront pas totalement centralisés dans les institutions et imposeront également des contacts avec des hôpitaux et médecins libéraux dans une géographie plus ou moins large.

Ce recensement des causes des troubles neuro-développementaux n'implique pas d'intervention directe auprès de la population étudiée, et cherche à interférer le moins possible avec les activités des intervenants de la santé et éducateurs en charge (seule demande d'accès aux dossiers). La récolte des données sera réalisée dans un lieu discret et dans le respect des clauses de confidentialité. Elle s'inscrit ainsi favorablement dans le cadre d'un travail de Master.

Cette manière de procéder doit être privilégiée dans la mesure où un contact avec les enfants/adolescents ou leurs parents en vue de l'obtention d'un consentement pourrait susciter des reproches (de la part de l'enfant) ou éveiller un sentiment de culpabilité (des parents) d'être peut-être responsable, par la prise d'un médicament, des troubles chez l'enfant. Ces doutes, dont il est attendu qu'ils soient dans une majorité des cas injustifiés, pourront néanmoins rester ancrés et alourdir à une situation déjà dramatique. Nous opposons à la détresse que pourrait engendrer une demande de consentement le fait que ce travail exploratoire, de dimension modeste, offre l'assurance que les résultats ne pourront pas être individuellement reconnaissables et par là prétexter les enfants ou leurs parents. Le chapitre 17 de ce plan détaille le traitement des données, prévu sous la seule forme de regroupements statistiques, avec une attention spécifique accordée au fait que l'on ne puisse reconstituer un cas particulier à partir des résultats présentés ou éventuellement publiés.

Or la pauvreté de la représentation de cette question dans la littérature médicale existante d'une part et les récentes initiatives de santé publique face aux scandales pharmaceutiques d'autre part démontrent l'existence de lacunes que ce travail pourrait contribuer à mettre en lumière et à combler. Aborder ce sujet requiert une analyse des cas connus avec leurs antécédents et ne peut en aucune façon être suppléé par une approche purement théorique.

L'intérêt scientifique de ce travail est justifié par :

- L'obtention de données dans un domaine essentiellement inexploré ;
- La reconnaissance générale de l'intérêt à approfondir ces questions sensibles ;
- La perspective de pouvoir appuyer la faisabilité de travaux de plus grande envergure sur les résultats de ce travail. Une connaissance de la qualité des données existantes devrait notamment permettre de construire et de cibler de nouveaux projets, qui pourraient ambitionner d'agir favorablement à long-terme sur l'incidence de tels troubles congénitaux et

faciliter leur détection, et apporter un bénéfice dans l'approche thérapeutique proposée aux personnes souffrant de pathologies similaires.

Au vu de l'ensemble de ces points, et en particulier de la détresse que pourrait susciter une demande de consentement, il est raisonnable d'estimer que ce travail représente un intérêt général supérieur à celui des personnes concernées à décider de l'utilisation de leurs données.

9. Confirmation qu'aucun document n'atteste un refus

La direction du projet atteste qu'aucune donnée personnelle liée à la santé ne sera utilisée en cas de refus écrit, ou de refus oral documenté, de la part des personnes concernées.

10. Cercle de personnes habilitées à transmettre les données personnelles liées à la santé

Suite à l'aval de la commission d'éthique, un accord sera passé avec les responsables d'institutions (et leur personnel soignant) désireuses de collaborer tout comme avec les médecins externes ayant / ayant eu la charge à un moment donné des patients inclus afin de mettre à disposition de l'étudiante les dossiers respectifs.

11. Responsable de la réception des données

Stéphanie Jolibois supervisée par Pr. Thierry Buclin et Dr. Laura Rothuizen

12. Cercle des personnes autorisées à accéder aux données personnelles liées à la santé dans le cadre du projet de recherche

Les données seront récoltées *in situ* dans les institutions, hôpitaux et cabinets à partir des dossiers des bénéficiaires par Stéphanie Jolibois, UNIL-FBM, étudiante en master de médecine dans le cadre de son travail de master. Cette investigatrice aura soin de respecter des consignes strictes de discrétion durant sa récolte d'informations.

13. Responsable de la protection des données communiquées

Pr. Thierry Buclin

14. Méthodologie scientifique

Justification du nombre de patients : Des estimations rationnelles a priori nous laissent penser que 10% des dossiers pourraient apporter la piste d'une étiologie pharmacologique aux troubles neuro-développementaux en question. La consultation de 200 dossiers assurerait l'identification d'un échantillon suffisant de cas pour l'élaboration d'hypothèses. Ces pistes seraient à la fois une opportunité remarquable pour l'étudiante en terme d'apprentissage méthodologique et scientifique et pour une meilleure focalisation sur ce problème de santé publique. Une étude de plus grande envergure n'est pas envisageable pour ce type de travail compte-tenu des moyens et du délai à disposition dans le cursus. Selon les résultats de notre exploration, elle serait envisagée ultérieurement, après obtention des ressources nécessaires.

Analyses planifiées : Les données seront analysées dans une perspective essentiellement descriptive. Pour chaque cas, une évaluation de la possibilité d'une étiologie (rôle causal principal) ou d'une contribution médicamenteuse sera évaluée et codée selon une échelle à 5 points (causalité établie / probable / incertaine / peu probable / exclue), selon l'ensemble des informations présentes (ou absentes) du dossier médical. La même échelle d'attribution sera évaluée quant aux autres grandes étiologies des troubles neuro-développementaux (chromosomiques, géniques, toxiques, infectieux pré-nataux, hypoxiques / ischémiques néonataux, traumatiques, infectieux post-nataux, autres facteurs spécifiques).

15. Obligations d'annoncer

Un changement de direction du projet ou des éléments mentionnés dans la décision seront préalablement annoncés à la commission d'éthique compétente. La fin ou l'arrêt du projet de recherche lui sera signalé(e) dans un délai de 90 jours.

Conformément à la législation en vigueur (LPT art. 59), les investigateurs déclareront au centre régional de pharmacovigilance les effets indésirables graves ou jusque-là inconnus rencontrés dans le cadre de cette étude. Les informations recueillies pour l'étude rendent possibles de telles déclarations sans procédure supplémentaire.

16. Protection des données : codage et conservation

A chaque patient sera attribué un numéro neutre incrémental. Ce dernier sera relié dans un document au nom/prénom, institution et date de naissance du patient. Ce code sera conservé à l'écart des données issues des consultations des dossiers, dans un document séparé et tenu confidentiel.

17. Procédure concernant les données non codées

M^{me} Stéphanie Jolibois, étudiante en médecine, se chargera dans le cadre de son travail de master de relever les données du dossier présélectionnées pour son travail dans des tables Access en les codant au moyen d'un numéro neutre incrémental spécifique à l'étude. Aucune donnée non codée ne sera saisie informatiquement et seront notamment exclus le nom, l'adresse, la date de naissance et les numéros d'identification caractéristiques de patients propres aux institutions ou généraux (AVS).

Ces informations saisies même combinées ne permettront pas de rétablir l'identité de la personne sans efforts disproportionnés. Les résultats du travail ne seront publiés que sous forme de regroupement de cas, sans possibilité d'identifier les patients individuels. Une attention particulière sera accordée aux maladies rares, dont on veillera qu'elles ne puissent pas permettre la reconstitution d'un cas à partir des résultats publiés.

18. Indications sur la conservation

Nous introduirons les données dans des tables Access protégées par mot de passe et ferons régulièrement des copies datées également protégées par mot de passe. Nous pourrions ainsi retracer les modifications effectuées. Des impressions papier seront conservées sous clé dans un tiroir. Seule l'équipe de recherche y aura accès.

Toutes les données permettant une identification (nom, adresse, date de naissance, numéro de patient, etc.) reliées au code seront conservées séparément des données de l'étude proprement dite.

19. Durée de conservation

Une fois l'étude terminée, les données seront conservées pendant 10 ans minimum mais définitivement anonymisées, ce qui signifie que le code sera détruit.

La mise à disposition de nos données sous forme anonyme pour des recherches complémentaires effectuées par d'autres chercheurs (ex. méta-analyse sur données individuelles) est envisageable sur demande motivée, après avoir vérifié l'utilisation visée de ces données.

20. Exigences éthiques et réglementaires

Ce projet répond aux exigences réglementaires de la LRH et de l'ORH. Avant la réalisation, il aura obtenu l'approbation de la commission d'éthique compétente.

21. Financement / publication / Déclaration d'intérêt

Nous ne déclarons aucun conflit d'intérêt. Il est envisagé une publication en parallèle ou en lieu et place de la rédaction du travail de Master si les avancées le permettent et conformément au règlement de la faculté de biologie et de médecine.

22. Bibliographie

1. University of Oslo, dept of pharmacy, ERC start grant. "Drugs in pregnancy": effect of medication use in pregnancy on infant neurodevelopment. 2015-2020. [1]
2. ANSM. Antiépileptiques au cours de la grossesse: état actuel des connaissances sur les risques de malformations et de troubles neurodéveloppementaux. 24 Avril 2019. [2]
3. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Les médicaments dangereux pendant la grossesse [Internet]. [Consulté le 13 mars 2019]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/>
4. Maury Pasquier Liliane. Postulat. Conseil des Etats. 13 juin 2018.
5. Lydia J.Ansen-Wilson. Gene-environment interactions in cortical interneuron development and dysfunction: A review of preclinical studies. *NeuroToxicology*. 58(Janvier 2017):120-9.
6. Homberg Judith R. and al. Genetic and environmental modulation of neurodevelopmental disorders: Translational insights from labs to beds. *BrainResearchBulletin*. 2016;125:79-91.
7. Alwan Sura, Chambers Christina D. Identifying Human Teratogens: An Update. *J Pediatr Genet*. Juin 2015; 39-41.
8. Csajka C, Jaquet A, Winterfeld U, Meyer Y, Einarson A, Panchaud A. Risk perception by healthcare professionals related to drug use during pregnancy : A Swiss survey. *Swiss Med Wkly*. 144:w13936 2014.
9. Lupattelli A, Spigset O, Twigg M, Zagorodnikova K, Mardby A, Moretti M. Medication use in pregnancy : A cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open*. e004365 2014.
10. Rodriguez A. Causes, complications and consequences of neurodevelopmental disorders. *American Academy of Developmental Medicine and Dentistry*. Août 2007.

Dossier Patient

#patient Année de Naissance Sexe Ethnie Env. urbain

Pays de Naissance CSP Père

Canton CSP Mère Position / Fraterie

Anamnèse **ATCD F** Conditions Obstétricales Conclusions

Anamnèse Personnelle

Présentation Clinique

Cognitif Test Commentaire Note

Mobilité

Scoring

Antécédents personnels

Date	CIM	Code	Test Gen	Phase	Type	Fiabilité	Commentaires
*			<input type="checkbox"/>				

Prise en charge actuelle

Date Consultat	Traitement	Indication	Bilan	Autres	Commentaires
*					

Enr: 1 sur 1 | Aucun filtre | Rechercher

Dossier Patient

#patient Année de Naissance Sexe Ethnie Env. urbain

Pays de Naissance CSP Père

Canton CSP Mère Position / Fraterie

Anamnèse **ATCR F** Conditions Obstétricales Conclusions

Antécédents familiaux

Date	Sujet	Diagnostic	CIM	Code
*				

nr: 1 sur 1 | Aucun filtre | Rechercher

Dossier Patient

#patient Année de Naissance Sexe Ethnie Env. urbain
Pays de Naissance CSP Père
Canton CSP Mère Position / Fraterie

Anamnèse ATCD F Conditions Obstétricales Conclusions

Conditions obstétricales

FIV Gémeaire Age Mère Parité / Gestité / Commentaires
Percentile Poids Percentile taille Périmètre crânien Age Gestationnel APGAR
Peripartum

Maladies

Date Evenement	CIM	Code	Description	Commentaires
*				

Traitements

Indication	Traitement Med	Semaine Déb	Semaine Fin
*		0	0

Toxiques

Type	Dose	Debut	Fin	Fiabilité
*				

1 sur 1 Aucun filtre Rechercher

Dossier Patient

#patient Année de Naissance Sexe Ethnie Env. urbain
Pays de Naissance CSP Père
Canton CSP Mère Position / Fraterie

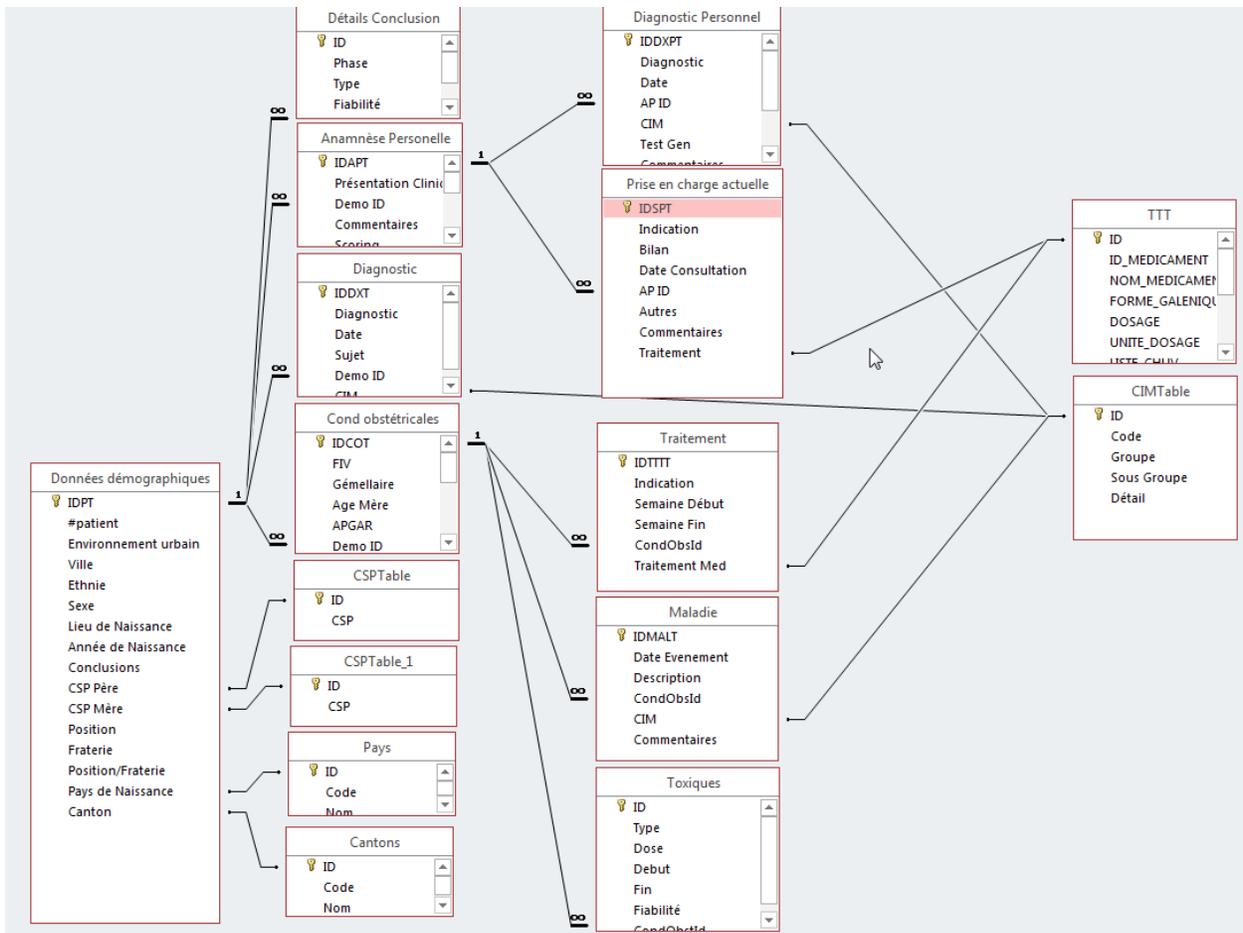
Anamnèse ATCD F Conditions Obstétricales Conclusions

Détails Conclusion

Phase	Type	Fiabilité	Commentaire
*			

Conclusions

1 sur 1 Aucun filtre Rechercher



Accord de collaboration avec les institutions
[Entête institution/correspondant/e]

Pr Thierry Buclin, Dr Laura Rothuizen
Service de Pharmacologie Clinique
Bugnon 17, CHUV
1011 Lausanne

Lausanne, le ...

Cher Professeur, chère Docteure,

Merci de nous avoir contactés concernant le travail de master d'une de vos étudiantes en médecine, qui porte sur le thème de l'évaluation de la part possible d'étiologies médicamenteuses dans les troubles neurodéveloppementaux sévères. Nous avons participé avec grand intérêt à son enquête préliminaire, tant la prise en considération de ces éléments, s'ils sont connus, impacte la qualité et la possibilité de réajustement des programmes d'accompagnement des enfants et adolescents accueillis en milieu institutionnel.

Bien des fois, en effet, nous sommes confrontés à une disparité voire à l'absence de ce type de données, alors que l'accès aux évaluations de nos résidents serait garanti. Des données fiables, compréhensibles et accessibles sur les substances en cause, l'ampleur des impacts indésirables lors des grossesses nous semblent une responsabilité inhérente au suivi médical et une préoccupation de santé publique. Pourtant, selon les situations, le soin donné aux questions sur l'étiologie, le pronostic et l'évolution est néanmoins fort hétérogène.

Bien que ces questions doivent certainement être traitées dans un périmètre plus large et par des études de plus grande envergure qu'un travail de master, ce travail exploratoire nous semble tout à fait justifié et nous rassure s'il est notamment au service d'une identification préalable des lacunes dans les données sources comme risque de moindre qualité non seulement de l'étude mais encore de l'accompagnement des enfants et adolescents en situation de handicap.

C'est dans ce contexte que notre institution serait disposée à participer à ce projet exploratoire aux conditions strictes ci-après, garantes du respect de nos résidents :

- Les informations recueillies et la population ciblée seront exhaustivement définies, telles que dans le protocole soumis à la CER-VD, à savoir que seuls les dossiers médicaux et éducatifs existants seront consultés selon un calendrier préétabli permettant une traçabilité formelle, aucune investigation médicale complémentaire n'étant par ailleurs entreprise (pas d'examen clinique des patients concernés, pas de test génétique ni d'imagerie).

Information destinée aux parents ou responsables légaux des enfants et adolescents pris en charge dans notre institution :

Etude sur les origines possibles des troubles neurodéveloppementaux

Chers parents ou responsables légaux,

Le service de pharmacologie clinique du CHUV, au travers d'un travail de master d'une étudiante en médecine, souhaite investiguer certaines causes possibles des troubles neurodéveloppementaux dans le cadre d'une étude préliminaire incluant les résidents de deux institutions, dont la nôtre. Nous prévoyons d'inclure dans cette étude les données de santé de l'enfant ou l'adolescent que vous nous confiez, si vous n'y voyez pas d'opposition. Voici quelques informations concernant les conditions de cette étude :

1. Population éligible

Cette étude vise à inclure les données de santé de tout enfant ou adolescent âgé entre 3 et 17 ans bénéficiant d'une prise en charge pédagogique spécialisée dans l'une des institutions visées du canton de Vaud.

2. Objectif du travail

Dresser un panorama des différentes causes possibles aux troubles du développement neurocognitif. Ce travail s'intéresse notamment aux expositions médicamenteuses durant la grossesse. Il vise à déterminer si une étude de plus grande ampleur serait souhaitable et faisable.

3. Déroulement du travail

L'investigateur, encadré par le personnel de notre institution, recueillera certaines données du dossier médical de votre enfant que nous possédons, dont : suivis cliniques depuis sa naissance, antécédents familiaux, déroulement de la grossesse et de l'accouchement, résultats d'investigations médicales déjà réalisées (consultation des dossiers correspondants le cas échéant). Notons que l'investigateur ne verra aucun des enfants et adolescents inclus, et qu'aucun examen supplémentaire ne sera pratiqué spécialement pour cette étude.

4. Droit des participants

En tant que parent ou répondant légal, vous pouvez vous opposer à ce que les données concernant votre enfant ou adolescent soient incluses dans cette étude. Votre décision est votre choix exclusif, sans nécessité de justification, et ne peut être soumise à aucune contrainte. La prise en charge ultérieure de votre enfant ou adolescent ne sera pas influencée par votre choix. Vous pouvez revenir sur votre décision à tout moment (vous pourrez alors autoriser ou non l'utilisation des données déjà récoltées mais aucune donnée supplémentaire concernant votre enfant ne sera recueillie).

5. Obligation des participants

L'inclusion des données de votre enfant ou adolescent dans l'étude n'entraîne aucune obligation particulière. .

6. Intérêt pour les participants

L'étude n'apporte aucun intérêt immédiat pour votre enfant ou adolescent, mais pourra essentiellement contribuer à l'acquisition de connaissances générales, à l'instauration de mesures de prévention des troubles neurodéveloppementaux à long terme.

7. Résultats du travail

Une découverte éventuelle directement liée à la situation de votre enfant ou adolescent au cours de ce travail est très improbable, mais vous serait communiquée en principe (sauf si vous ne le désirez pas). L'étude aboutira à une ou plusieurs publications.

8. Confidentialité des données

Les données personnelles et médicales de votre enfant ou adolescent seront récoltées sous forme codée. L'identité de votre enfant sera ainsi remplacée par un code. Ainsi seul l'investigateur et le responsable de ce travail seront en mesure d'établir le lien entre l'identité de votre enfant ou adolescent et ses informations médicales recueillies. Il sera impossible sans ce code de déduire son identité des publications des résultats, ces derniers ne présentant que l'agrégation de multiples dossiers.

9. Dédommagement des participants

La participation à ce travail ne fait l'objet d'aucun dédommagement.

10. Contact

Le pédiatre de notre institution a la responsabilité de vous informer de cette étude et se tient à votre disposition pour toute question actuelle ou future.