

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESE 2022 TOU3 2039

# THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
par

Vincent HEYRAUD

PASSAGE DES MÉDICAMENTS DANS LE SPERME : IMPACT SUR LE  
DÉROULEMENT DE LA GROSSESSE ET LA DESCENDANCE

Date de soutenance

24 juin 2022

Directeur de thèse : Dr Isabelle LACROIX

## JURY

Président : Pr Peggy GANDIA  
1er assesseur : Dr Isabelle LACROIX  
2ème assesseur : Dr Marie-Andrée THOMPSON  
3ème assesseur : Dr Olivier ALBERT



## PERSONNEL ENSEIGNANT

du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé  
au 4 avril 2022

### Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

### Professeurs des Universités

#### Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

#### Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATToux K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie		
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique		
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme LARGEAUD L	Immunologie		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

- Remerciements -

**Dr Isabelle Lacroix, Praticien Hospitalier – CRPV de Toulouse.**

Merci pour ton aide précieuse et ton analyse qui m'ont permis de rendre un travail bien plus qualitatif. On ne peut espérer une meilleure directrice de thèse que toi, une acharnée de travail aux journées bien remplies, mais qui trouve toujours le temps de suivre et de relancer le travail de ses étudiants. Tu as mon plus grand respect et mon admiration pour cela.

**Pr Peggy Gandia, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier.**

Merci d'avoir accepté de présider le jury et de juger ce travail. Je suis honoré d'avoir parmi nous un grand professeur de la faculté, et vous remercie pour votre gentillesse, votre pédagogie et votre bienveillance à l'égard de tous vos étudiants.

**Dr Marie André Thompson, Praticien Hospitalier – CRPV de Montpellier.**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail, en votre qualité d'experte.

**Dr Olivier Albert, Pharmacien d'officine à Port-la-Nouvelle.**

Merci de m'avoir accueilli pendant ce stage de 3<sup>ème</sup> année, puis pendant deux saisons dans l'équipe de la pharmacie. J'ai découvert grâce à toi ce que signifiait être un pharmacien d'officine, de faire de la pharmacie clinique dans l'intérêt du patient et de manière pluriprofessionnelle. Si j'en suis là aujourd'hui, il ne fait aucun doute que c'est grâce aux graines que tu as fait germer chez moi.

**Mélanie Araujo, Statisticienne au CRPV de Toulouse.**

Merci infiniment pour ton aide pour ces deux études, une aide salvatrice grâce à ta relecture de ce rapport et aux modifications qui ont été apportées à la suite.

**L'ensemble du corps professoral de la faculté de pharmacie.**

Merci au corps professoral de m'avoir fait découvrir avec ferveur les passions qui vous animent, de la mycologie à la chimie thérapeutique, ces nombreux et difficiles enseignements qui souvent s'apprennent bien mieux grâce à votre pédagogie. Merci également à Isabelle pour sa bonne humeur, et sans qui mes démarches administratives d'étudiant auraient été plus fastidieuses.

### **Mes parents, Carine et Dominique.**

Merci. D'avoir toujours été là, dans les moments heureux comme dans les moments difficiles. Vous m'avez toujours encouragé à donner le meilleur de moi-même, tant dans le scolaire que dans le sport ou dans mes activités artistiques. Grâce à vous j'ai pu découvrir tellement de belles choses de la vie, même si ce n'était pas toujours gagné au départ, vous avez insisté pour me donner l'envie du curieux, la soif de la connaissance. J'étais un enfant dans la Lune, je suis un adulte sur Mars.

### **Mon frère et ma sœur, Thomas et Sophie.**

Merci pour nos moments privilégiés, de lecture avec Sophie lorsque tu étais plus jeune et annexion de chambre ensuite, d'apéros endiablés avec Thomas quand tu étais plus vieux et cette collocation de courte durée, mais d'une intensité rare ! Restez comme vous êtes, souriants et chaleureux.

### **Mes grands-parents.**

Merci Manou d'être la plus géniale des manou. Je chéris chaque moment passé et à venir, et je pense fort à Roro, notre capitaine bien aimé. Je t'aime fort.

Merci à Papi et Mami dont le souvenir des doux moments passés à Montpellier et Palavas ne s'estompera jamais.

### **Éric et Catherine.**

Merci pour les nombreux moments partagés, dont ce fameux repas au « Léopard » où votre aide et votre soutien m'ont permis de devenir pharmacien aujourd'hui. Ce doctorat, en quelque sorte, je vous le dois.

### **Ma famille.**

Mes cousines Gaëlle et Coralie, merci pour cette douce enfance à Fabrègues, ces apéros au coca après nos représentations costumées, votre enjouement continu toutes ces années et ces repas de famille sur la « table des enfants » (qui demeure encore parfois, à notre plus grand amusement).

Mon oncle Michel, mes cousines Audrey et Alexandra, merci de ces moments de partage et de joie dans le sable à Palavas ou sur un bateau.

Max, Julien, Simon, merci d'avoir partagé autant, de ces soirées où la fête n'en finit plus (sauf coup dur).

### **Ma belle-famille, Patrick, Nadine et Paul.**

Merci de m'avoir accepté comme partie intégrante de votre famille et ce dès les premiers instants, de m'avoir tant offert, de nous avoir tant soutenus et aidés. Vous êtes une belle famille en or massif.

### **Mes amis de la fac.**

Victor et Marc, la plus grande équipe d'idiots que la faculté n'ait jamais connue. Merci pour ces innombrables (et innommables) moments de partage à la saveur particulière. Un covotage aura suffi à nous faire passer notre scolarité ensemble, des cafés/pâtes/Halo en sortant de la fac au club œno ou à la faluche et tant d'autres...

Jérémy, JB, et tous les autres avec qui j'ai eu plaisir à partager ma vie étudiante : Merci d'avoir été là, de m'avoir ouvert vos univers et d'avoir partagé vos délires. Certains resteront gravés dans le marbre.

### **Mes amis d'enfance, des années lycée et au-delà.**

Merci de nous être autant régalez toutes ces années. Si l'on reconnaît la qualité d'une amitié à sa constance, on partage une amitié à 3 étoiles. Si je ne suis pas souvent physiquement avec vous, j'ai toujours autant de plaisir à tous vous retrouver.

### **Mon amour, Noémie.**

Merci d'avoir été un soutien indéfectible, et d'une grande aide dans la rédaction de ma thèse, et de sa présentation. Merci d'être une motivation sans faille, une amie et une amante, que dis-je ? Une moitié ! La plus agréable sans aucun doute. Je t'aime.

# Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS .....	14
INTRODUCTION .....	16
PREMIERE PARTIE : PASSAGE DES MEDICAMENTS DANS LE SPERME .....	18
I . RAPPELS ANATOMOPHYSIOLOGIQUES .....	19
<b>I.1. L'appareil reproducteur masculin</b> .....	19
<i>I.1.1. Physiologie</i> .....	19
<i>I.1.2. Spermatogénèse</i> .....	20
<i>I.1.3. Composition et transport du sperme</i> .....	22
I.2. Physiologie du vagin .....	23
II . PASSAGE DES MEDICAMENTS AU TRAVERS DES BARRIERES PHYSIOLOGIQUES .....	24
II.1. Généralités.....	24
<i>II.1.1. Distribution entre deux compartiments</i> .....	24
<i>II.1.2. Transport passif</i> .....	25
II.1.2.1 Diffusion simple .....	25
II.1.2.2 Diffusion facilitée .....	26
<i>II.1.3. Transport actif</i> .....	27
<b>II.2. Passage des membranes chez l'homme</b> .....	27
<i>II.2.1. Structure de la BHT</i> .....	28
<i>II.2.2. Passage actif des médicaments à travers la BHT</i> .....	29
II.2.2.1 Protéines d'influx.....	29
II.2.2.2 Protéines d'efflux.....	31
<i>II.2.3. Passage par les membranes des glandes annexes</i> .....	32
II.2.3.1 La prostate .....	32
II.2.3.2 Les vésicules séminales.....	32
II.3. Passage des médicaments chez la femme.....	33
<b>II.4. Distribution du principe actif au fœtus</b> .....	34
II.5. Exemples de médicaments passant dans le sperme.....	35
SECONDE PARTIE : DE LA PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS CHEZ <b>L'HOMME À SON IMPACT SUR LA DESCENDANCE : ÉTUDES DESCRIPTIVES DANS VIGIBASE ET L'EGB</b> .....	38
I . EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS SUR LA DESCENDANCE VIA LE SPERME : ETUDE DANS LA BASE DE DONNEES VIGIBASE® .....	39
I.1. Introduction .....	39
I.2. Objectif.....	39
I.3. Méthode .....	40
<i>I.3.1. Source de données</i> .....	40



1.3.2. Période étudiée.....	40
1.3.3. Population étudiée.....	40
1.3.4. Recueil et analyse des données.....	42
I.4. Résultats.....	42
1.4.1. Généralités.....	42
I.4.1.1 Période de notification des effets indésirables .....	42
I.4.1.2 Origine géographique des déclarations d'effets indésirables .....	43
I.4.1.3 Type de déclarant des cas de pharmacovigilance .....	44
1.4.2. Effets indésirables .....	45
I.4.2.1 Effets indésirables chez l'« enfant ».....	46
I.4.2.2 Effets indésirables chez la mère .....	50
I.4.2.3 Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse.....	51
1.4.3. Médicaments .....	52
I.4.3.1 Généralités.....	52
I.4.3.2 Médicaments impliqués dans les effets indésirables chez le fœtus / enfant	52
I.4.3.3 Médicaments impliqués dans les effets indésirables chez la mère .....	56
I.4.3.4 Médicaments impliqués dans les effets indésirables sur le déroulement de	58
la grossesse	
1.4.4. Liens entre médicaments et effets indésirables .....	61
I.4.4.1 Chez l'enfant.....	61
I.4.4.2 Chez la mère .....	63
I.4.4.3 Sur le déroulement de la grossesse.....	65
II. ÉTUDE SEMENMED : PRESCRIPTION DES MEDICAMENTS A RISQUE SUR LA	
DESCENDANCE CHEZ L'HOMME EN AGE DE PROCREER : A PARTIR DES	
DONNEES DE L' <b>EGB</b> .....	67
II.1. Introduction .....	67
II.2. Objectif .....	67
II.3. Méthode .....	68
II.3.1. Source de données.....	68
II.3.2. Période étudiée.....	68
II.3.3. Population étudiée.....	68
II.3.4. Analyse des données .....	68
II.4. Résultats .....	69
II.4.1. Généralités.....	69
II.4.2. Prescription et délivrance de médicaments .....	69
II.4.2.1 Nombre moyen de médicaments.....	69
II.4.2.2 Médicaments par classes ATC (niveaux 1 et 2).....	69
II.4.2.3 Principes actifs les plus prescrits.....	72

II.4.2.4 Prescription de médicaments connus comme tératogènes et/ou retrouvés dans les effets indésirables <i>via</i> le sperme dans VigiBase.....	74
---	----

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION DES RESULTATS .....	76
CONCLUSION.....	87
BIBLIOGRAPHIE .....	89
ANNEXES.....	94

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Impact des caractéristiques physico-chimiques des médicaments sur la diffusion passive, extrait de Evain-Brion et al. (13).....	26
Tableau 2 : Principaux ligands de transporteurs d'influx (d'après Guellec et al. (20) et The transporter book (21)). .....	30
Tableau 3 : Détail des malformations congénitales notifiées. (N=100) .....	47
Tableau 4 : Répartition des médicaments (principes actifs) parmi les 14 groupes anatomiques de la classification ATC. (N=436) .....	52
Tableau 5 : Extrait de l'annexe 4 des principaux médicaments par classe ATC et DCI impliqués chez l'enfant. (N=183) .....	53
Tableau 6 : Palmarès des principes actifs mentionnés pour les effets indésirables chez l' « enfant ». (N=204).....	56
Tableau 7 : Nombre de citations et pourcentages de médicaments mentionnés sur la femme enceinte. (N=126) .....	57
Tableau 8 : Palmarès des principes actifs mentionnés pour les effets indésirables chez la mère. (N=67).....	58
Tableau 9 : Nombre de citations et pourcentages de médicaments suspectés sur le déroulement de la grossesse. (N=218).....	59
Tableau 10 : Palmarès des principes actifs cités dans les effets indésirables sur le déroulement de la grossesse. (N=218) .....	61
Tableau 11 : Palmarès des principes actifs cités dans les malformations congénitales (N=93) ...	62
Tableau 12 : Palmarès des principes actifs notifiés pour les affections psychiatriques chez l'enfant (N=28).....	62
Tableau 13 : Principes actifs cités pour l'hypertension gravidique chez la mère. (N=16) .....	63
Tableau 16 : Principes actifs cités pour les hémorragies chez la mère. (N=8) .....	64
Tableau 14 : Principes actifs cités pour le diabète gestationnel. (N=6).....	64
Tableau 15 : Principes actifs cités pour la pré-éclampsie. (N=5) .....	64
Tableau 17 : Palmarès des principes actifs notifiés pour les fausses couches spontanées. (N=105).....	65
Tableau 18 : Palmarès des principes actifs notifiés pour les nouveaux nés prématurés. (N=39)	66
Tableau 19 : Principes actifs notifiés pour les morts in utero. (N=20) .....	66
Tableau 20 : Prescriptions selon la classification ATC (niveau 1 et 2) entre 2017 et 2020. N=181 261 .....	70
Tableau 21 : Top 50 des principes actifs les plus prescrits de 2017 à 2020, N=181 261.....	73
Tableau 22 : Description des prescriptions de médicaments retrouvés dans les EIs chez la descendance via le sperme ou grands tératogènes connus entre 2017 et 2020 (N=181 261).	75

## Table des illustrations

Figure 1 : Appareil génital masculin, vue de face.....	19
Figure 2 : Schéma en coupe d'un tubule séminifère.....	21
Figure 3 : Schéma du transport du sperme et des différentes fractions le contenant. ....	22
Figure 4 : Schéma des relations entre transporteurs de médicaments et structures cellulaires de l'épithélium testiculaire et de la BHT (BTB) (14).....	29
Figure 5 : Recherche dans VigiBase® et classement des effets indésirables. ....	41
Figure 6 : Nombre de déclarations par années (N=533).....	43
Figure 7 : Nombre de déclarations par continent (N=533).....	43
Figure 8 : Nombre de déclarations par pays (N=533).....	44
Figure 9 : Catégorie de déclarants (N=533).....	44
Figure 10 : Type de déclarant (N=552).....	45
Figure 11 : Recherche dans VigiBase® et classement des effets indésirables, avec le nombre mentionné. ....	45
Figure 12 : Répartition des effets indésirables retenus en trois catégories. (N=510).....	46
Figure 13 : Catégories d'effets indésirables (SOC) chez le fœtus/enfant les plus couramment cités (n=279).....	46
Figure 14 : Types de malformations (HLGT) notifiées. (N=100).....	47
Figure 15 : Catégories d'effets indésirables (SOC) chez la mère les plus couramment cités (n=51).....	50
Figure 16 : Catégorie d'effet indésirable (SOC) sur le déroulement de la grossesse (n=180).....	51
Figure 17 : Classes (ATC) de médicaments retrouvés dans les effets indésirables chez l'enfant. (N=204).....	53
Figure 18 : Classes (ATC) de médicaments retrouvés chez la mère. (N=67).....	56
Figure 19 : Grandes classes (ATC) de médicaments retrouvés pour le déroulement de la grossesse. (N=218).....	59
Figure 20 : Prescriptions selon la classification ATC (niveau 1) entre 2017 et 2020. N=181 261.....	70

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ATC : Classification anatomique, thérapeutique et chimique.  
BHT : Barrière hémato-testiculaire  
C1G : Céphalosporine de première génération  
C3G : Céphalosporine de troisième génération  
CRAT : Centre de référence sur les agents tératogènes  
DCI : Dénomination commune internationale  
EGB : Echantillon généraliste des bénéficiaires de l'assurance maladie  
FCS : Fausses couches spontanées  
FSH : Hormone de stimulation hypophysaire  
HLGT : Groupe de termes de haut niveau  
HLT : Termes de haut niveau  
IM : Intramusculaire  
INTI : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse  
ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine  
LH : Hormone lutéinisante  
LLT : Terme de plus bas niveau  
PO : Per os  
PT : Terme préférentiel  
RA : Régime agricole de la sécurité sociale  
RG : Régime général de la sécurité sociale  
RSI/IND : Régime social des indépendants  
SLM : Section locale mutualiste  
SOC : System Organ Class (discipline médicale)  
TSA : Troubles du spectre autistique

# **INTRODUCTION**

Les effets délétères sur la descendance de certains médicaments utilisés chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte sont mieux connus de nos jours. Qu'en est-il lorsque c'est l'homme qui est en contact avec ces médicaments ?

Certains médicaments vont pouvoir affecter la qualité des spermatozoïdes, en induisant des modifications en amont de la procréation, sur la spermatogénèse. Ils peuvent, par exemple, être responsables d'anomalies chromosomiques ou génétiques des spermatozoïdes. D'autres pourraient passer dans le liquide séminal et induire, *via* le sperme, une toxicité directe materno-fœtale avec de potentiels effets tératogènes, locaux maternels ou systémiques.

Le passage de médicaments dans le sperme, au travers des membranes physiologiques, dépend de différents paramètres tels que le caractère lipophile et le degré d'ionisation du médicament, de la présence de transporteurs pour le passage des membranes physiologiques... L'impact de ce passage dans le liquide séminal en périconception et lors de rapports non protégés au cours de la grossesse est peu documenté. On connaît de nombreux principes actifs tératogènes ou fœtotoxiques, comme l'acide valproïque, les rétinoïdes, ou les anticancéreux dont le passage dans le sperme et les effets *via* le sperme est peu documenté.

Le but de cette thèse était donc de faire le point, à partir des données de la littérature et de pharmacovigilance, sur les potentiels effets délétères sur la descendance de la médication des hommes, *via* le sperme.

Dans une première partie, nous avons fait un rappel physiologique et pharmacocinétique pour décrire le mécanisme de passage des médicaments dans le sperme, ainsi qu'une description des quelques études publiées s'étant intéressées au passage de certains médicaments dans le liquide séminal.

Dans une seconde partie, nous présentons une première étude descriptive des effets indésirables, *via* le sperme, notifiés et enregistrés dans la base de données mondiale de pharmacovigilance Vigibase®. Dans un second temps, nous avons conduit une étude sur la prescription et délivrance, aux hommes, des médicaments les plus impliqués dans les effets indésirables *via* le sperme enregistrés dans Vigibase (d'après notre première étude) ainsi que des médicaments connus comme grand tératogènes, dans l'EGB, base de données nationale de l'assurance maladie.



**PREMIERE PARTIE :**  
**PASSAGE DES MEDICAMENTS DANS LE**  
**SPERME**

# I. Rappels anatomophysiologiques

Pour évoquer le passage des médicaments dans le sperme puis via le sperme chez la femme, quelques rappels anatomophysiologiques sont nécessaires.

## I.1. L'appareil reproducteur masculin

De la spermatogénèse à la fécondation de l'ovule, la fabrication du sperme et son transport nécessitent plusieurs étapes. Dans l'appareil reproducteur masculin, les gamétocytes doivent passer par une maturation structurelle et fonctionnelle. Dans l'appareil reproducteur féminin, le trajet des spermatozoïdes est sujet à de nombreuses variations physico-chimiques qui représentent autant d'obstacles à la fécondation de l'ovocyte.

### I.1.1. Physiologie

L'appareil génital masculin (Figure 1) est formé par un ensemble d'organes permettant la reproduction et les fonctions sexuelles et hormonales.

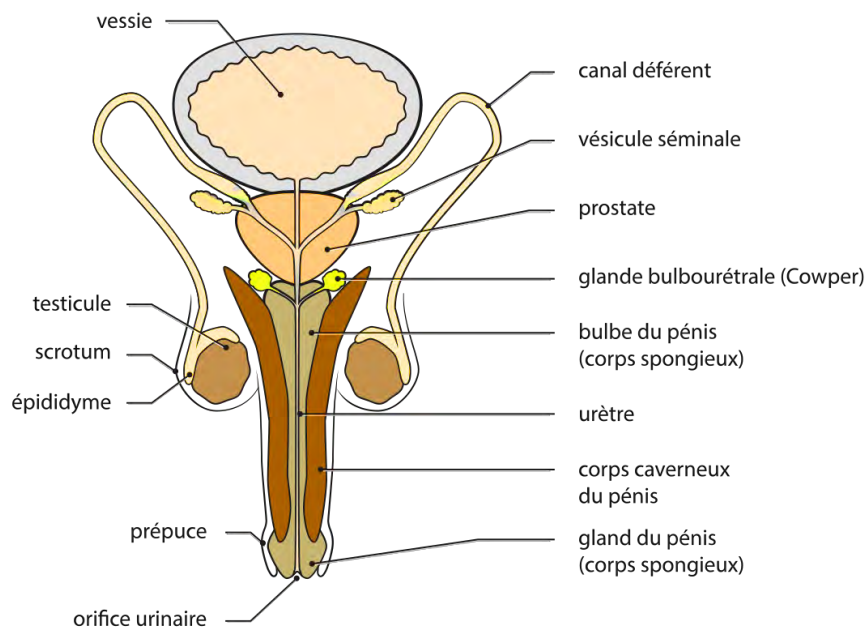


Figure 1 : Appareil génital masculin, vue de face.

**Les testicules** sont de forme ovoïde et de taille variable (entre 4 et 7cm). Ils sont logés dans une poche appelée scrotum. Ils permettent la spermatogénèse (fonction exocrine) et la sécrétion de testostérone (fonction endocrine) sous influence de l'axe hypothalamo-hypophysaire et la sécrétion de FSH et de LH.

**L'épididyme** coiffe le testicule sur son bord latéral postérieur et est uni au testicule en haut. C'est un canal enroulé d'environ 5 cm de long, et jusqu'à 6 m déroulé. Il permet le recueil des spermatozoïdes et leur maturation fonctionnelle post-testiculaire avec l'acquisition de la motilité et du pouvoir fécondant.

**Les canaux déférents** permettent le lien entre l'épididyme et les ampoules (dilatation terminale) où sont accumulés les spermatozoïdes, puis sont rejoints par le canal excréteur des vésicules séminales, dans la partie postérieure de la prostate. Ils font partie du cordon spermatique avec d'autres structures musculaires, nerveuses et vasculaires.

**Les vésicules séminales** aboutissent dans la partie terminale des canaux déférents pour former ensuite l'urètre. Elles produisent la plus grande partie de la fraction spermatique.

**La prostate** est située sous la vessie, et participe à la formation du plasma séminal. Les canaux excréteurs de la prostate aboutissent au collicule séminal, lieu de réunion des canaux éjaculateurs en un seul urètre.

**L'urètre** est le conduit qui fait suite à la vessie et qui est rejoint par les deux uretères. Il a un rôle mictionnel (transport de l'urine) et reproducteur (éjaculation du sperme).

### 1.1.2. Spermatogénèse

D'une durée de 72 jours chez l'homme, la spermatogénèse permet la fabrication de spermatozoïdes à partir de spermatogonies immatures, en passant par des stades de mitoses (spermatogonies) et de méioses cellulaires (spermatocytes) (1).

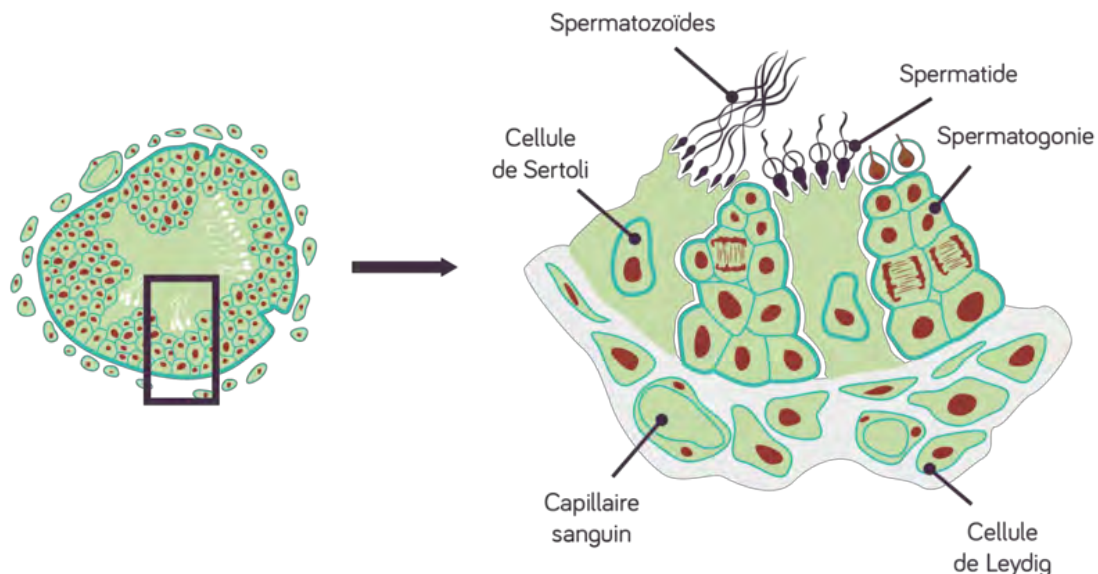


Figure 2 : Schéma en coupe d'un tubule séminifère

La spermatogénèse se déroule en 3 étapes : une phase de multiplication, une phase de maturation et une phase de différenciation (2).

**La phase de multiplication** concerne les spermatogonies, au niveau du compartiment basal (Figure 2). Dans un premier temps, la spermatogonie Ap va se diviser en une nouvelle spermatogonie Ap (permettant le maintien du pool de cellules souches) et une spermatogonie Ad. Cette dernière se divisera pour produire deux spermatogonies B, qui à leur tour donneront deux spermatocytes primaires chacun.

**La phase de maturation** concerne les spermatocytes, primaires et secondaires. C'est la phase de méiose et de maturation nucléaire et cytoplasmique. La première division de la méiose, réductionnelle, à partir des spermatocytes primaires, donne 2 spermatocytes secondaires. Le passage du spermatocyte primaire du compartiment basal au compartiment adluminal, sans « rupture » de la barrière hématotesticulaire (BHT), est possible par l'établissement de nouveaux complexes de jonction d'une part, et la disparition (recyclage) des jonctions préexistantes d'autre part. Les spermatocytes secondaires ainsi formés vont entrer en phase de division méiotique équationnelle pour donner 2 spermatides.

**La phase de différenciation** comporte une série de modifications morphologiques des spermatides. C'est la spermiogénèse, qui conduit à la formation des spermatozoïdes (16 formés à partir d'une seule spermatogonie A). Ces derniers baignent dans le fluide testiculaire, liquide riche en androgènes (testostérone, plus de 20 fois la concentration plasmatique) (3).

### I.1.3. Composition et transport du sperme

Les spermatozoïdes matures et fonctionnels sont transportés dans les canaux spermatiques auxquels sont ajoutés dans un ordre chronologique défini et indépendant du trajet spermatique (Figure 3) (4):

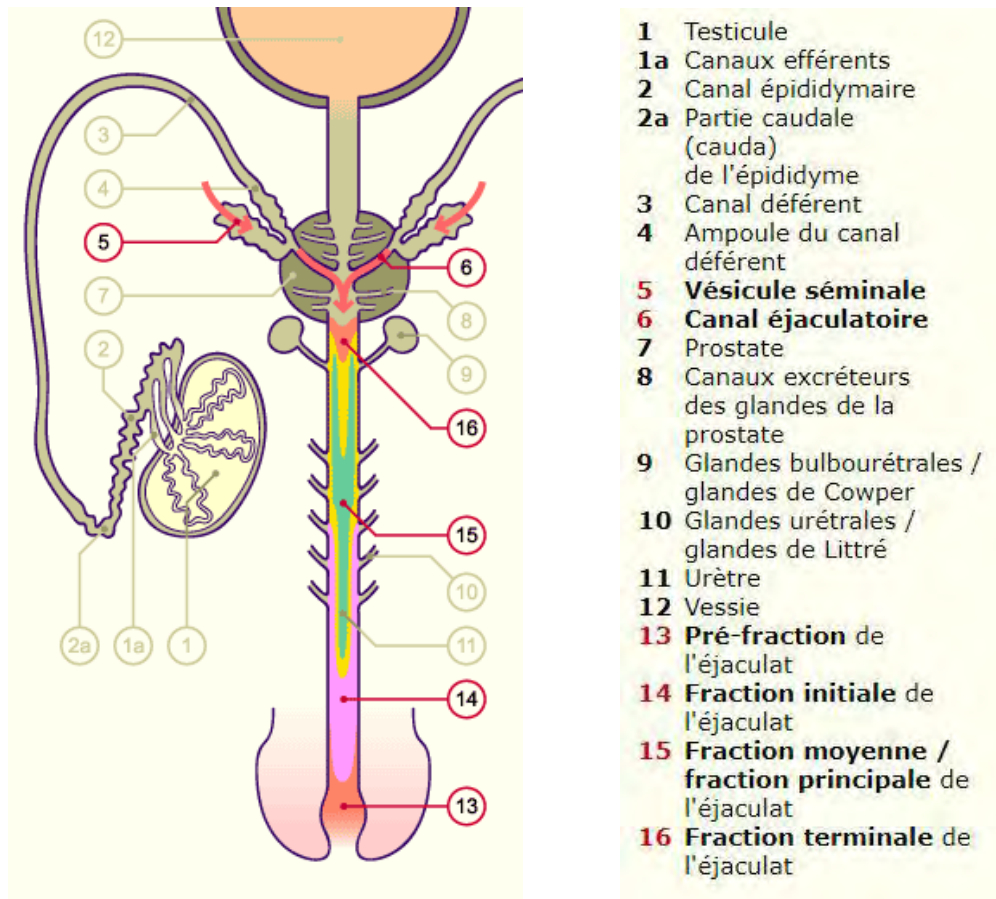


Figure 3 : Schéma du transport du sperme et des différentes fractions le contenant.

- **La fraction préliminaire** (« pré-fraction »), ou liquide pré-éjaculatoire par les glandes bulbo-urétrales et urétrales, au niveau du corps caverneux, qui lubrifie le conduit par une sécrétion alcaline.

- **La fraction initiale** par la prostate, qui sécrète une enzyme activatrice des spermatozoïdes, la phosphatase acide ; de l'acide citrique et du zinc, favorisant le milieu, et constituant 25 à 30% du liquide séminal total (5,6) et l'antigène de prostate spécifique qui fluidifie le sperme après éjaculation.

- **La fraction moyenne**, ou principale, constituée du mélange des spermatozoïdes et des sécrétions ampoulaire avec la fraction initiale et les sécrétions prostatiques.

- **La fraction terminale** par les vésicules séminales, gélatineuse, constituée de fructose, de prostaglandines et de protéines comme la séménogéline responsable de la viscosité du sperme (dégradée par le PSA). Elle représente 65 à 75% du volume du liquide séminal total (5,6).

## 1.2. Physiologie du vagin

Le vagin est classiquement décrit comme une cavité en forme de S dans la longueur, dont le canal fibromusculaire extensible est affaissé. Il s'étend du vestibule au col de l'utérus. Sa paroi mesure 150 à 200 µm d'épaisseur, et jusqu'à 300 µm pendant le cycle menstruel ; et il mesure 7 à 10 cm de long avec une position asymétrique du col.

De nombreux facteurs influencent la physiologie du vagin comme l'âge, le statut hormonal, la grossesse, ou les variations de pH. Son pH peut être modifié par des facteurs comme le sperme (pH entre 7,2 et 7,8) et le nombre de rapports sexuels, les menstruations, la colonisation bactérienne et la quantité d'œstrogènes circulants.

Les hormones sexuelles régulent l'épaisseur de l'endomètre, mais aussi de l'épithélium vaginal. L'œstradiol, dont la sécrétion est stimulée par la LH et la FSH, provoque une maturation et une kératinisation des cellules malpighiennes ; ce qui entraîne un épaississement de cet épithélium vaginal (zone d'échange et barrière). Au contraire, un hypœstrogénisme entraîne une atrophie de cet épithélium. (7)

Le vagin, composé de quatre couches distinctes, est largement vascularisé. La couche superficielle est un épithélium pavimenteux stratifié non sécrétoire. Ensuite la lamina propria est composée d'élastine et de collagène. La couche musculaire moyenne est faite de fibres musculaires lisses et la couche fibreuse externe est un mélange de tissu conjonctif et de plexus de vaisseaux sanguins. Ces couches structurelles sont autant des barrières que des zones d'échanges. (8)

Le flux sanguin artériel vers le vagin provient des artères vaginales, issues de l'artère iliaque interne. Le retour veineux se fait dans le tronc veineux antérieur des veines iliaques internes, qui terminent dans la veine cave inférieure en contournant le système porte hépatique. Ainsi, l'absorption des médicaments à travers la muqueuse vaginale n'est pas soumise à l'effet de premier passage hépatique et ses biotransformations enzymatiques (9).

## II. Passage des médicaments au travers des barrières physiologiques

Le passage des médicaments dans les fluides sexuels masculins est peu documenté.

L'absorption d'un médicament est déterminée par 3 principaux facteurs. La galénique (forme solide ou liquide, à libération modifiée ou non) conditionne la désagrégation pour obtenir une solubilisation du principe actif optimale au lieu d'échange. La voie d'administration sélectionne le milieu et le nombre de barrières biologiques à franchir pour se retrouver dans le compartiment sanguin. Les propriétés physico-chimiques du principe actif facilitent plus ou moins le franchissement des membranes et, au-delà, la fixation à son récepteur.

Le franchissement des membranes cellulaires est possible de par la perméabilité sélective de la bicouche lipidique membranaire. Ce passage des médicaments est variable selon les mécanismes de transport membranaire et peut faire intervenir un transport actif, un transport par fixation aux protéines globulaires « réceptrices » et une diffusion passive ou facilitée.

Pour retrouver des effets délétères *via* le sperme chez la femme enceinte et le fœtus, un médicament devra traverser d'abord des membranes pour se retrouver en concentration suffisante dans le sperme, puis chez la femme, la muqueuse vaginale.

### II.1. Généralités

#### II.1.1. Distribution entre deux compartiments

La concentration des médicaments dans le sperme évolue proportionnellement à la concentration plasmatique et en est un reflet. Elle serait soumise aux mêmes facteurs d'ionisation et de solubilité lipidique imputable à la distribution d'un médicament dans les compartiments cellulaires et extracellulaires. Il semble donc, d'après une étude de Pichini et al. en 1994 (10) que la distribution soit régie par l'équation d'Henderson-Hasselbach :

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{Molécule ionisée}]}{[\text{Molécule non ionisée}]}$$

où le pH correspond au compartiment d'intérêt.

En partant du principe que la concentration d'une molécule sous forme non ionisée est identique de chaque côté d'une membrane semi-perméable, on peut adapter cette équation pour prévoir le rapport de concentration totale de la molécule entre les deux compartiments (forme non ionisée et ionisée), ici dans le fluide prostatique.

$$\frac{C_p}{C_s} = \frac{1 + 10^{(pHp - pKa)}}{1 + 10^{(pHs - pKa)}}$$

où « C » est la concentration, « p » le fluide prostatique, « s » le compartiment sanguin, pour un acide faible.

La concentration finale dans le sperme étant dépendante des différentes concentrations dans les glandes annexes et des réactions physico-chimiques dans différents compartiments, il est difficile de la prévoir.

Certaines études (11) ont mesuré chez un même individu les concentrations d'un médicament dans le plasma sanguin et dans le sperme, ce qui permet d'obtenir un ratio de concentration pour un médicament donné. Plus le nombre de ces mesures standardisées augmenterait, dans un échantillon élargi, plus il serait possible de s'affranchir des variabilités interindividuelles et de présager de la concentration d'une molécule dans le sperme.

## II.1.2. Transport passif

Le transport passif d'une molécule par diffusion est le mécanisme de passage des membranes le plus commun. Elle répond à des règles physico-chimiques d'équilibre des concentrations entre deux membranes semi-perméables, où l'espèce considérée se déplace selon le gradient de concentration visant à atteindre cet équilibre. Il existe deux grands types de transports passifs : la diffusion simple et la diffusion facilitée (12).

### II.1.2.1 Diffusion simple

La diffusion simple est régie par la loi de Fick :

$$V_{diff} = \frac{D \times S \times \Delta C}{A}$$

Où «  $V_{diff}$  » est la vitesse de diffusion, «  $D$  » le coefficient de diffusion, «  $S$  » l'aire de la surface d'échange, «  $\Delta C$  » la différence de concentration entre les deux compartiments, et «  $A$  » l'épaisseur de la membrane.

La vitesse de diffusion est liée au gradient de concentration et subordonnée à la liposolubilité, le degré d'ionisation et la taille de la molécule considérée (Tableau 1). La diffusion sera d'autant plus importante que les molécules seront petites (MM), liposolubles



(coefficient de partage « logP » élevé) et faiblement ionisées, avec un faible taux de liaison aux protéines plasmatiques.

Tableau 1 : Impact des caractéristiques physico-chimiques des médicaments sur la diffusion passive, extrait de Evain-Brion et al. (13).

Caractéristiques physico-chimiques	Impact du critère sur le passage			
	Très favorable	Favorable	Défavorable	Très défavorable
<b>MM (Da)</b>	< 350	350 - 500	500 - 1 000	> 1 000
<b>log P</b>	> 2	1 - 2	0,1 - 1	< 0,1
<b>Liaison protéique (%)</b>	< 50	50 - 90	90 - 98	> 98
<b>Ionisation (%)</b>	< 1	1 - 10	10 - 90	> 90

Da : dalton ; MM : masse moléculaire

La majorité des médicaments étant des acides et bases faibles, ils existent à la fois sous leurs formes ionisées (hydrophile) et non ionisées (moins hydrophile). Le degré d'ionisation d'une molécule dépend de sa constante de dissociation acide « Ka » et de son pKa ainsi que du pH du milieu. Les membranes étant constituées d'une bicouche lipidique, les molécules lipophiles diffusent plus facilement que les molécules hydrophiles ionisées (12). Le poids de la molécule et son volume ont une importance pour le passage par diffusion : on estime que les molécules non ionisées de moins de 200Da passent très facilement la barrière hématoencéphalique (BHE), le passage est possible pour celles de moins de 500Da, et compliqué au-delà, voire très défavorable pour celles de plus de 1000Da.

#### 11.1.2.2 Diffusion facilitée

Dans le cas des molécules peu lipophiles, le passage de la membrane peut s'effectuer à l'aide d'un transporteur sélectif, dans le sens du gradient de concentration et sans consommation d'énergie. Ce transporteur peut être de type « canal » ou « protéine porteuse ».

La molécule se lie de manière réversible d'un côté de la membrane, puis le complexe transporteur-molécule permet la diffusion de la molécule de l'autre côté, en la préservant de la région hydrophobe de la membrane (12). C'est par exemple le cas pour la molécule de glucose et son transporteur GLUT.

### 11.1.3. Transport actif

Le transport actif des médicaments implique des transporteurs, dont 60% sont des protéines transmembranaires, et va à l'encontre du gradient de concentration. Il existe plusieurs types de transports actifs :

- Le **transport actif primaire** requiert l'hydrolyse d'ATP pour fonctionner contre le gradient de concentration, comme avec la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ , qui maintient des concentrations cytosoliques élevées de potassium et faibles de sodium (12).

- Le **transport actif secondaire** (et tertiaire) nécessite un cotransport par échange d'ions sans utilisation d'ATP (par exemple la famille des *SLC transporteurs* avec le transporteur GLUT). L'énergie nécessaire au fonctionnement de ce type de transport est issue d'un gradient électrochimique créé par un transport actif primaire. Par exemple, lorsqu'un transport actif primaire augmente la concentration extracellulaire de sodium, le cotransporteur sodium-glucose permet au glucose d'être transporté dans le sens du gradient de sodium créé. Le transport actif secondaire de l'espèce considérée peut s'effectuer dans le sens de déplacement des ions (symport), ou à contresens de déplacement des ions (antiport).

Ces transporteurs protéiques sont classés en deux catégories : les *ATP-binding cassette* (ABC) et les *solute carrier* (SLC) ou transporteurs-solutés (14).

## 11.2. Passage des **membranes chez l'homme**

Le passage des membranes conditionne la présence des médicaments dans le sperme : ils peuvent se retrouver dans le liquide séminal en passant la barrière hémato-testiculaire (BHT ou *BTB*), ou en traversant les membranes des glandes annexes.

La BHT est un ensemble de structures fonctionnelles intercellulaires à vocation de maintien organique et aseptique, et de maturation des gamétocytes. Cette barrière délimite le compartiment basal (gamétocytes préméiotiques) du compartiment adluminal des cellules de Sertoli et sépare les tubules séminifères de la circulation sanguine. Elle limite ainsi l'entrée des xénobiotiques dans le compartiment adluminal (face interne du tubule séminifère, isolé du sang et de la lymphe).

En limitant les échanges, la BHT protège les cellules germinales des xénobiotiques toxiques véhiculés par le sang ainsi que de réactions auto-immunes (15). Si la BHT se rompt, les antigènes spermatiques de surface seront détectés par les cellules du système immunitaire, entraînant la synthèse d'auto-anticorps antispermatiques (ACAS). Cela peut altérer la fécondité et/ou la mobilité des spermatozoïdes (16). Le maintien de cette barrière permet également le maintien de la composition du fluide séminal (androgènes, œstrogènes, potassium, inositol, acide glutamique et acide aspartique).

### 11.2.1. Structure de la BHT

On retrouve cette « membrane » entre les cellules de Sertoli, de leur côté basal. L'organisation des molécules d'adhérence composant la BHT est semblable à d'autres types de barrières physiologiques, comme la barrière hématoencéphalique (BHE). On y retrouve des desmosomes liés à des filaments intermédiaires intracellulaires, des spécialisations ectoplasmiques basales (Basal ES), des jonctions serrées et GAP jonctions (15)(17).

Du côté de la barrière hématotesticulaire, on observe une répartition de protéines transmembranaires, les *junctional adhesion molecules* (JAM), des immunoglobulines, ainsi que des jonctions serrées constituées de claudines et d'occludines (Figure 4). Ces structures maintiennent l'étanchéité entre les compartiments tissulaires, mais peuvent permettre le passage de micropeptides hydrophiles (< 15nm), dans le sens du gradient de concentration. Ces structures sont maintenues par une occludine (ZO-1), et reliées à des filaments d'actine. Par ailleurs, les cellules de Sertoli sont pourvues de protéines d'influx et d'efflux.

Du côté des spécialisations ectoplasmiques apicales (Apical ES), on retrouve des structures de maintien entre le gamétoocyte et la cellule de Sertoli avec des laminines et des intégrines, qui n'est classiquement retrouvé qu'aux jonctions d'ancrage à l'interface de la matrice extracellulaire. On retrouve aussi des cadhérines.

La BHT subit un remaniement (déstructuration suivie d'une restructuration), simultanément à la perturbation de l'apical ES, lors de la spermiation. Ce phénomène permet aux spermatocytes préleptotènes de franchir la BHT (18).

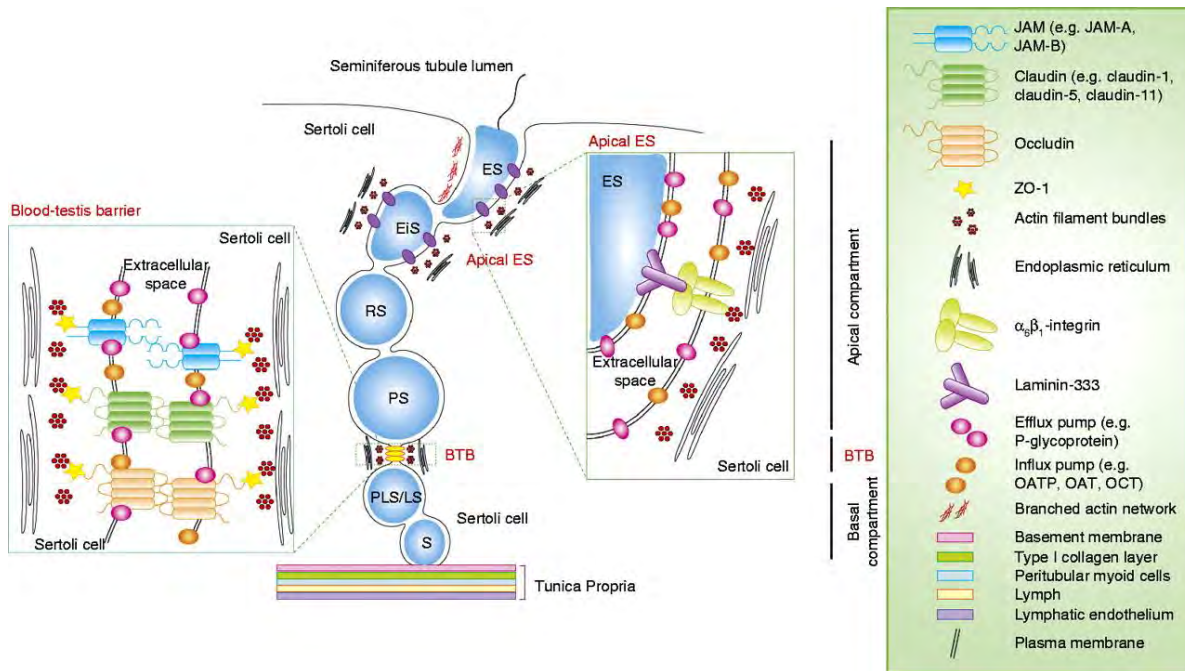


Figure 4 : Schéma des relations entre transporteurs de médicaments et structures cellulaires de l'épithélium testiculaire et de la BHT (BTB) (14)

## 11.2.2. Passage actif des médicaments à travers la BHT

Le passage des médicaments à travers la BHT peut se faire par un transport passif ou actif primaire et secondaire impliquant des transporteurs protéiques.

### 11.2.2.1 Protéines d'influx

Les transporteurs d'influx appartiennent à la superfamille des *SLC transporters*. Ces protéines transmembranaires participent à l'influx et l'efflux de protéines par transport passif facilité (molécules hydrophiles) ou par transport actif secondaire, grâce à un gradient électrochimique créée par un autre transport actif primaire. On retrouve dans cette famille des transporteurs d'anions organiques (OAT, OATP), des transporteurs de cations organiques (OCT, OCTN), des transporteurs de nucléosides (ENT), ou encore des transporteurs d'acides carboxyliques (MCT).

Plus de 400 transporteurs composent les 65 sous-familles de transporteurs SLC, dont certains sont connus et leurs ligands étudiés (Tableau 2). Certaines substances peuvent se lier à ces transporteurs et subir leur action, ce sont des ligands (ou substrat si c'est une molécule endogène), ou en moduler l'activité (inhibiteurs ou inducteurs). L'expression de ces récepteurs dans les testicules a été mise en évidence par le biais de plusieurs travaux. On retrouve notamment OATP1C1 (ou OATP-F), localisé dans la membrane des cellules de Leydig, qui est un transport d'influx de haute affinité pour la thyroxine. Le transporteur OATP1A2 est également exprimé au niveau testiculaire, et a une grande variété de ligands

dont des fluoroquinolones, des agents alkylants, des antirétroviraux (Tableau 2). Il a par ailleurs des **inhibiteurs** tels que le pamplemousse (jus), les flavonoïdes (hespéridine et naringine), la rifampicine, et le vérapamil (14,19).

Tableau 2 : Principaux ligands de transporteurs d'influx (d'après Guellec et al. (20) et The transporter book (21)).

Transporteur	Classe thérapeutique	Ligands
<b>OATP1A2</b>	Antibiotiques	Ciprofloxacine, énoxacine, érythromycine, gatifloxacine, loméfloxacine, lévofloxacine, norfloxacine, tebipenem pivoxil
	Anticancéreux	Docétaxel, doxorubicine, hydroxyurée, imatinib, méthotrexate, paclitaxel
	Antihistaminiques	Fexofénadine
	B-bloquants	Aténolol, acébutolol, céliprolol, labétalol, nadolol, sotalol
	Inhibiteurs protéase VIH	Darunavir, lopinavir et saquinavir
	Statines	Pitavastatine, pravastatine et rosuvastatine
<b>LAT1</b>	Substrats endogènes	T3, T4, L-DOPA
	Anticancéreux	Melphalan
	Antiépileptique	Gabapentine, prégabaline
	Myorelaxant	Baclofène
<b>OATP1B1</b>	Antibiotiques	Benzylpénicilline, rifampicine
	Anticancéreux	Méthotrexate, SN-38
	Hypoglycémiant oraux	Répaglinide, Troglitazone
	Antihistaminiques H1	Fexofénadine
	Antihypertenseurs	Bosentan, valsartan, olméstartan
	Fongicides	Casposfungine
	Statines	Atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine
<b>OATP1B3</b>	Antibiotiques	Rifampicine
	Anticancéreux	Docétaxel, méthotrexate, paclitaxel
	Antihistaminiques H1	Fexofénadine
	Antihypertenseurs	Bosentan, olméstartan, valsartan
	Cardiotoniques	Digoxine
	Statines	Fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine
<b>OATP2B1</b>	Antibiotiques	Benzylpénicilline
	Antihistaminiques H1	Fexofénadine
	Antihypertenseurs	Bosentan
	Antagonistes leucotriènes	Montélukast
	Statines	Atorvastatine, fluvastatine, rosuvastatine
<b>OAT2</b>	Anticancéreux	Méthotrexate
	Antiépileptiques	Acide valproïque
<b>OCT1</b>	Antiarythmiques	Quinidine
	Anticancéreux	Cisplatine, imatinib, oxaliplatine
	Hypoglycémiant oraux	Metformine
	Antihistaminiques H2	Cimétidine, famotidine, ranitidine
	Antiviraux	Aciclovir, ganciclovir, lamivudine

OATP : Organic Anion Transporter Polypeptide ; OCT : Organic Cation Transporters; SN-38 : métabolite actif de l'irinotécan.

### 11.2.2.2 Protéines d'efflux

Les mécanismes de transport à l'intérieur de la cellule, dits d'influx actifs ou facilités, sont souvent couplés à des systèmes fonctionnant à l'inverse. Ces systèmes d'efflux appartiennent généralement aux ABC protéines (pour ATP-binding cassette protéines).

- *La glycoprotéine P (P-gp)*

La plus connue de ces ABC protéines est la P-gp (ou Mdr1), dont le rôle d'efflux permet le maintien de zones « sanctuaires », rendant l'accès aux xénobiotiques difficile dans les testicules par exemple (22). Les principaux **ligands** de la P-gp sont des anticancéreux (docetaxel, vincristine, teniposide), la digoxine, des inhibiteurs des protéases virales du VIH (amprenavir, ritonavir), la dexaméthasone, le tamoxifène et des antibiotiques : l'érythromycine ou la levofloxacine. Certains médicaments sont des **inducteurs** puissants de la P-gp, comme la carbamazépine, la dexaméthasone ou la rifampicine. D'autres médicaments, à l'inverse, sont fortement **inhibiteurs** de la P-gp, tels que la quinidine, la ciclosporine, l'amiodarone, le ritonavir, l'erlotinib, la méthadone, la sertraline ou la fluoxétine. (23)

- *La BCRP*

Une autre ABC protéine présente au niveau de la barrière hématoencéphalique est l'ABCG2 (ou BCRP pour « *breast cancer resistance protein* »), qui est généralement coexprimée avec MDR1 et partage une majorité de ses ligands, inducteurs et inhibiteurs (24).

- *MRP4*

Parmi ces ABC protéines, on retrouve également les protéines liées aux MRP (Multidrug resistance protein) au niveau de la BHE. Par exemple, MRP4 est un transporteur d'efflux ATP-dépendant localisé sur la membrane basale des tubules séminifères. Son rôle à cet endroit est donc de renvoyer les molécules dans la circulation sanguine. Il a une large variété de **ligands** possibles, dont des médicaments antibiotiques (céphalosporines), antiviraux (adéfovir, ténofovir), diurétiques (furosémide, hydrochlorothiazide), olmesartan, et cytotoxiques (méthotrexate, 6-mercaptopurine) (15).

Certains médicaments **inhibent** l'action de MRP4, tels que les AINS, les inhibiteurs de la phosphodiesterase (tadalafil) ou les flavonoïdes (25). Peu de données existent quant à son rôle dans la pharmacocinétique du médicament (ADME), et sur la co-prescription de

molécules inhibitrices avec des ligands de MRP4 qui induiraient une baisse de l'efflux de ces ligands.

### 11.2.3. Passage par les membranes des glandes annexes

Une grande partie des médicaments se retrouveraient dans le sperme par le biais des vésicules séminales et de la prostate, dont le rôle est prépondérant dans la formation du liquide séminal et de la fraction terminale du sperme. Outre le passage par diffusion passive ou facilitée, la prostate et la vésicule séminale sont toutes deux soumises au transport actif.

#### 11.2.3.1 La prostate

Il existe une barrière hématoprostatique (BHP) similaire à la barrière hématotesticulaire (BHT). Cette barrière limite l'entrée de xénobiotiques dans la prostate grâce à l'expression tissulaire de protéines d'efflux comme MDR1 (p-gp) ou encore MRP1, MRP3, MRP4, MRP5, MRP6, MRP7 et MRP9.

L'expression tissulaire de protéines d'influx permettrait de contourner en partie la BHP, avec notamment la présence de protéines ENT1, ENT2 qui permettent le transport d'antirétroviraux comme la ribavirine, la gemcitabine, ou la zidovudine vers le liquide séminal (26). Le transporteur OATP1B3 est principalement exprimé dans le foie, mais on le retrouve aussi en partie dans la prostate. Il a de nombreux ligands dont des antibiotiques et des anticancéreux (voir Tableau 2) et on retrouve parmi ses **inhibiteurs** la cyclosporine, la ritonavir, l'érythromycine et la clarithromyxine (27).

#### 11.2.3.2 Les vésicules séminales

Comparativement, l'expression dans les vésicules séminales des transporteurs d'efflux MRP2, MRP5, MRP7, et MRP9 est plus importante que dans la prostate. C'est également le cas pour des transporteurs d'influx comme OAT2, OCT1, OCT3, OATP1A4 et OATP1A5 (chez le rat) (26). La majorité des transporteurs OAT d'influx sont exprimés dans les vésicules séminales.

### 11.3. Passage des médicaments chez la femme

Pour qu'un médicament se retrouvant dans le liquide séminal ait un effet chez la femme enceinte ou le fœtus, il doit passer du milieu vaginal au milieu sanguin à travers la muqueuse vaginale.

Utilisée pour un usage local, la voie d'administration vaginale est aujourd'hui bien connue avec des traitements antimycosiques, des estrogènes locaux, ou contraceptifs. L'absorption systémique des médicaments est connue notamment pour les principes actifs apolaires de faible poids moléculaire et lipophiles (progestérone, œstrogènes). Certains médicaments comme l'estradiol à faible dose ont un passage systémique faible, mais existant. Les antimycosiques sous forme d'ovule ou de crème sont également connus pour avoir un passage systémique non négligeable, comme le métronidazole qui a un passage de l'ordre de 10% (28). Il manque des données sur le passage systémique des médicaments utilisés par voie vaginale. L'absorption de ces médicaments, peptides ou macromolécules, peut varier en fonction de l'âge de la patiente, du cycle menstruel et de la physiologie vaginale (8).

La perméabilité du tissu vaginal est estimée au moyen d'études *in vivo*, *in vitro* et *ex vivo*. La perméation des molécules à travers le tissu vaginal se fait par la voie transmuqueuse vaginale et implique un transport passif et/ou actif.

On retrouve les caractéristiques classiques d'une diffusion passive avec, en plus, la présence de desmosomes, de jonctions serrées et d'adhérence au niveau de l'épithélium vaginal et cervical. Ces jonctions serrées sont constituées de protéines transmembranaires comme les occludines, les claudines et les JAM, qui ont un rôle de maintien structurel et organique de l'épithélium. Ces structures permettent de limiter le passage par diffusion paracellulaire des médicaments, rendant la diffusion transcellulaire (passive ou active) nécessaire à leur cinétique d'absorption. Beaucoup de molécules semblent être absorbées par ces mécanismes de diffusion passive, comme les stéroïdes qui sont des molécules lipophiles de relativement faible poids moléculaire.

Les sécrétions vaginales peuvent avoir un impact sur l'absorption d'un médicament par voie transmuqueuse vaginale, par leur pH, leur viscosité et leur volume. Un médicament peu soluble pourrait être mieux absorbé si le volume augmente, tout en étant limité par la viscosité du mucus cervical qui peut s'avérer être un obstacle à l'absorption. La variation de



pH du milieu aura également un impact sur les médicaments électrolytes faibles, avec une modification de leur degré d'ionisation et donc de leur passage à travers les membranes.

Par ailleurs, des enzymes présentes au niveau vaginal peuvent perturber l'absorption de médicaments. La présence de peptidases a été mise en évidence (29) dans le vagin et doit être prise en compte dans la dégradation de médicaments protéiques (anticorps monoclonaux, anticoagulants/facteurs sanguins comme la protéine C, protéines morphogénétiques osseuses comme la dibotermine alfa, facteurs de croissance, hormones, interférons, interleukines et thrombolytiques).

Lors de l'administration de médicaments par voie vaginale, un passage systémique est possible. Le médicament peut alors atteindre le fœtus par voie transplacentaire.

#### 11.4. **Distribution du principe actif au fœtus**

Le placenta est l'interface d'échange entre la mère et le fœtus. Pendant les 10 premières semaines (période embryonnaire), le fœtus est perfusé via le placenta par un fluide extracellulaire dérivé du plasma. En effet, les artères spiralées utérines sont obstruées par un amas de cellules trophoblastiques, empêchant le passage des éléments figurés du sang maternel, qui se désagrègera progressivement à partir de la 10<sup>ème</sup> semaine (13).

Le passage des médicaments de la circulation sanguine maternelle au fœtus s'effectue selon les propriétés physico-chimiques décrites au chapitre II.1, mais aussi par des mécanismes impliquant des transporteurs actifs.

L'impact du caractère physico-chimique d'une molécule sur la diffusion passive est décrit dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** Pour rappel, la diffusion sera d'autant plus importante que les molécules seront petites, liposolubles, faiblement ionisées, et faiblement liées aux protéines plasmatiques.

La majorité des médicaments sont des acides ou des bases faibles, ce qui implique un degré d'ionisation faible et variable en fonction du pH. Souvent faiblement liposolubles, ils se fixent aux protéines plasmatiques ce qui limite leur diffusion. La principale protéine de liaison est l'albumine, et son taux maternel diminue avec la grossesse. Ainsi, la fraction libre des médicaments augmente, ce qui expose d'autant plus le fœtus.

La barrière placentaire exprime également des transporteurs permettant le transport actif des médicaments, souvent localisés dans la membrane microvillositaire, mais aussi dans l'endothélium vasculaire fœtal.

Parmi ces protéines on retrouve des **transporteurs d'influx**, comme le transporteur d'acides aminés LAT1 (SLC7A5), dont la gabapentine est un ligand par analogie structurale (Tableau 2). Les transporteurs de la sérotonine (SERT ou SLC6A4) et de la noradrénaline (NET ou SLC6A2) permettent à des molécules similaires de passer du sang maternel au sang fœtal, comme les amphétamines ou certains antidépresseurs (sertraline, paroxétine, fluoxétine). Les transporteurs de l'acide folique (SLC19) permettent le passage du méthotrexate, et ceux des monocarboxylates (MCT) fixent les statines et l'acide valproïque. Parmi les transporteurs de cations organiques, on retrouve OCTN1 dont de nombreux médicaments comme la quinidine, la nicotine et le vérapamil sont des ligands (voir Tableau 2), et OCTN2 le transporteur de la carnitine qui présente des affinités pour une céphalosporine et le vérapamil (13).

Des **transporteurs d'efflux** sont également retrouvés, avec le principal la « p-gp » (MDR1). Un autre ABC transporteur retrouvé est la BCRP, qui transporte une grande variété de médicaments dont des antibiotiques, des anticancéreux, des antidiabétiques, des antihypertenseurs et autres. Il a par ailleurs de nombreux inhibiteurs parmi lesquels le ritonavir, l'imatinib, le pantoprazole, entre autres. On retrouve également des transporteurs comme MRP1 et MRP2 (13,27).

## 11.5. Exemples de médicaments passant dans le sperme

Il est compliqué d'établir un modèle de prévision du passage des médicaments dans le sperme du fait des nombreuses barrières, zones d'échanges et interactions pharmacodynamiques et cinétiques. Quelques rares études et revues se sont intéressées au passage de médicaments dans le liquide séminal et à leur concentration dans le sperme, chez l'homme ou l'animal (10,11).

Plusieurs études ont été menées sur les antirétroviraux, pour présager de l'efficacité de ces molécules dans les zones sanctuaires du testicule. Une étude des patients HIV<sup>+</sup> a montré que le ratio de concentrations plasma séminal (Se)/plasma sanguin (Sa) du ténofovir était de

3.3, ce qui présage un passage important de cette molécule dans le liquide séminal. La didanosine, un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI), est également retrouvée en quantité non négligeable (30). Les ratios Se/Sa pour l'indinavir varient de 0.6 à 1.4 entre 0 et 8h postingestion. Le ritonavir semble avoir un ratio inférieur à 0.4 sur ces mêmes durées (31).

Des revues de la littérature ont référencé les ratios Se/Sa de plusieurs antibactériens en fonction de leur voie d'administration et selon l'espèce étudiée (10,11). On note par exemple que l'ampicilline a un faible ratio Se/Sa de 0.45, donc un passage dans le sperme modéré. Une étude de Fraschini et al. (32) a montré que l'association d'amoxicilline + acide clavulanique a un ratio de 0.7 en moyenne, variable dans le temps en fonction de la clairance d'élimination sanguine.

Parmi les céphalosporines, la céfalexine (C1G) passe de façon importante dans le liquide séminal avec un ratio Se/Sa de 3.9 en moyenne lors d'une prise par voie orale (PO) ; et sensiblement augmentée lors d'une intramusculaire. La céfalotine (C1G) a un ratio de 3.55 (IM) et la cefpodoxime (C3G) de 1.16 (PO).

Les macrolides semblent passer peu dans le liquide séminal, avec un ratio de 0.14 pour l'érythromycine (PO).

Les antibiotiques tétracyclines passent de manière non négligeable dans le liquide séminal, avec des ratios de 1.0 pour la doxycycline (PO) et de 1.36 pour la tétracycline (PO).

Les fluoroquinolones, antibiotiques à forte pénétration cellulaire, ont un ratio Se/Sa élevé : la ciprofloxacine a un ratio de 5.7 en moyenne (PO et IM), la norfloxacine a un ratio de 5.4 (PO) et l'ofloxacine a un ratio de 2.6 (PO), ce qui en font des antibiotiques à très fort passage dans le liquide séminal.

Parmi les autres antibactériens, la clindamycine a un ratio Se/Sa élevé supérieur à 9.9 (PO) soit un fort passage dans le liquide séminal. En revanche, le métronidazole et l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole, ont un ratio Se/Sa proche de 1.0 signifiant un passage non négligeable (33).

Swanson et al. ont montré que l'acide valproïque, grand tératogène, a un ratio de concentrations sang/sperme de 0.07, avec seulement deux individus (34).

Le thalidomide, un autre grand tératogène, a un ratio Se/Sa de 1.32 chez le lapin, ce qui semble être confirmé chez l'homme (35). Le lénalidomide, un analogue du thalidomide, a un ratio de 2.18 chez l'homme, avec une élimination des réservoirs séminaux en 72h contre 24h pour le plasma sanguin (36).

Parmi les antinéoplasiques, la ciclosporine a un ratio Se/Sa variant entre 0.5 et 1.2, et le méthotrexate de 0.25 à 0.5 chez le rat. Parmi les autres médicaments, on a l'acide acétylsalicylique qui a un ratio de 0.15 (37) et donc un passage très faible dans le sperme. Par ailleurs, l'amphétamine a un ratio de 0.5.

Une étude de Mazilli et al. (38) a identifié que l'olanzapine, l'alprazolam, et le lévétiracétam avaient une concentration dans le sperme similaire à la concentration sanguine. En revanche la fluoxétine, l'aripiprazole et la quétiapine avaient des concentrations inférieures dans le liquide séminal vis-à-vis du compartiment sanguin.

Les études permettant la mesure de ces ratios de concentrations peuvent souffrir de l'absence de méthodologie validée et comparable, ce qui rend leur interprétation délicate.

**SECONDE PARTIE :**  
**DE LA PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS**  
**CHEZ L'HOMME À SON IMPACT SUR LA**  
**DESCENDANCE : ÉTUDES DESCRIPTIVES**  
**DANS VIGIBASE ET L'EGB**

# I. Effets indésirables des médicaments sur la descendance via le sperme : étude dans la base de données Vigibase®

## I.1. Introduction

Aujourd'hui, et depuis les scandales sanitaires (thalidomide, Distilbène®, valproate), les études de phase I (toxicité) et de phase IV (pharmacovigilance post-AMM) nous permettent d'avoir un peu plus de recul pour juger des risques des médicaments pendant la grossesse. Les médicaments pris par les mères peuvent avoir des effets sur la descendance qui sont étudiés et notifiés. Le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) des médicaments inclut souvent les précautions à prendre lors d'un traitement à risque pour le fœtus chez la femme enceinte.

Les médicaments pris par les hommes pourraient aussi avoir des effets sur le déroulement de la grossesse de leur partenaire ou sur la descendance, par un effet direct sur les spermatozoïdes (mutagène, par exemple) ou par un effet *via* le sperme (tératogène, par exemple). Pourtant, peu de données existent quant aux effets délétères des médicaments pris par le père. Il existe des publications sur les effets des médicaments sur la fertilité masculine, mais peu autour du passage des médicaments dans le sperme, et de ses répercussions potentielles sur le fœtus. On retrouve quelques données sur le passage de certains médicaments dans le sperme comme le décrit une revue de la littérature de Pichini et al. qui traite de la concentration de certains médicaments dans le sperme, antibiotiques, anticonvulsivants ... (10), mais aucune donnée sur les effets potentiels de ces médicaments *via* le sperme sur la grossesse de leur partenaire.

## I.2. Objectif

Compte tenu de l'insuffisance de données sur l'exposition paternelle aux médicaments et ses répercussions potentielles sur la grossesse de leur partenaire et sur la descendance, nous avons réalisé une étude dont l'objectif est :

- de décrire les effets indésirables *via* le sperme sur le déroulement de la grossesse et la descendance lors d'une exposition paternelle aux médicaments, notifiés dans la base de données mondiale de Pharmacovigilance VigiBase®,
- de déterminer les médicaments les plus souvent suspectés.

## 1.3. Méthode

Cette étude descriptive et rétrospective porte sur les effets indésirables des médicaments pris par l'homme sur la grossesse de sa partenaire et sur sa descendance, enregistrés dans la base de données mondiale VigiBase®.

### 1.3.1. Source de données

VigiBase® est la base de données mondiale de pharmacovigilance, répertoriant les notifications d'effets indésirables (ou ICSR = Individual Case Safety Report) des pays membres.

VigiBase® a été mise en place en 1968 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Elle est gérée par « l'Uppsala Monitoring Center » (UMC) qui est situé à Uppsala en Suède. Indépendante et autofinancée, l'UMC a pour objectif de promouvoir le bon usage des médicaments en collaboration avec l'OMS et le gouvernement suédois.

La base de données VigiBase® possède à ce jour plus de 19 millions de cas d'effets indésirables rapportés par les pays membres du programme de l'OMS. Actuellement, 120 pays sont membres de ce programme dans le monde et 29 pays sont membres associés (39).

Les recherches de cas et analyses sur VigiBase® s'effectuent *via* Vigilyze™, un outil de recherche permettant de compiler et étudier les effets indésirables des médicaments à une échelle mondiale.

### 1.3.2. Période étudiée

Nous avons recherché tous les cas d'effets indésirables par exposition *via* le sperme enregistrés dans la base de données VigiBase® entre 1968 et le 31/12/2020.

### 1.3.3. Population étudiée

La population étudiée correspond aux femmes enceintes et à leur descendance, nouveau-nés et fœtus, ayant présenté un effet indésirable potentiellement lié à des médicaments pris par le père. Nous avons pris en compte tous les cas d'effets indésirables sur le déroulement de la grossesse et la descendance, ainsi que ceux survenus chez la mère.

Pour effectuer notre étude sur les effets indésirables (EI) *via* le sperme, lors d'exposition paternelle, la recherche a été faite avec les termes MedDRA suivants : « Exposure *via* father » et « Exposure *via* semen ».

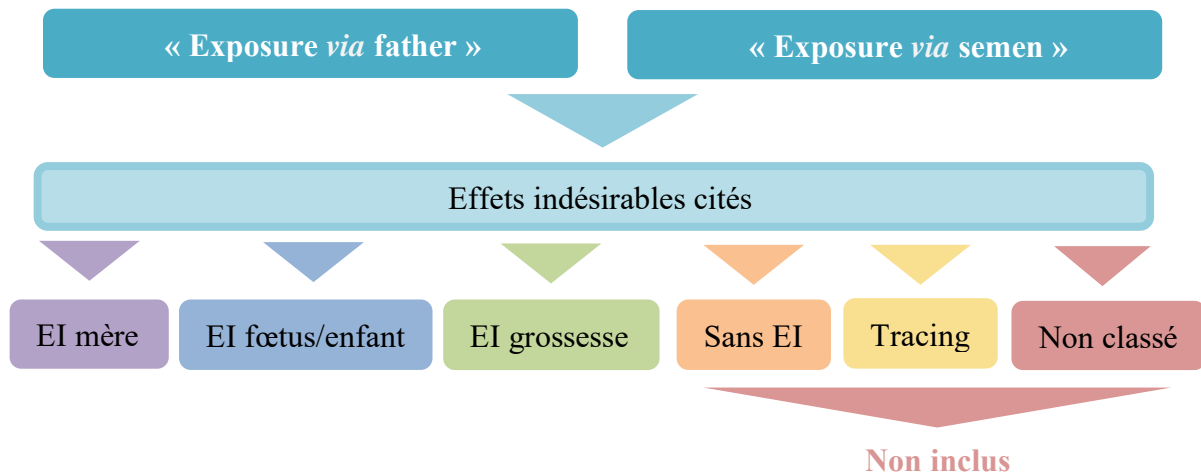


Figure 5 : Recherche dans Vigibase® et classement des effets indésirables.

Pour notre étude, nous avons inclus et classé les effets indésirables d'intérêt selon qu'ils se sont exercés sur le fœtus, sur la mère ou sur le déroulement de la grossesse. Ces effets ont été regroupés selon la classification MedRA par terme SOC (System Organ Class ou discipline médicale), qui est le terme de supériorité le plus large englobant la hiérarchie des termes qui lui sont subordonnés (*SOC > HLG* > *HLT* > *LLT* > *PT*).

Le reclassement des effets en trois catégories distinctes (mère/fœtus/grossesse) a été effectué à l'aide du détail des cas, de l'âge lorsqu'il était mentionné, et en fonction du type d'effet (SOC).

Nous avons exclu 3 catégories d'effet indésirable :

- Les cas « **sans EI** » représentent des notifications sans effets indésirables associés, codés uniquement avec les termes MedDRA de recherche (« Exposure *via* father » et « Exposure *via* semen »). Il s'agit de déclarations d'expositions paternelles sans effets indésirables.

- Les effets indésirables dits de « **tracing** » sont les termes MedDRA de recherche et les effets indésirables généraux (« Exposition paternelle » et « exposition par le sperme », « exposition durant la grossesse », « exposition par liquide organique », « exposition fœtale durant la grossesse »). Ils ont une valeur d'information et sont co-notifiés avec des effets indésirables notoires, mais ne représentant pas eux-mêmes un effet indésirable.



- Les effets indésirables « **non classés** » correspondent à des cas non recevables, car incomplets ou décrivant des effets sans lien avec notre recherche (comme « homicide » par exemple).

### 1.3.4. Recueil et analyse des données

Nous avons recueilli et analysé les données suivantes de manière descriptive :

- **Données générales** : période de déclaration de l'effet indésirable, origine géographique, type de déclarant.

- **Effets indésirables** : type d'effet indésirable, effet indésirable fœtal, effet indésirable maternel, effet indésirable sur le déroulement de la grossesse.

- **Médicaments imputés** : nombre, classes ATC (Anatomique, Thérapeutique, Chimique), DCI (Dénomination Commune Internationale).

Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage, les variables quantitatives sont exprimées en moyenne plus ou moins écart-type. L'analyse descriptive a été effectuée à l'aide d'un tableur Excel 2016 et Excel 365.

## 1.4. Résultats

### 1.4.1. Généralités

Cette étude recense au total 533 cas d'effets indésirables liés à une exposition paternelle médicamenteuse (par passage dans le sperme des médicaments), enregistrés dans VigiBase®.

#### 1.4.1.1 Période de notification des effets indésirables

Nous avons réalisé une requête dans Vigibase® des effets indésirables enregistrés entre 1968 et le 31/12/2020. Les premiers cas notifiés d'effets indésirables *via* le sperme datent de 2008, c'est-à-dire 40 ans après la création de VigiBase®. Nous n'avons retrouvé aucun cas avant 2008 (Figure 6).

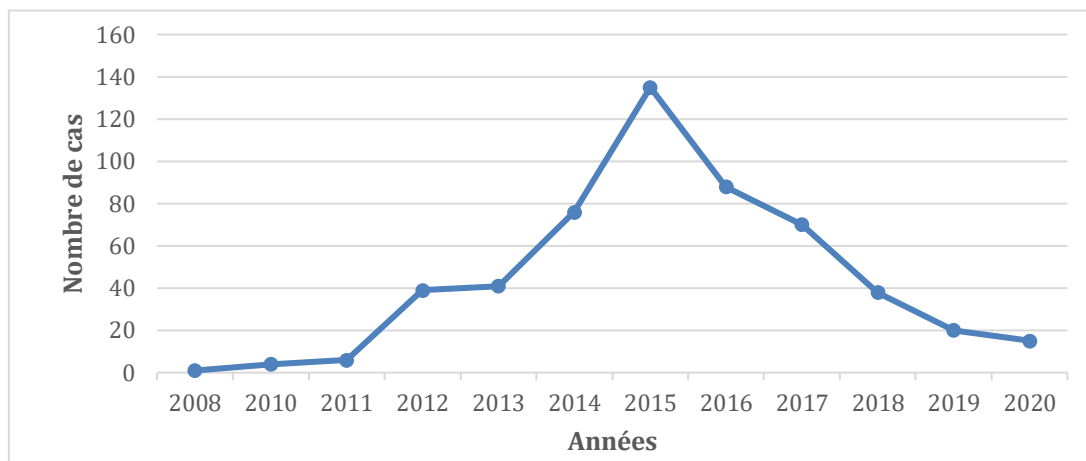


Figure 6 : Nombre de déclarations par années (N=533)

La répartition dans le temps du nombre de déclarations d’effets indésirables est inégale. Après les premières déclarations notifiées en 2008, il y a une augmentation importante en 2012 et un pic de déclaration en 2015 avec 135 notifications. On observe une baisse constante des notifications depuis 2016.

#### 1.4.1.2 Origine géographique des déclarations d’effets indésirables

Le caractère international de la base de données VigiBase®, liée à l’OMS, nous permet de connaître la quantité de déclarations d’effets indésirables enregistrée par continents et par pays (Figure 7).

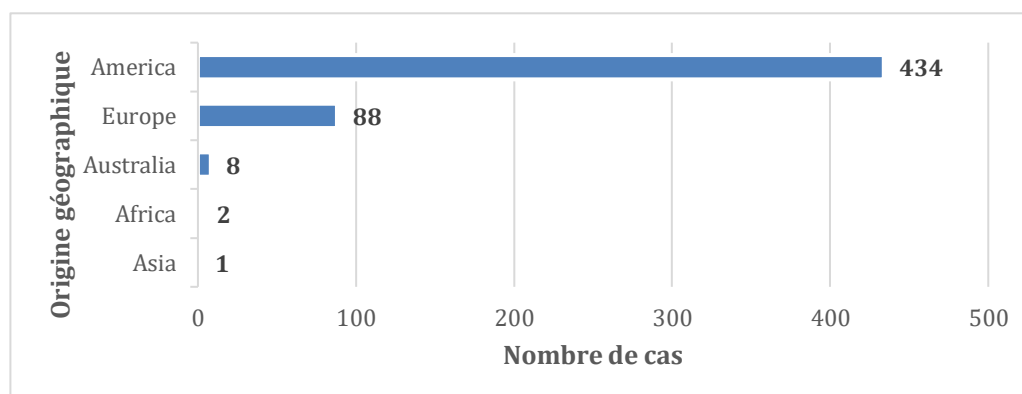


Figure 7 : Nombre de déclarations par continent (N=533)

L’Amérique est le continent le plus déclarant (81%) avec les États-Unis d’Amérique et le Canada, respectivement 75% et 6% des cas déclarés. L’Europe vient ensuite avec 16,5% des cas, et comme principaux déclarants l’Allemagne, la France et le Royaume-Uni, qui totalisent respectivement 5%, 4% et 3% des notifications mondiales.

Le nombre de déclarations d'effets indésirables par pays, liés à un passage dans le sperme, est représenté en Figure 8. Les pays ayant eu moins de 6 déclarations (~1%) ne sont pas représentés.

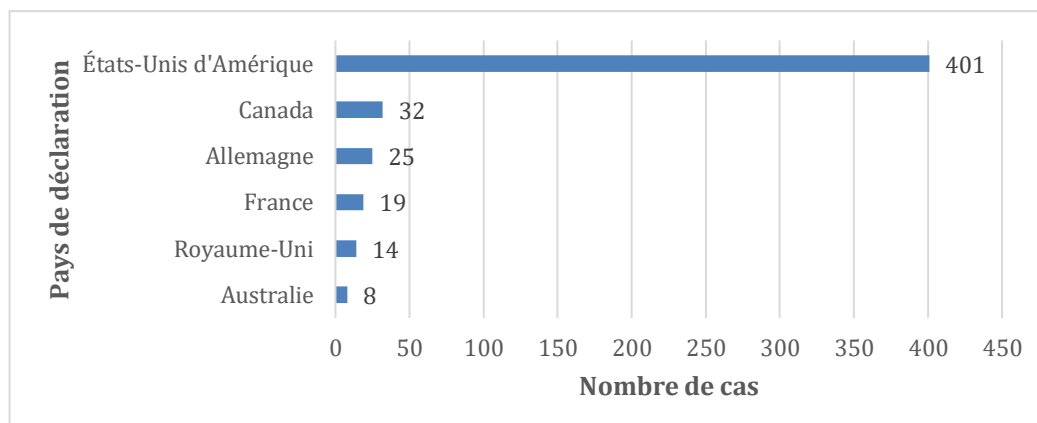


Figure 8 : Nombre de déclarations par pays (N=533)

#### 1.4.1.3 Type de déclarant des cas de pharmacovigilance

Nous avons scindé les déclarants en deux catégories : professionnels de santé ou non-professionnels de santé (Figure 9). Chaque catégorie représente respectivement 43% et 54% des déclarants. Le type de déclarant n'est pas précisé dans 15 cas (3% du total des cas, codés en « N/A », soit Non Applicable).

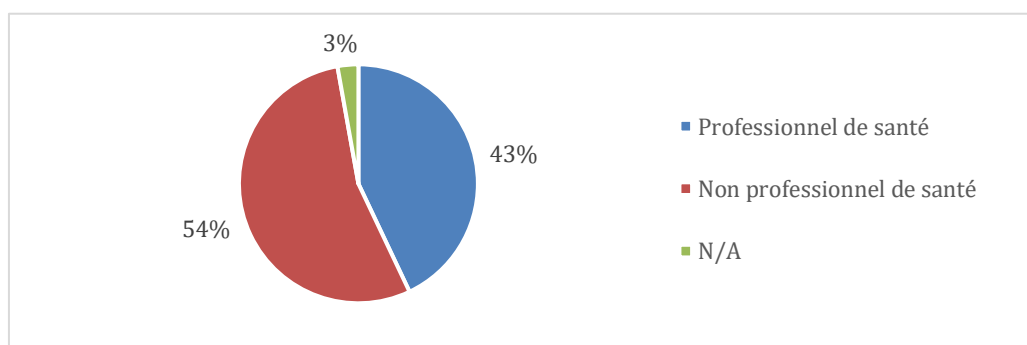


Figure 9 : Catégorie de déclarants (N=533)

Il y a donc une majorité de non-professionnels de santé parmi les déclarants, catégorie qui inclut les patients eux-mêmes (99% des non-professionnels) et des avocats.

Pour certaines notifications d'effet indésirable, il y a eu plusieurs déclarants, soit 19 cas (3,5%) de l'ensemble de nos 533 cas.

Parmi les professionnels de santé, les effets indésirables sont notifiés en majorité par les médecins sans distinction de spécialité (24%), 18% par d'autres professionnels de santé et 3% par les pharmaciens (Figure 10).

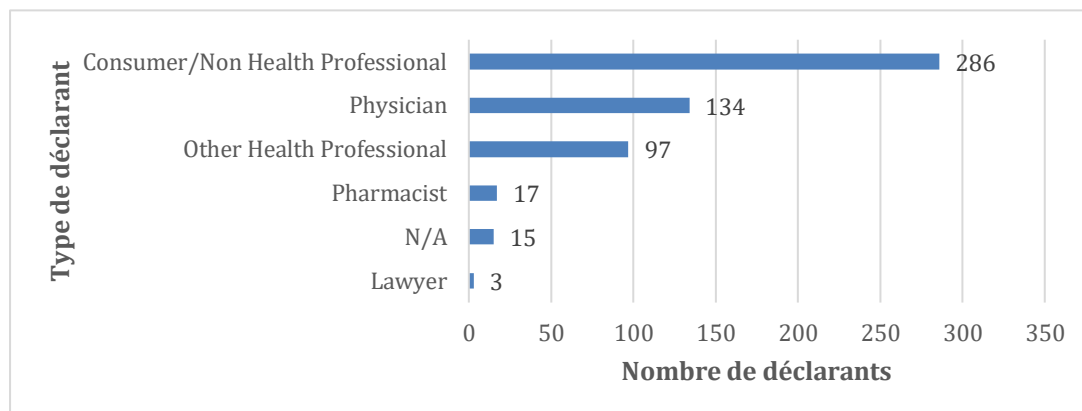


Figure 10 : Type de déclarant (N=552)

#### 1.4.2. Effets indésirables

Notre étude a retrouvé 1 337 effets indésirables cités parmi les 533 notifications. Plusieurs effets peuvent être retrouvés dans une même notification. Les cas recueillis dans la base de pharmacovigilance ont de 1 à 27 effets indésirables co-mentionnés.

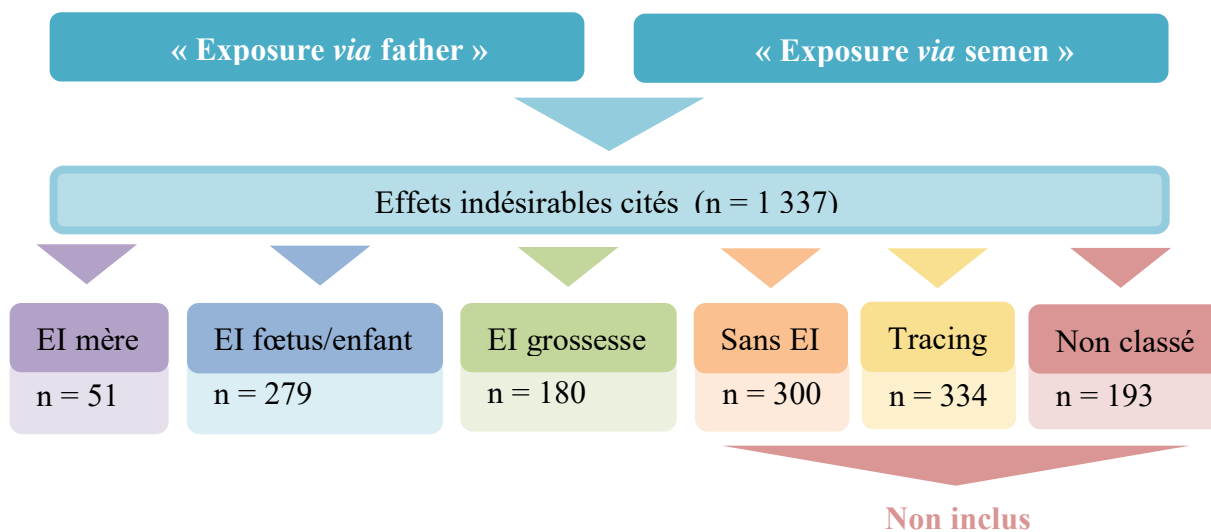


Figure 11 : Recherche dans VigiBase® et classement des effets indésirables, avec le nombre mentionné.

Nous avons choisi de présenter les effets indésirables en fonction de leur impact : sur le déroulement de la grossesse, sur la mère, ou sur le fœtus/l'enfant. Certains effets indésirables cités n'ont pas été retenus pour cette description parce qu'il s'agissait, par exemple, de termes généraux associés aux termes plus précis (voir chapitre « Méthode »). Au total il y a 328 cas de pharmacovigilance qui ont été retenus, soit 62% des cas extraits de Vigibase qui comprenaient au moins un effet indésirable d'intérêt.

Sur 510 effets indésirables retenus, 279 (soit 54,7%) ont concerné le fœtus/l'enfant, 51 (soit 10,0%) la mère et 180 (35,3%) le déroulement de la grossesse. La répartition des cas dans ces trois catégories est représentée en Figure 12.

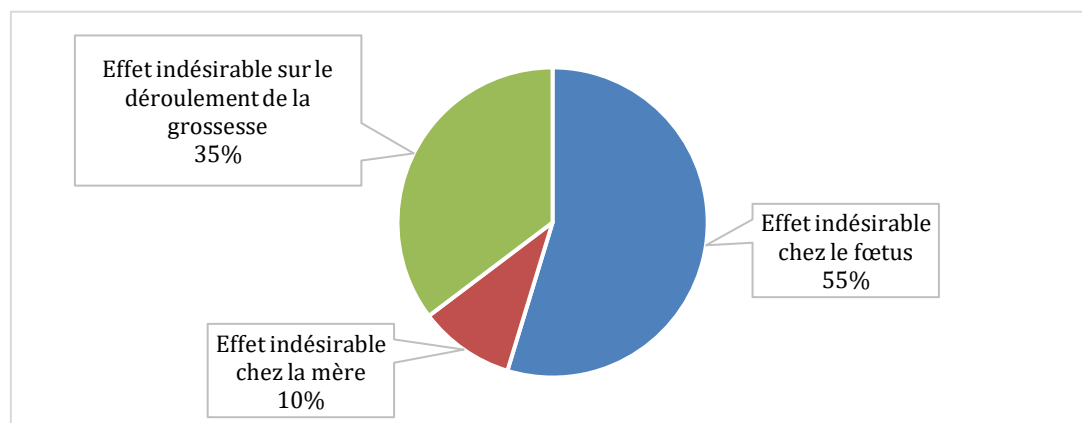


Figure 12 : Répartition des effets indésirables retenus en trois catégories. (N=510)

Plus de la moitié des effets indésirables cités se sont déroulés chez le fœtus / enfant (55%), catégorie qui sera nommée « enfant » pour simplifier par la suite. Les effets indésirables ayant un impact sur le déroulement de la grossesse représentent 35% des effets indésirables cités. Enfin, 10% des effets indésirables sont survenus chez la mère.

#### 1.4.2.1 Effets indésirables chez l'« enfant »

Au total, ce sont 279 effets indésirables chez l'enfant qui ont été cités (55% des effets indésirables retenus dans notre étude) pour 131 cas de pharmacovigilance notifiés.

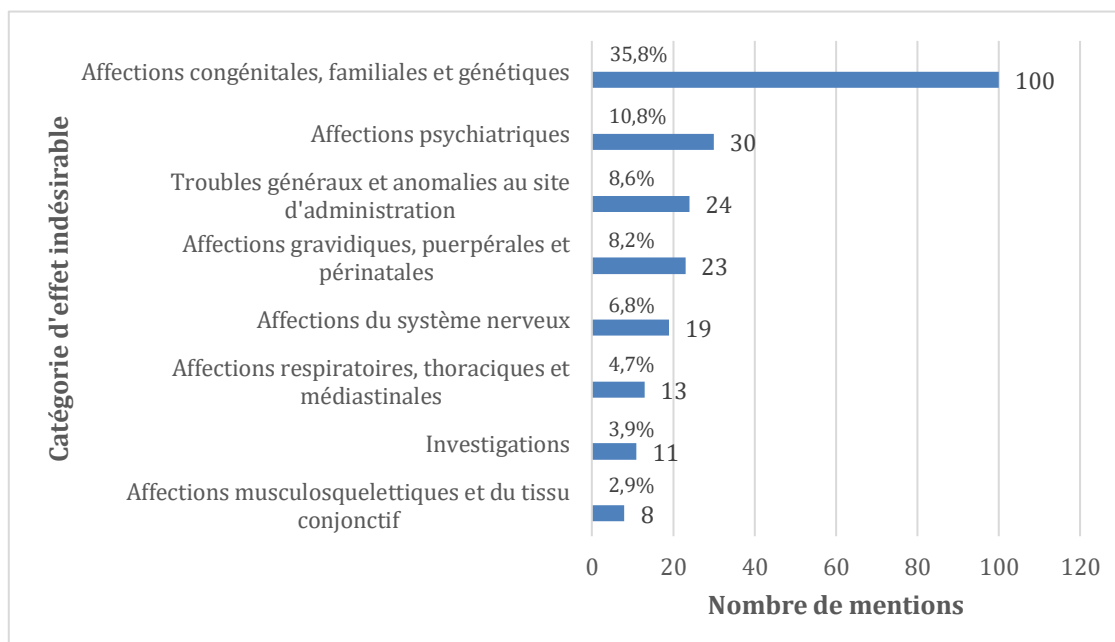


Figure 13 : Catégories d'effets indésirables (SOC) chez le fœtus/enfant les plus couramment cités (n=279)

Plusieurs catégories d'effets indésirables, triés selon la classification MedRA par SOC (System Organ Class), ont été rapportées chez l'enfant (Figure 13). La totalité des effets indésirables cités sur l'enfant est listée en annexe 1.

- *Affections congénitales, familiales et génétiques*

La majorité des effets sur l'enfant sont de type « **affections congénitales, familiales et génétiques** » (100 effets indésirables mentionnés soit 35,8% des effets indésirables chez l'enfant) et correspondent à des malformations.

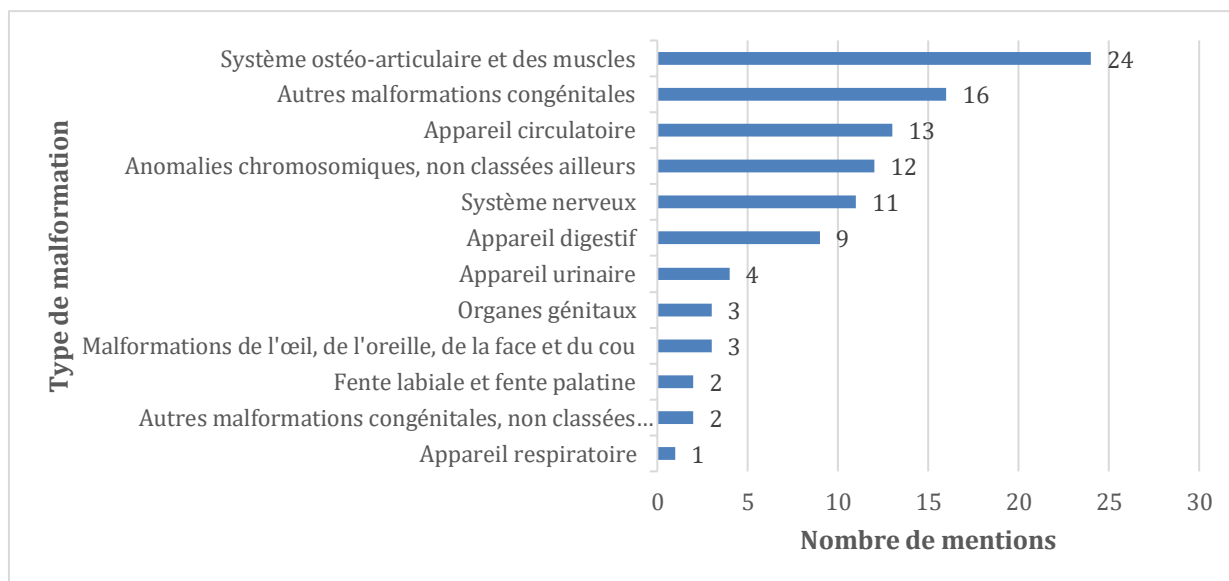


Figure 14 : Types de malformations (HLGT) notifiées. (N=100)

Les malformations congénitales sont présentées par type (terme HLGT MedDRA) et par terme dans le Tableau 3. Les malformations « ostéo-articulaires et des muscles » sont les plus fréquentes (24% des malformations), suivies des malformations « autres » (16%) et des malformations de l'appareil circulatoire (13%).

Tableau 3 : Détail des malformations congénitales notifiées. (N=100)

Catégorie de malformation (HLGT)*	Type de malformation (PT)	Nombre de mentions	Pourcentage total
Malformations congénitales du système ostéo-articulaire et des muscles		24	8,6%
	Pied bot	5	1,8%
	Dysplasie développementale de hanche	2	0,7%
	Hernie congénitale du diaphragme	2	0,7%
	Malformation congénitale de la main	2	0,7%
	Réduction d'un membre	2	0,7%
	Craniosynostose	1	0,4%
	Dysplasie squelettique	1	0,4%
	Brachycéphalie	1	0,4%
	Polydactylie	1	0,4%

	Malformation du crâne	1	0,4%
	Anomalie musculosquelettique congénitale	1	0,4%
	Clinodactylie	1	0,4%
	Malformation du rachis	1	0,4%
	Malformation de membre	1	0,4%
	Gastroschisis	1	0,4%
	Hypoplasie congénitale d'un membre	1	0,4%
<b>Autres malformations congénitales</b>		<b>16</b>	<b>5,7%</b>
	Anomalie congénitale	7	2,5%
	Dysmorphie	3	1,1%
	Syndrome de Prader-Willi	2	0,7%
	Hétérotaxie	1	0,4%
	Syndrome de Silver-Russell	1	0,4%
	Syndrome de Cockayne	1	0,4%
	Sirénomélie	1	0,4%
<b>Malformations congénitales de l'appareil circulatoire</b>		<b>13</b>	<b>4,7%</b>
	Communication interventriculaire	4	1,4%
	Cardiopathie congénitale	2	0,7%
	Communication interauriculaire	1	0,4%
	Anomalie cardiovasculaire congénitale	1	0,4%
	Lévocardie	1	0,4%
	Communication auriculoventriculaire	1	0,4%
	Insuffisance mitrale congénitale	1	0,4%
	Malformation veineuse	1	0,4%
	Persistance du canal artériel	1	0,4%
<b>Anomalies chromosomiques, non classées ailleurs</b>		<b>12</b>	<b>4,3%</b>
	Trisomie 18	3	1,1%
	Trisomie 21	2	0,7%
	Anomalie cytogénétique	1	0,4%
	Mutation génétique acquise	1	0,4%
	Délétion chromosomique	1	0,4%
	Trisomie 13	1	0,4%
	Maladie de Canavan	1	0,4%
	Syndrome de Muckle-Wells	1	0,4%
	Progéria	1	0,4%
<b>Malformations congénitales du système nerveux</b>		<b>11</b>	<b>3,9%</b>
	Anomalie congénitale du système nerveux central	3	1,1%
	Hydrocéphalie congénitale	1	0,4%
	Trouble neurologique congénital	1	0,4%
	Syndrome de Dandy-Walker	1	0,4%
	Dysgénésie cérébrale	1	0,4%
	Spina bifida	1	0,4%
	Anencéphalie	1	0,4%
	Malformation cérébrale	1	0,4%
	Infirmité motrice cérébrale	1	0,4%
<b>Autres malformations congénitales de l'appareil digestif</b>		<b>9</b>	<b>3,2%</b>
	Ankyloglossie congénitale	4	1,4%
	Sténose pylorique	2	0,7%
	Anomalie de la rotation intestinale	1	0,4%
	Micrognathie	1	0,4%
	Atrésie duodénale	1	0,4%

\* Classes HLGT représentant plus de 3% des effets indésirables.

- *Affections psychiatriques*

Après les malformations, on trouve en seconde position les « **affections psychiatriques** » avec 10,8% des effets indésirables cités sur l'enfant. Les troubles du spectre autistique arrivent en tête de cette catégorie. C'est l'effet indésirable le plus mentionné toutes catégories confondues, avec 3,6% du total des effets indésirables notifiés chez l'enfant suivi dans cette catégorie des abus de substances (1,1%) et des insomnies (0,7%) (annexe 1).

- *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Les « **troubles généraux et anomalies au site d'administration** » sont rapportés à hauteur de 8,6% des effets cités chez l'enfant, et comprennent des effets indésirables de type « mort néonatale » (2,1%), « syndrome de sevrage de drogue ou médicament » (1,4%) ou encore « retard du développement » (1,4%).

Les effets de type « mort néonatale » sont souvent accompagnés d'autres effets indésirables. On retrouve ainsi des termes co-notifiés tels que « malformation du rachis » et « hydrocéphalie congénitale », plusieurs « anomalie congénitale », « trouble cardiovasculaire » et « nouveau-né prématuré »...

- *Affections gravidiques*

Pour les « **affections gravidiques** », avec 8,2% des effets sur l'« enfant » on retrouve les faibles poids de naissance représentant 2,1% des effets notifiés, et les troubles fœtaux non précisés (1,1%).

- *Affections du système nerveux*

Les « **affections du système nerveux** » représentent 6,6% des effets notifiés chez l'enfant. Les « convulsions » et les « troubles du système nerveux » sont les plus couramment cités avec 1,1% des effets indésirables chez l'enfant.

- *Affections respiratoires*

On retrouve également des « **affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** » avec des cas d'« insuffisance respiratoire » ou encore de « dyspnée ».



#### 1.4.2.2 Effets indésirables chez la mère

Au total, ce sont 51 effets indésirables chez la mère qui ont été cités suite à une exposition *via* le sperme, soit 10% des effets indésirables retenus dans notre étude, pour 30 cas de pharmacovigilance notifiés.

La catégorie d'effets indésirables la plus mentionnée chez la mère concerne les « affections gravidiques, puerpérales et périnatales » pour 35,3% des mentions chez la mère (Figure 15) suivie des « affections vasculaires ». Les différents effets indésirables sur la mère (*via* le sperme) sont présentés en annexe 2.

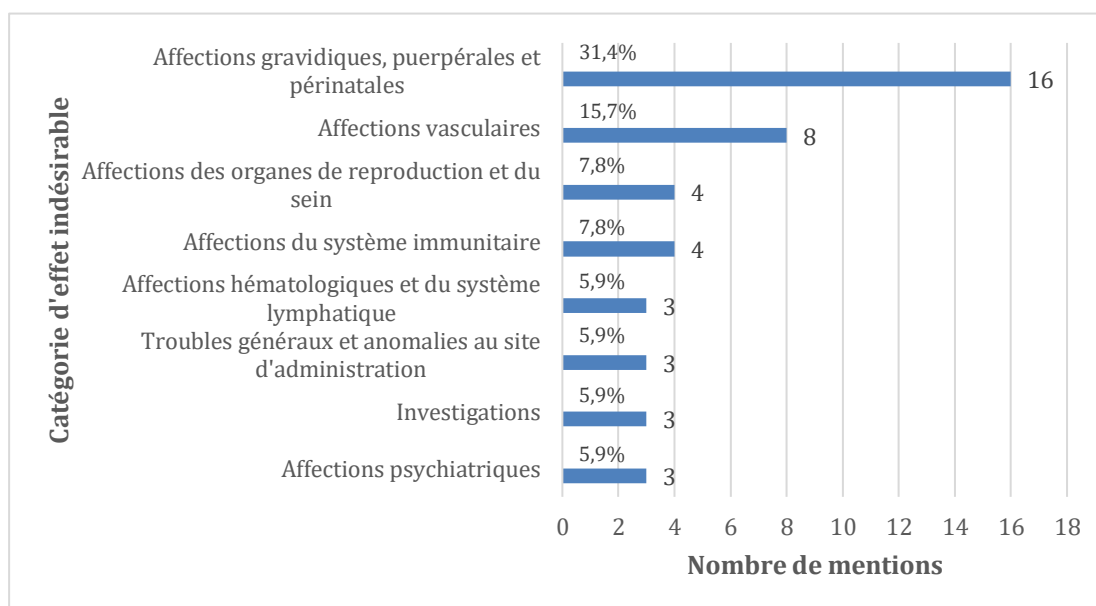


Figure 15 : Catégories d'effets indésirables (SOC) chez la mère les plus couramment cités (n=51)

L'hypertension gravidique est l'effet indésirable le plus rencontré dans la classe « **affections gravidiques, puerpérales et périnatales** » (annexe 2), avec 13,7% de l'ensemble des effets notifiés chez la mère. Suivent la pré-éclampsie et le diabète gestationnel (7,8% chacun).

Les effets indésirables de type « **affections vasculaires** » sont en seconde position avec exclusivement des cas d'hémorragies (15,7%), regroupant les hémorragies pendant la grossesse et en péripartum.

Les « **affections du système immunitaire** » avec 7,8% des effets indésirables sont de type hypersensibilité (5,9%) et réaction anaphylactique (1,9%) suite à une exposition à un médicament *via* le sperme.

Dans les « **affections des organes de reproduction et du sein** », on retrouve des réactions de type rash génital, sécheresse vulvovaginale et sensation de brûlure vulvovaginale.

#### 1.4.2.3 Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse

Au total, ce sont 180 effets indésirables sur le déroulement de la grossesse qui ont été cités, représentant 35% des effets indésirables comptabilisés dans notre étude, pour 160 cas de pharmacovigilance notifiés.

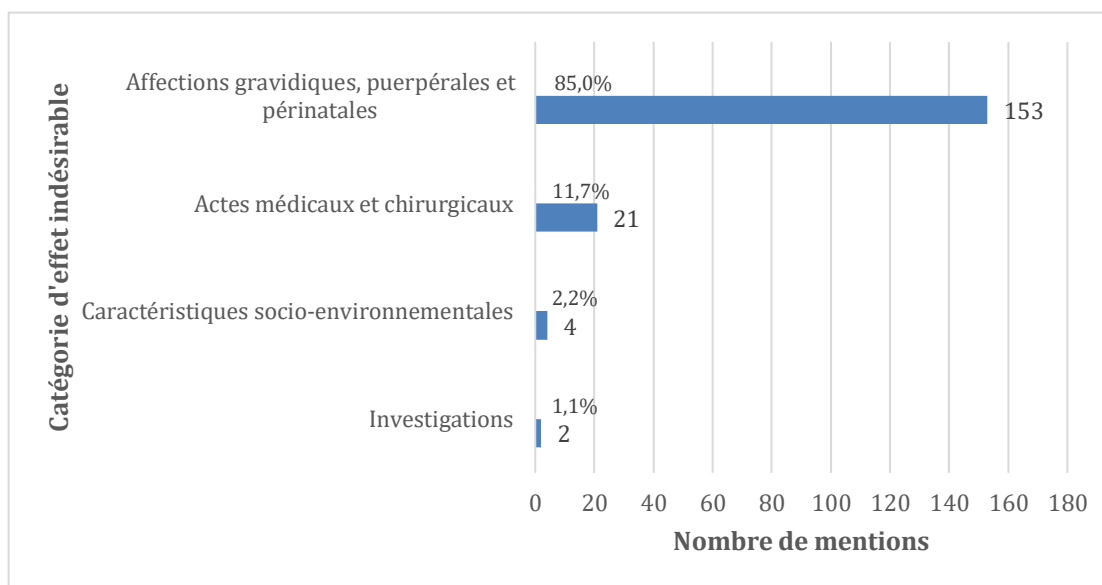


Figure 16 : Catégorie d'effet indésirable (SOC) sur le déroulement de la grossesse (n=180)

Les effets indésirables impactant le déroulement de la grossesse, et par extension parfois le fœtus, sont nombreux. Leur description figure en annexe 3.

La grande majorité des effets indésirables rapportés sont des « **affections gravidiques, puerpérales et périnatales** » (84,5% des effets indésirables sur le déroulement de la grossesse recensés).

On retrouve parmi ces effets une prépondérance d'avortements spontanés survenus avant 22 SA qui représentent 44,4% des effets indésirables sur le déroulement de la grossesse mentionnés (Annexe 3). Les accouchements prématurés représentent 17,8% des mentions et on retrouve ensuite les morts in utero à 7,2% (survenues à partir de 22 SA).

Certains « **actes médicaux** » ont été notifiés, à hauteur de 11,7%, avec notamment des césariennes (8,3%) et des avortements provoqués (3,3%).

### I.4.3. Médicaments

#### I.4.3.1 Généralités

Notre étude a relevé un total de 436 médicaments suspects (principes actifs) cités et impliqués dans nos trois catégories d'effets indésirables *via* le sperme (effet indésirable « enfant », « mère » et « déroulement de la grossesse »). Certains médicaments peuvent être impliqués dans différents types d'effets indésirables (par exemple sur le déroulement de la grossesse et sur le fœtus...). Il y a 149 principes actifs différents. Le nombre de spécialités va de 1 à 16 principes actifs différents par cas. En moyenne, nous recensons  $1,5 \pm 1,3$  médicaments par cas notifié.

Les médicaments ont été triés selon la classification ATC (classification anatomique, thérapeutique et chimique), qui comprend 5 niveaux. Les 14 groupes anatomiques du premier niveau de la classification ATC dans lesquels les médicaments ont été classés sont représentés ci-dessous avec leur nombre de citations.

Tableau 4 : Répartition des médicaments (principes actifs) parmi les 14 groupes anatomiques de la classification ATC. (N=436)

ATC*	Dénomination	Nombre de lignes	Pourcentage
A	Système digestif et métabolisme	9	2,1%
B	Sang et organes hématopoïétiques	6	1,4%
C	Système cardio-vasculaire	9	2,1%
D	Dermatologie	21	4,6%
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles	17	3,9%
H	Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	9	2,1%
J	Anti-infectieux (usage systémique)	59	13,5%
L	Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs	186	42,7%
M	Système musculo-squelettique	6	1,4%
N	Système nerveux	83	19,0%
R	Système respiratoire	3	0,7%
V	Divers	23	5,3%

\* 5 citations (1,1%) correspondent à des médicaments sans code ATC (« médicament expérimental », l'« non codé » ou « menthol ; zinc »).

#### I.4.3.2 Médicaments impliqués dans les effets indésirables **chez le fœtus** / enfant

Plusieurs médicaments ont pu être cités dans une notification d'effet indésirable. Ainsi, parmi l'ensemble des 131 cas recensés d'effet indésirable sur le fœtus/enfant, 204 médicaments ont été cités. Ces spécialités représentent 90 principes actifs différents.

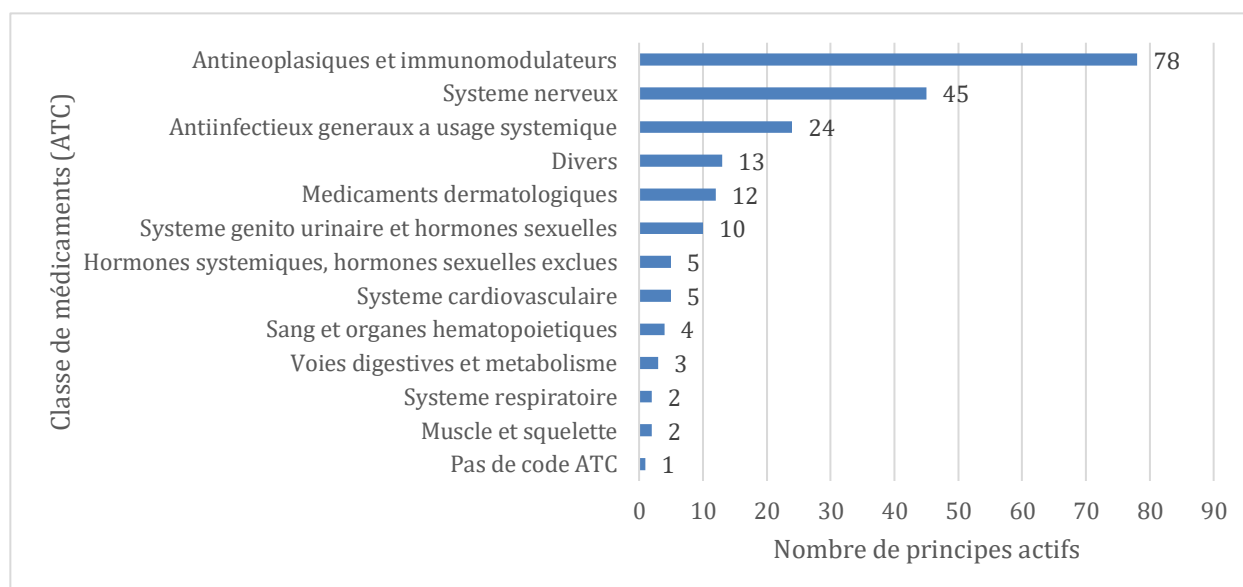


Figure 17 : Classes (ATC) de médicaments retrouvés dans les effets indésirables chez l'enfant. (N=204)

Trois grandes classes de médicaments représentent 72,1% des médicaments cités dans les effets indésirables chez l'enfant : les « antinéoplasiques et immunomodulateurs » (38,2%), les médicaments du « système nerveux » (22,1%) et les « anti-infectieux à usage systémique » (11,8%) (Figure 17).

Tableau 5 : Extrait de l'annexe 4 des principaux médicaments par classe ATC et DCI impliqués chez l'enfant. (N=183)

Catégorie de médicament*	Type de médicament	Principe actif	Nom bre	Pource ntage
Antinéoplasiques et immunomodulateurs			<b>78</b>	<b>38,2%</b>
	Immunosuppresseurs		<b>43</b>	<b>21,1%</b>
		Acide mycophénolique	15	7,4%
		Tacrolimus	4	2,0%
		Natalizumab	4	2,0%
		...	...	...
	Immunostimulants		<b>19</b>	<b>9,3%</b>
		Interferon beta-1a	13	6,4%
		...	...	...
	Antinéoplasiques		<b>16</b>	<b>7,8%</b>
	Imatinib	6	2,9%	
	Nilotinib	2	1,0%	
	...	...	...	
Système nerveux			<b>44</b>	<b>21,6%</b>
	Analgésiques		<b>20</b>	<b>9,8%</b>
		Buprenorphine	14	6,9%
		Morphine	3	1,5%
		...	...	...
Psychoanaleptiques		<b>11</b>	<b>5,4%</b>	

	Sertraline	3	1,5%
	Paroxetine	2	1,0%
	...	...	...
	<b>Antiépileptiques</b>	<b>6</b>	<b>2,9%</b>
	Acide valproïque	4	2,0%
	...	...	...
	<b>Psycholeptiques</b>	<b>4</b>	<b>2,0%</b>
	Aripiprazole	2	1,0%
	...	...	...
	<b>Autres médicaments du système nerveux</b>	<b>4</b>	<b>2,0%</b>
	Naltrexone	1	0,5%
	...	...	...
<b>Anti-infectieux généraux à usage systémique</b>		<b>24</b>	<b>11,8%</b>
	<b>Antiviraux à usage systémique</b>	<b>22</b>	<b>10,8%</b>
	Ribavirine	8	4,4%
	Tenofovir	3	1,5%
	Emtricitabine	3	1,5%
	...	...	...
	<b>Antibactériens à usage systémique</b>	<b>2</b>	<b>1,0%</b>
	Sulfaméthoxazole	1	0,5%
	Triméthoprim	1	0,5%
<b>Divers</b>		<b>13</b>	<b>6,4%</b>
	<b>Tous autres médicaments</b>	<b>13</b>	<b>6,4%</b>
	Naloxone	13	6,4%
<b>Médicaments dermatologiques</b>		<b>12</b>	<b>5,9%</b>
	<b>Antipsoriasique a usage systémique</b>	<b>6</b>	<b>2,9%</b>
	Acide fumarique	6	2,9%
	<b>Autres préparations dermatologiques</b>	<b>4</b>	<b>2,0%</b>
	Tacrolimus	3	1,5%
	...	...	...
	<b>Préparations antiacnéiques</b>	<b>2</b>	<b>1,0%</b>
	Isotretinoïne	2	1,0%
<b>Système génito-urinaire et hormones sexuelles</b>		<b>10</b>	<b>4,9%</b>
	<b>Médicaments urologiques</b>	<b>9</b>	<b>4,4%</b>
	Finasteride	5	2,5%
	Sildenafil	3	1,5%
	...	...	...
	<b>Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale</b>	<b>1</b>	<b>0,5%</b>
	Testosterone	1	0,5%

\* Classes ATC de 1<sup>er</sup> niveau représentant plus de 3,0% des médicaments cités.

La principale catégorie de médicaments cités dans les cas d'effets indésirables sur l'enfant (né ou à naître) est celle des « **antineoplasiques et immunomodulateurs** » (38,2%). Les « immunosuppresseurs » sont les principaux représentants de cette catégorie, avec l'acide mycophénolique (7,4% des principes actifs) ; les « immunostimulants » composés des

interférons (9,3%) dont l'interféron bêta-1a (6,4%) et les « antinéoplasiques » avec l'imatinib (2,9%) et le nilotinib (1,0%), voir Tableau 5.

Les médicaments du « **système nerveux** » représentent ensuite 21,6% des médicaments mentionnés chez l'enfant. Ils sont représentés principalement par la buprénorphine (6,9%), et des antidépresseurs, dont la paroxétine, pour 5,4% des médicaments mentionnés chez l'enfant. On retrouve également des antiépileptiques, avec principalement l'acide valproïque (2,0%). La catégorie de médicaments « **divers** » comprend la naloxone (6,4%), utilisée en association avec la buprénorphine.

Les « **antiinfectieux généraux à usage systémique** » représentent 11,8% des médicaments retrouvés chez l'enfant. Les types de médicaments les plus couramment décrits sont les antiviraux systémiques, dont la ribavirine (4,4% des médicaments trouvés chez les enfants).

Dans la catégorie des « **médicaments dermatologiques** » (5,9% des médicaments chez l'enfant), l'acide fumarique (2,9%) et le tacrolimus (1,5%) sont les plus représentés.

Les médicaments du « **système génito-urinaire** » correspondent à 4,9% des médicaments suspectés notifiés dans les effets indésirables chez l'enfant *via* le sperme. On retrouve majoritairement le finastéride (2,5%).

- *Classement par DCI*

Le palmarès des 12 médicaments les plus souvent notifiés est listé dans le Tableau 6. On retrouve principalement des **immunomodulateurs** avec des immunosuppresseurs dont l'acide mycophénolique (7,4%) en tête du palmarès ou le tacrolimus (3,4%), des **interférons** dont l'interféron bêta-1a (6,4%), ou des **anticorps monoclonaux** immunosuppresseurs comme le natalizumab (2,0%). Des **opiacés** sont également mentionnés, avec la buprénorphine à 6,9% (en association avec la naloxone ou seule). On retrouve également un **antiviral**, la ribavirine (3,9%), un **antipsoriasique** (utilisé en Allemagne), l'acide fumarique (2,9%), et un **antiépileptique** : l'acide valproïque (2,0%).

Tableau 6 : Palmarès des principes actifs mentionnés pour les effets indésirables chez l' « enfant ». (N=204)

Principe actif	Nombre de mentions	Pourcentage
Acide mycophénolique	15	7,4%
Buprenorphine	14	6,9%
Naloxone	13	6,4%
Interferon beta-1a	13	6,4%
Ribavirine	8	3,9%
Tacrolimus	7	3,4%
Acide fumarique	6	2,9%
Imatinib	6	2,9%
Finasteride	5	2,5%
Prednisone	4	2,0%
Natalizumab	4	2,0%
Acide valproïque	4	2,0%

#### 1.4.3.3 Médicaments impliqués dans les effets indésirables chez la mère

Au total, 67 médicaments ayant un impact, *via* le sperme, sur la mère ont été rapportés représentant 49 principes actifs différents. Certains médicaments contiennent plusieurs principes actifs, comme la buprénorphine associée à la naloxone.

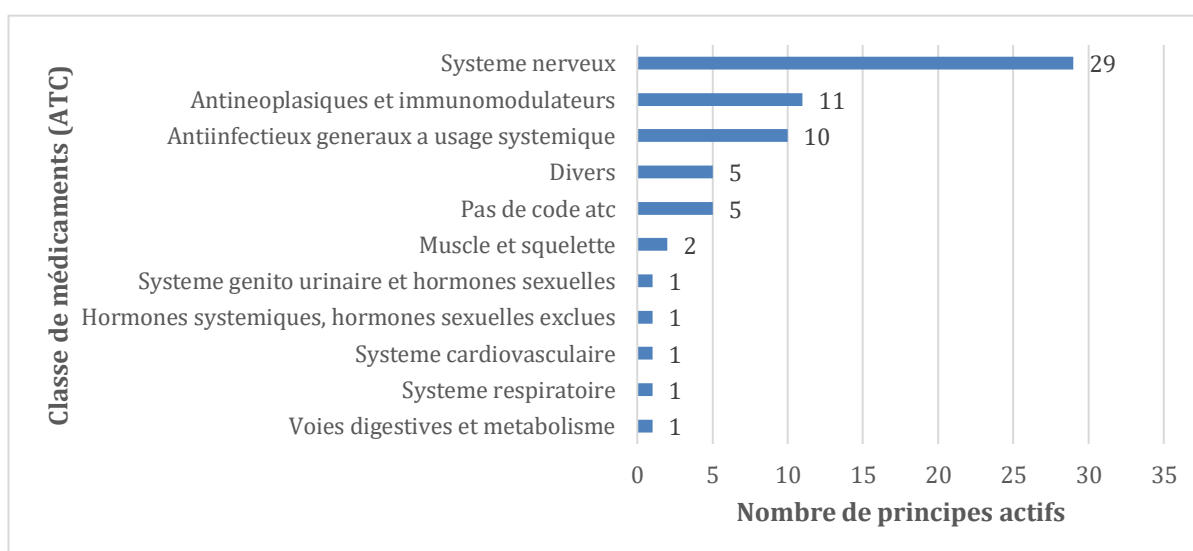


Figure 18 : Classes (ATC) de médicaments retrouvés chez la mère. (N=67)

Trois grandes classes de médicaments représentent 74,6% des médicaments suspectés pour les effets indésirables chez la mère *via* le sperme : les médicaments du « système

nerveux » (43,3%), les « antinéoplasiques et immunomodulateurs » (16,4%), et les « anti-infectieux généraux à usage systémique » (14,9%) (Figure 18).

Tableau 7 : Nombre de citations et pourcentages de médicaments mentionnés sur la femme enceinte. (N=126)

Catégorie de médicaments*	Type de médicaments	Nombre de mentions	Pourcentage
<b>Système nerveux</b>		<b>29</b>	<b>43,3%</b>
	Analgésiques	11	16,4%
	Psychoanaleptiques	9	13,4%
	Psycholéptiques	7	10,5%
	Antiépileptiques	2	3,0%
<b>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</b>		<b>11</b>	<b>16,4%</b>
	Immunosuppresseurs	8	12,0%
	Immunostimulants	3	4,5%
<b>Antiinfectieux généraux à usage systémique</b>		<b>10</b>	<b>14,9%</b>
	Antiviraux à usage systémique	6	8,9%
	Antibactériens à usage systémique	4	6,0%

\* Catégories représentant plus de 8% des médicaments cités.

Le détail des principes actifs retrouvés est en annexe 5. Les médicaments les plus souvent notifiés lors d'un effet indésirable survenu chez la mère sont les médicaments du « **système nerveux** » à 43,3% du total des médicaments retrouvés chez la mère (Tableau 7). Sont principalement retrouvés des analgésiques (16,4%) avec la buprénorphine à 10,5% (seule ou en association avec la naloxone). On retrouve ensuite des antidépresseurs, avec 13,4% des médicaments cités (dont la venlafaxine, sertraline, amitriptyline, bupropion, trazodone, citalopram et escitalopram, fluoxétine), des antipsychotiques (10,5%), et des antiépileptiques (3,0%).

La seconde catégorie de médicaments la plus notifiée correspond aux « **antineoplasiques et immunomodulateurs** » (16,4%). Les immunosuppresseurs sont retrouvés en majorité à 11,9%. Le natalizumab est le principe actif le plus mentionné parmi les immunosuppresseurs avec 6,0% du total des médicaments retrouvés chez la mère. On retrouve ensuite les interférons (interféron beta1-a et peginterféron alfa2-a) pour les immunostimulants (4,5% au total).

Les « **antiinfectieux à usage systémique** » représentent 14,9% des médicaments pourvoyeurs d'effets chez la mère, dont les antiviraux à usage systémique (9,0% des



médicaments chez la mère) avec la ribavirine ; et les antibactériens à usage systémique (6,0%) avec l'amoxicilline.

- *Classement par DCI*

Le palmarès des principes actifs cités dans les effets indésirables chez la mère est présenté dans le Tableau 8. Les **opiacés** sont les principes actifs majoritaires, avec la buprénorphine, en association avec la naloxone ou seule (10,4% au total). On retrouve un **anticorps monoclonal**, le natalizumab, pour 6,0% des effets indésirables retrouvés chez la mère. Les **interférons** sont cités à hauteur de 4,5%. Viennent ensuite un **antibiotique**, l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique (3,0%), et un **antiviral**, la ribavirine (3,0%).

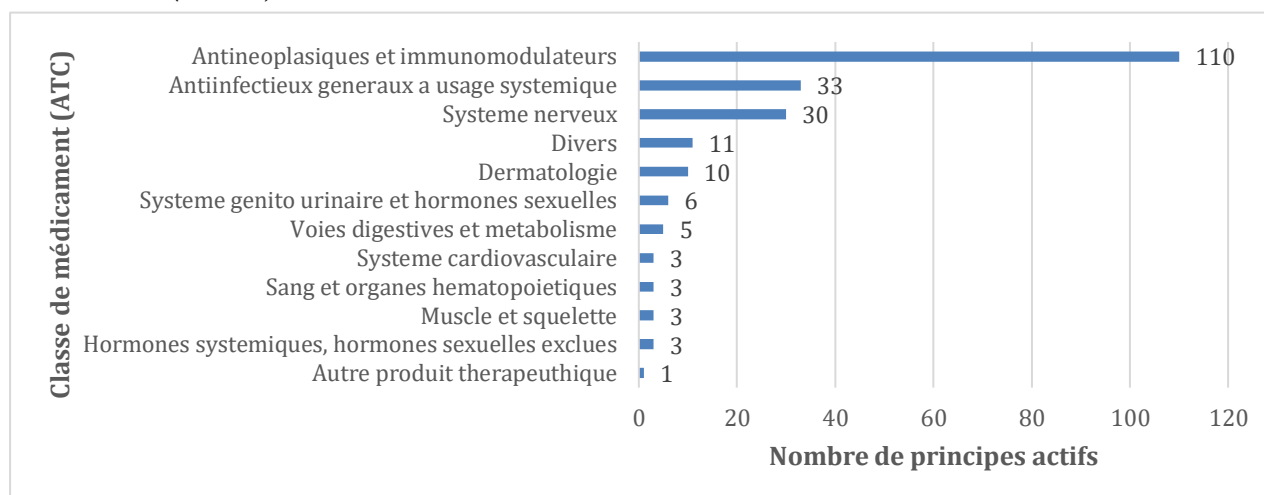
Tableau 8 : Palmarès des principes actifs mentionnés pour les effets indésirables chez la mère.  
(N=67)

Principe actif	Nombre	Pourcentage
Buprénorphine	7	10,4%
Naloxone	5	7,5%
Natalizumab	4	6,0%
Interférons	3	4,5%
Amoxicilline	2	3,0%
Acide clavulanique	2	3,0%
Ribavirine	2	3,0%

#### 1.4.3.4 Médicaments impliqués dans les effets indésirables sur le déroulement de la grossesse

Pour l'ensemble des 160 cas recensés d'effet indésirable sur le déroulement de la grossesse, 218 médicaments ont été cités. Ces spécialités représentent 84 principes actifs différents.

Figure 19 : Grandes classes (ATC) de médicaments retrouvés pour le déroulement de la grossesse. (N=218)



Trois grandes classes de médicaments représentent 79,4% des médicaments à l'origine d'effets indésirables sur le déroulement de la grossesse : les « antinéoplasiques et immunomodulateurs » (50,5%), les « anti-infectieux à usage systémique » (15,1%) et les médicaments du « système nerveux » (13,8%) (Figure 19).

Tableau 9 : Nombre de citations et pourcentages de médicaments suspectés sur le déroulement de la grossesse. (N=218)

Catégorie de médicament*	Type de médicament	Nombre de mentions	Pourcentage
<b>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</b>		<b>110</b>	<b>52,9%</b>
	Immunosuppresseurs	57	26,1%
	Immunostimulants	31	14,2%
	Antinéoplasiques	22	10,1%
<b>Antiinfectieux généraux à usage systémique</b>		<b>33</b>	<b>15,1%</b>
	Antiviraux à usage systémique	31	14,2%
	Antibactériens à usage systémique	2	0,9%
<b>Système nerveux</b>		<b>30</b>	<b>13,8%</b>
	Analgésiques	15	6,9%
	Psycholeptiques	5	2,3%
	Psychoanaleptiques	5	2,3%
	Antiépileptiques	5	2,3%
<b>Divers</b>		<b>11</b>	<b>5,0%</b>
	Tous autres médicaments	11	5,0%
<b>Dermatologie</b>		<b>9</b>	<b>4,3%</b>
	Anti-psoriasiques à usage systémique	9	4,3%
<b>Système génito-urinaire et hormones sexuelles</b>		<b>6</b>	<b>2,9%</b>
	Médicaments à usage urologique	5	2,4%
	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	1	0,5%

\* Catégories représentant plus de 2,0% des médicaments cités.

Le détail des principes actifs retrouvés est en annexe 6. Les « **antinéoplasiques et immunomodulateurs** » sont en grande partie composés des immunosuppresseurs (26,1% des médicaments cités dans les effets indésirables sur le déroulé de la grossesse), dont l’inflximab (8,7%) et le fingolimod (5,1%) principalement. Sont également majoritairement représentés les « immunostimulants » (14,2%) composés exclusivement d’interférons dont le principal est l’interféron beta-1a (8,7%) ; et les « antinéoplasiques » (10,1%) avec des inhibiteurs de protéines kinase dont l’imatinib (3,4%) et le nilotinib (1,4%).

Les « **anti-infectieux à usage systémique** » sont notifiés à hauteur de 15,1% du total des médicaments, avec essentiellement des antiviraux à usage systémique (14,2%) dont la ribavirine (6,4%) et l’entecavir (2,8%). On retrouve également des antibactériens tétracycliques (0,9%) avec la minocycline et la doxycycline.

Les médicaments du « **système nerveux** » sont largement mentionnés (13,8%), et les analgésiques représentent 6,9% des principes actifs avec notamment la buprénorphine seule ou en association avec la naloxone (Suboxone<sup>®</sup>) pour 5,5% des médicaments retrouvés sur le déroulement de la grossesse. Parmi les antidépresseurs (2,3%) on retrouve la paroxétine (0,9%).

- *Classement par DCI*

Le palmarès des médicaments mentionnés sur le déroulement de la grossesse se trouve dans le Tableau 10. Les **immunosuppresseurs** sont les principaux retrouvés, avec l’inflximab (8,7% des principes actifs cités sur le déroulement de la grossesse), ainsi que le fingolimod (5,0%), l’étanercept (1,8%), le tacrolimus et des **anticorps monoclonaux** (natalizumab, adalimumab, ustekinumab...). Est également notifié un **antinéoplasique**, l’imatinib (3,2%).

On retrouve ensuite des **dérivés opioïdes**, dont la buprénorphine en association avec la naloxone ou seule (6,4% au total). Il est également notifié des cytokines **immunostimulantes**, les interférons, avec l’interféron beta-1a (8,7%) et les peginterferon alfa-2a et alfa-2b (1,8% chacun). Viennent ensuite des **antiviraux** tels que la ribavirine (5,5%) et l’entecavir (2,8%).

Tableau 10 : Palmarès des principes actifs cités dans les effets indésirables sur le déroulement de la grossesse. (N=218)

Principe actif	Nombre de mentions	Pourcentage
Infliximab	19	8,7%
Interféron beta-1a	19	8,7%
Buprénorphine	15	6,4%
Ribavirine	14	5,5%
Fingolimod	11	5,0%
Naloxone	11	5,0%
Fumaric acid	9	4,1%
Imatinib	7	3,2%
Entecavir	6	2,8%
Peginterferon alfa-2b	4	1,8%
Peginterferon alfa-2a	4	1,8%
Finasteride	4	1,8%
Etanercept	4	1,8%
Natalizumab	3	1,4%
Sofosbuvir	3	1,4%
Nilotinib	3	1,4%
Tacrolimus	3	1,4%
Adalimumab	3	1,4%
Ustekinumab	3	1,4%

#### 1.4.4. Liens entre médicaments et effets indésirables

Nous avons décrit les effets indésirables qui survenaient dans chaque catégorie étudiée, et analysé les médicaments les plus souvent retrouvés dans ces déclarations d'effets indésirables.

Nous allons maintenant nous intéresser au lien médicament/effet indésirable en décrivant quels sont les médicaments suspectés d'être impliqués dans certains effets indésirables (les plus fréquents).

##### 1.4.4.1 Chez l'enfant

- *Principes actifs cités dans les malformations congénitales :*

Les effets les plus retrouvés chez l'enfant sont les **malformations congénitales** (des « affections congénitales, familiales et génétiques »). Les principes actifs suspectés d'induire des malformations congénitales *via* le sperme dans notre étude sont représentés dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Palmarès des principes actifs cités dans les malformations congénitales (N=93)

Principe actif	Nombre de malformations	Pourcentage
Acide mycophénolique	15	16,1%
Tacrolimus	7	7,5%
Finasteride	4	4,3%
Prednisone	4	4,3%
Infliximab	3	3,2%
Ribavirine	3	3,2%
Imatinib	3	3,2%
Ustekinumab	3	3,2%
Natalizumab	2	2,2%
Sildenafil	2	2,2%
Paroxétine	2	2,2%
Fingolimod	2	2,2%
Interféron beta-1a	2	2,2%
Amlodipine	2	2,2%

On retrouve principalement des **immunosuppresseurs** mentionnés dans les malformations congénitales, avec l'acide mycophénolique (16,1%), le tacrolimus (7,5%), l'imatinib (3,2%), le fingolimod (2,2%), et des **anticorps monoclonaux** comme l'ustekinumab (3,2%) et l'infliximab (3,2%). On retrouve également un **corticoïde**, la prednisone (4,3%).

Un **antiviral** est mentionné, la ribavirine (2,2%) et on retrouve également des **antidépresseurs** tels que la paroxétine (2,2%).

- *Principes actifs cités dans les affections psychiatriques :*

Dans les **affections psychiatriques**, tout effet indésirable confondu, les médicaments du système nerveux sont les plus mentionnés (64,3%) avec la buprénorphine (23,1%) en association avec la naloxone ou seule, et l'acide valproïque (7,7%). On retrouve également les interférons à 10,7%. Les médicaments cités dans les troubles du spectre autistique, principal effet indésirable cité parmi les troubles psychiatriques, sont similaires avec la buprénorphine, la naloxone, l'acide valproïque et les interférons.

Tableau 12 : Palmarès des principes actifs notifiés pour les affections psychiatriques chez l'enfant (N=28).

Principe actif	Nombre	Pourcentage
Buprénorphine	9	32,1
Naloxone	6	21,4
Interférons	3	10,7%
Morphine	2	7,7%
Acide valproïque	2	7,7%

- *Principes actifs cités dans les morts néonatales :*

Le médicament le plus retrouvé dans les cas de mort néonatale est l'imatinib (28,6%) un anticancéreux inhibiteur des tyrosines kinases, suivi en proportion équivalente par la varénicline, l'isotrétinoïne, buprénorphine, warfarine et sildénafil (14,3%).

#### 1.4.4.2 Chez la mère

Les effets les plus retrouvés chez la mère sont les « affections gravidiques, puerpérales et périnatales » avec l'hypertension gravidique principalement.

- *Principes actifs cités dans l'hypertension gravidique :*

Les médicaments retrouvés dans les cas d'hypertension gravidique sont principalement des **dérivés opioïdes** comprenant l'association fixe buprénorphine + naloxone, buprénorphine seule, la morphine, et l'hydromorphone. Sont également notifiés des **antiviraux** avec la ribavirine (12,5%) et le sofosbuvir (6,3%); ainsi que des **immunomodulateurs** avec l'interféron alfa-2a et l'infliximab.

Tableau 13 : Principes actifs cités pour l'hypertension gravidique chez la mère. (N=16)

Principe actif	Nombre de mentions	Pourcentage
Buprénorphine	4	25%
Naloxone	3	18,8%
Ribavirine	2	12,5%
Morphine	1	6,3%
Denosumab	1	6,3%
Opioids	1	6,3%
Peginterferon alfa-2a	1	6,3%
Sofosbuvir	1	6,3%
Hydromorphone	1	6,3%
Infliximab	1	6,3%

- *Principes actifs cités dans les hémorragies :*

On retrouve dans les médicaments imputés pour les **hémorragies** chez la mère des dérivés **opioïdes** (Buprénorphine et naloxone), des **antiviraux** (ritonavir, atazanavir) et la gabapentine.

Tableau 14 : Principes actifs cités pour les hémorragies chez la mère. (N=8)

Principe actif	Nombre de mentions	Pourcentage
Buprénorphine	2	25,0%
Naloxone	2	25,0%
Ritonavir	1	12,5%
Opioïdes	1	12,5%
Atazanavir	1	12,5%
Gabapentine	1	12,5%

- *Principes actifs cités dans le diabète gestationnel :*

Les principes actifs mentionnés dans les cas de diabète gestationnel (Tableau 15) sont des **immunosuppresseurs** avec l'etanercept et le natalizumab. On retrouve un antiviral, l'entecavir ; un antipsychotique atypique l'aripiprazole et un antibiotique (non précisé).

Tableau 15 : Principes actifs cités pour le diabète gestationnel. (N=6)

Principe actif	Nombre de mentions	Pourcentage
Etanercept	1	16,7%
Entecavir	1	16,7%
Natalizumab	1	16,7%
Aripiprazole	1	16,7%
Antibiotics	1	16,7%

- *Principes actifs cités dans la pré-éclampsie :*

Dans les cas de **pré-éclampsie**, les principes actifs cités sont des anticorps monoclonaux avec le natalizumab et le golimumab ; et des antiviraux avec le sofosbuvir, et la ribavirine (Tableau 16).

Tableau 16 : Principes actifs cités pour la pré-éclampsie. (N=5)

Principe actif	Nombre de mentions	Pourcentage
Natalizumab	2	40%
Golimumab	1	20%
Sofosbuvir	1	20%
Ribavirine	1	20%

- *Principes actifs cités dans les hypersensibilités et réactions anaphylactiques :*

Les cas d'**hypersensibilités** et réactions anaphylactiques ont été rapportés chez des femmes dont le partenaire était traité par des antibiotiques tels que l'amoxicilline et l'oxytétracycline, à l'ibuprofène, au sumatriptan, et au tocilizumab.

#### 1.4.4.3 Sur le déroulement de la grossesse

La catégorie d'effets la plus mentionnée sur le déroulement de la grossesse est les « affections gravidiques, puerpérales et périnatales » avec les fausses couches (avortements) spontanées.

- *Principes actifs cités dans les fausses couches spontanées :*

Tableau 17 : Palmarès des principes actifs notifiés pour les fausses couches spontanées.  
(N=105)

Principe actif	Nombre	Pourcentage
Infliximab	10	9,5%
Buprénorphine	10	9,5%
Naloxone	8	7,6%
Fingolimod	8	7,6%
Interferon beta-1a	4	3,8%
Entecavir	4	3,8%
Finasteride	4	3,8%
Imatinib	3	2,9%
Ribavirine	3	2,9%
Interferon beta-1b	2	1,9%
Peginterferon alfa-2b	2	1,9%
Tocilizumab	2	1,9%
Temazepam	2	1,9%
Acide fumarique	2	1,9%
Golimumab	2	1,9%
Levothyroxine	2	1,9%

Les médicaments suspects dans les cas de **fausses couches spontanées** sont des **immunosuppresseurs** (34,7% des médicaments cités) avec des anticorps monoclonaux comme l'infliximab en majorité (9,5%), le golimumab (1,9%) et le tocilizumab (1,9%), suivi par le fingolimod (7,6%). L'imatinib est le principal **antinéoplasique** cité (2,9%). Les cytokines immunostimulantes sont aussi largement représentées avec les **interférons** (7,6%).

Les **médicaments du système nerveux** sont souvent déclarés (17,0%) dans la survenue des fausses couches spontanées. Les principaux retrouvés sont les médicaments du sevrage aux opioïdes pour 9,5%, avec la buprénorphine seule ou en association à la naloxone. Les **antiviraux** représentent 6,7% des médicaments avec l'entecavir (3,8%) et la ribavirine (2,9%). Le finastéride est mentionné dans 3,8% des cas. On retrouve également les médicaments de la thyroïde (2,9%) tels que la lévothyroxine.



- *Principes actifs cités dans les prématurités :*

Tableau 18 : Palmarès des principes actifs notifiés pour les nouveaux nés prématurés. (N=39)

Principe actif	Nombre	Pourcentage
Interféron beta-1a	7	17,9%
Infliximab	4	10,3%
Ribavirine	3	7,7%
Fingolimod	2	5,1%
Adalimumab	2	5,1%
Imatinib	2	5,1%
Buprénorphine	2	5,1%

Les principes actifs mentionnés dans les cas impliquant une **naissance prématurée du nouveau-né** sont en majorité des cytokines **immunostimulantes**, comme l'interféron beta-1a (17,9%). On retrouve ensuite des anticorps monoclonaux avec l'infliximab (10,3%) et l'adalimumab (5,1%), ainsi que des **antiviraux** comme la ribavirine (7,7%). On retrouve aussi des dérivés des opioïdes avec la buprénorphine (5,1%) seule ou en association à la naloxone.

- *Principes actifs cités dans les morts in utero :*

Tableau 19 : Principes actifs notifiés pour les morts in utero. (N=20)

Principe actif*	Nombre	Pourcentage
Buprénorphine	3	15%
Tacrolimus	2	10%
Naloxone	2	10%
Paroxétine	2	10%
Opioïdes	1	5%
Acide mycophénolique	1	5%
Morphine	1	5%
Fingolimod	1	5%
Nilotinib	1	5%
Hydromorphone	1	5%
Imatinib	1	5%
Liraglutide	1	5%
Tacrolimus	1	5%
Edoxaban	1	5%
Etanercept	1	5%

Dans les cas de **morts in utero**, les principes actifs les plus mentionnés sont la buprénorphine (15%), et en quantité équivalente (10%), la paroxétine, le tacrolimus et la naloxone. Il est à noter la citation d'autres dérivés opioïdes (15%) tels que la morphine et l'hydromorphone, en dehors de ce palmarès.

## II. Étude SeMenMed : prescription des médicaments à risque sur la descendance chez **l'homme en âge de procréer** : à partir des données de l'EGB

### II.1. Introduction

Chez l'homme peu de données existent quant aux effets délétères potentiels de l'exposition aux médicaments sur sa descendance. On retrouve des publications sur les effets des médicaments sur la fertilité masculine, mais très peu de données sur les effets potentiels sur le fœtus ou le déroulement de la grossesse de l'exposition paternelle aux médicaments.

Un premier travail sur l'exposition paternelle médicamenteuse (40) rapportait que des médicaments pouvaient se retrouver en quantité non négligeable dans le sperme ou altérer les spermatozoïdes, et avoir ainsi une toxicité directe ou indirecte sur le fœtus et la femme enceinte. Cette étude montrait également un manque de données quant aux médicaments à risque lors d'exposition paternelle.

Nous avons réalisé une étude dans la base mondiale de Pharmacovigilance (Vigibase<sup>®</sup>) sur les effets indésirables chez la descendance et sur le déroulement de la grossesse recueillis suite à une exposition médicamenteuse paternelle présentée dans le chapitre précédent. Pour compléter ce travail, nous avons réalisé une étude dans l'Échantillon généraliste de Bénéficiaires (EGB) pour évaluer l'exposition des hommes aux médicaments les plus fréquemment impliqués dans ces effets indésirables ainsi qu'aux médicaments grands tératogènes (qui pourraient avoir un impact, en cas de passage dans le sperme, sur le fœtus). L'EGB est la base de données la plus adaptée pour cette étude, car elle recense les prescriptions et délivrances des médicaments remboursés à la population générale.

### II.2. Objectif

L'objectif principal de l'étude est de décrire les prescriptions de médicaments d'intérêt chez les hommes français en âge de procréer, c'est-à-dire les médicaments les plus impliqués dans les effets indésirables *via* le sperme cités dans notre étude précédente, mais également ceux connus comme étant de grands tératogènes (qui pourraient avoir des effets délétères, en cas de passage dans le sperme, sur le fœtus).

## 11.3. Méthode

### 11.3.1. Source de données

L'Échantillon généraliste des Bénéficiaires (EGB) a été utilisé pour réaliser cette étude.

L'EGB est un échantillon permanent, anonyme et représentatif au 1/97ème de l'ensemble des personnes assurées/protégées (bénéficiaires) par les régimes d'assurance maladie obligatoires (RG, RA, RSI/IND et de 10 SLM). Les individus ont été sélectionnés pour avoir la même distribution « tranche d'âges / sexe » que celle de la population totale.

### 11.3.2. Période étudiée

La période étudiée s'étale du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 31 décembre 2020, dernière année disponible dans la base de données de l'EGB au moment de l'étude (décembre 2021).

### 11.3.3. Population étudiée

La population étudiée correspond aux hommes en âge de procréer, de 18 à 60 ans, enregistrés dans l'EGB (bénéficiaires du Régime général, Régime agricole, Sécurité sociale des Indépendants et Sections locales mutualistes ...), et leurs prescriptions de médicaments d'intérêt entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2020.

### 11.3.4. Analyse des données

Cette étude est une étude rétrospective observationnelle de cohorte réalisée à partir de l'EGB entre 2017 et 2020.

L'exposition médicamenteuse des hommes est estimée à partir des délivrances, en officine, de médicaments prescrits et remboursables, enregistrés par l'Assurance Maladie.

La classification « Anatomique, Thérapeutique et Chimique » (ATC) a été utilisée lors de la description des médicaments prescrits et délivrés aux hommes.

Des statistiques descriptives usuelles ont été utilisées en présentant les variables continues par la moyenne ( $\pm$  l'écart-type ; et l'étendue [min-max]) et les variables catégorielles par l'effectif et le pourcentage :

- Nombre d'hommes ayant reçu au moins une prescription / délivrance de médicaments pendant la période d'étude.

- Description des prescriptions de médicaments :
  - Nombre moyen de médicaments prescrits et délivrés par homme,
  - Médicaments par classes ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique), et,
  - Médicaments par DCI (Dénomination Commune Internationale).
- Description des prescriptions de médicaments d'intérêt c'est-à-dire impliqués / retrouvés dans les effets indésirables chez la descendance *via* le père :
  - Nombre d'hommes exposés,
  - Médicaments par classes ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique), et,
  - Médicaments par DCI (Dénomination Commune Internationale).
- Description de la spécialité des prescripteurs

## 11.4. Résultats

### 11.4.1. Généralités

Au total, **181 261 hommes** enregistrés dans l'EGB ont reçu au moins une prescription et délivrance de médicament(s) entre janvier 2017 et décembre 2020.

L'âge moyen des hommes était de **39,5±12,4 ans** (min=18; max=60).  
 Sur les 7 807 874 lignes de prescriptions, 79,2% émanaient de médecins généralistes, 3,2% de psychiatres et 2,8% de dentistes.

### 11.4.2. Prescription et délivrance de médicaments

#### 11.4.2.1 Nombre moyen de médicaments

Le nombre moyen de médicaments (principes actifs) différents prescrits et délivrés était de **15,3±11,4** (min=1; max=146) sur la période d'étude de 4 ans.

#### 11.4.2.2 Médicaments par classes ATC (niveaux 1 et 2)

Plus de la moitié des hommes ont reçu au moins une prescription et délivrance de médicaments des classes suivantes :

N : Système nerveux (89,0% des hommes exposés au moins une fois)

J : Antiinfectieux généraux à usage systémique (75,3%)

A : Voies digestives et métabolisme (74,0%)

M : Muscle et squelette (71,0%)

R : Système respiratoire (61,0%)

D : Médicaments dermatologiques (58,1%)

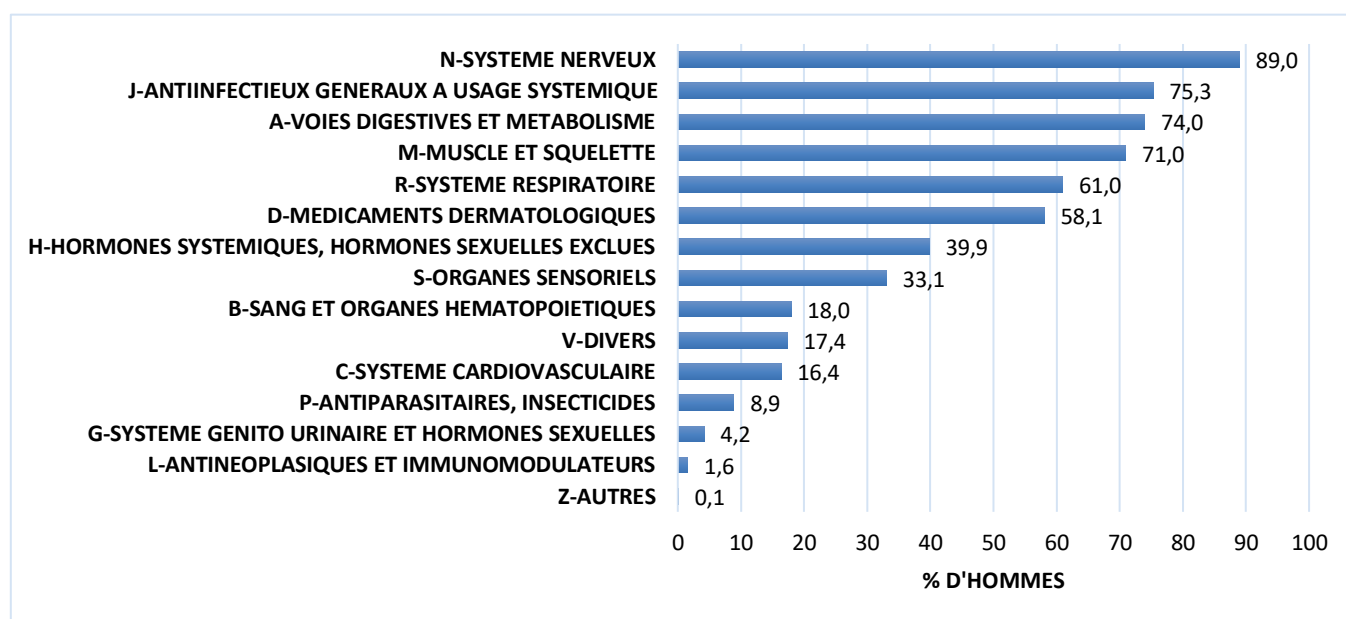


Figure 20 : Prescriptions selon la classification ATC (niveau 1) entre 2017 et 2020. N=181 261

Une description des prescriptions selon les 2 premiers niveaux de la classification ATC est présentée dans le Tableau 20.

Tableau 20 : Prescriptions selon la classification ATC (niveau 1 et 2) entre 2017 et 2020. N=181 261

Classes ATC		TOTAL (2017 à 2020) Nombre d'hommes (%)
<b>A</b>	<b>VOIES DIGESTIVES ET MÉTABOLISME</b>	<b>134 188 (74,0%)</b>
A01	Préparations stomatologiques	54 746 (30,2%)
A02	Médicaments pour les troubles de l'acidité	77 944 (43,0%)
A03	Médicaments pour les désordres fonctionnels gastro-intestinaux	52 569 (29,0%)
A04	Antiémétiques et antinauseux	24 746 (13,7%)
A05	Thérapeutique hépatique et biliaire	1 257 (0,7%)
A06	Laxatifs	24 670 (13,6%)
A07	Antidiarrhéiques, antiinflammatoires et anti-infectieux intestinaux	41 861 (23,1%)
A09	Médicaments de la digestion, enzymes incluses	348 (0,2%)
A10	Médicaments du diabète	6 584 (3,6%)
A11	Vitamines	29 046 (16,0%)
A12	Suppléments minéraux	3 841 (2,1%)
A13	Toniques	5 (0,0%)
A15	Stimulants de l'appétit	1 (0,0%)
A16	Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme	652 (0,4%)

<b>B</b>	<b>SANG ET ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES</b>	<b>32 559 (18,0%)</b>
B01	Antithrombotiques	19 766 (10,9%)
B02	Antihémorragiques	921 (0,5%)
B03	Préparations antianémiques	6 276 (3,5%)
B05	Substituts du sang et solutions de perfusion	11 959 (6,6%)
<b>C</b>	<b>SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE</b>	<b>29 689 (16,4%)</b>
C01	Médicaments en cardiologie	4 044 (2,2%)
C02	Antihypertenseurs	994 (0,5%)
C03	Diurétiques	3 866 (2,1%)
C04	Vasodilatateurs périphériques	317 (0,2%)
C05	Vasculoprotecteurs	337 (0,2%)
C07	Bêtabloquants	9 590 (5,3%)
C08	Inhibiteurs calciques	6 627 (3,7%)
C09	Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	15 634 (8,6%)
C10	Agents modifiants lipides	12 642 (7,0%)
<b>D</b>	<b>MÉDICAMENTS DERMATOLOGIQUES</b>	<b>105 359 (58,1%)</b>
D01	Antifongiques à usage dermatologique	39 967 (22,0%)
D02	Émoullients et protecteurs	11 731 (6,5%)
D03	Préparations pour le traitement des plaies et ulcères	55 (0,0%)
D04	Antiprurigineux, incluants antihistaminiques, anesthésiques, etc.	1 (0,0%)
D05	Médicaments contre le psoriasis	3 294 (1,8%)
D06	Antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique	27 811 (15,3%)
D07	Corticoïdes, préparations dermatologiques	37 789 (20,8%)
D08	Antiseptiques et désinfectants	65 471 (36,1%)
D10	Préparations antiacnéiques	9 638 (5,3%)
D11	Autres préparations dermatologiques	461 (0,3%)
<b>G</b>	<b>SYSTÈME GÉNITO-URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES</b>	<b>7 694 (4,2%)</b>
G01	Antiinfectieux et antiseptiques à usage gynécologique	199 (0,1%)
G02	Autres médicaments gynécologiques	58 (0,0%)
G03	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	772 (0,4%)
G04	Médicaments urologiques	6 801 (3,8%)
<b>H</b>	<b>HORMONES SYSTÉMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES</b>	<b>72 330 (39,9%)</b>
H01	Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues	323 (0,2%)
H02	Corticoïdes à usage systémique	70 261 (38,8%)
H03	Médicaments de la thyroïde	2 369 (1,3%)
H04	Hormones pancréatiques	1 221 (0,7%)
H05	Médicaments de l'équilibre calcique	274 (0,2%)
<b>J</b>	<b>ANTIINFECTIEUX GÉNÉRAUX À USAGE SYSTÉMIQUE</b>	<b>136 497 (75,3%)</b>
J01	Antibactériens à usage systémique	123 762 (68,3%)
J02	Antimycosiques à usage systémique	5 031 (2,8%)
J04	Antimycobactériens	481 (0,3%)
J05	Antiviraux à usage systémique	9 391 (5,2%)
J06	Immun sérums et immunoglobulines	70 (0,0%)
J07	Vaccins	39 351 (21,7%)
<b>L</b>	<b>ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS</b>	<b>2 820 (1,6%)</b>
L01	Antinéoplasiques	686 (0,4%)
L02	Thérapeutique endocrine	133 (0,1%)
L03	Immunostimulants	549 (0,3%)
L04	Immunosuppresseurs	1 739 (1,0%)

<b>M</b>	<b>MUSCLE ET SQUELETTE</b>	<b>128 698 (71,0%)</b>
M01	Antiinflammatoires et antirhumatismaux	119 551 (66,0%)
M02	Topiques pour douleurs articulaire et musculaire	58 292 (32,2%)
M03	Myorelaxants	11 103 (6,1%)
M04	Antigoutteux	4 515 (2,5%)
M05	Médicaments pour le traitement des désordres osseux	220 (0,1%)
M09	Autres médicaments des désordres musculo-squelettiques	407 (0,2%)
<b>N</b>	<b>SYSTÈME NERVEUX</b>	<b>161 322 (89,0%)</b>
N01	Anesthésiques	14 498 (8,0%)
N02	Analgésiques	155 963 (86,0%)
N03	Antiépileptiques	9 078 (5,0%)
N04	Antiparkinsoniens	1 848 (1,0%)
N05	Psycholeptiques	45 182 (24,9%)
N06	Psychoanaleptiques	18 945 (10,5%)
N07	Autres médicaments du système nerveux	17 357 (9,6%)
<b>P</b>	<b>ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES</b>	<b>16 150 (8,9%)</b>
P01	Antiprotozoaires	8 765 (4,8%)
P02	Anthelminthiques	7 579 (4,2%)
P03	Antiparasitaires externes, incluant scabicides, insecticides	2 359 (1,3%)
<b>R</b>	<b>SYSTÈME RESPIRATOIRE</b>	<b>110 573 (61,0%)</b>
R01	Préparations nasales	71 338 (39,4%)
R02	Préparations pour la gorge	613 (0,3%)
R03	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	32 537 (18,0%)
R05	Médicaments du rhume et de la toux	58 292 (32,2%)
R06	Antihistaminiques à usage systémique	62 211 (34,3%)
R07	Autres médicaments de l'appareil respiratoire	4 (0,0%)
<b>S</b>	<b>ORGANES SENSORIELS</b>	<b>60 053 (33,1%)</b>
S01	Médicaments ophtalmologiques	46 160 (25,5%)
S02	Médicaments otologiques	21 056 (11,6%)
<b>V</b>	<b>DIVERS</b>	<b>31 582 (17,4%)</b>
V01	Allergènes	740 (0,4%)
V03	Tous autres médicaments	4 724 (2,6%)
V04	Médicaments pour diagnostic	3 753 (2,1%)
V07	Tous autres produits non thérapeutiques	17 (0,0%)
V08	Produits de contraste	24 699 (13,6%)
<b>Z</b>	<b>AUTRES</b>	<b>145 (0,1%)</b>

#### II.4.2.3 Principes actifs les plus prescrits

Le Tableau 21 présente le palmarès des médicaments les plus prescrits et délivrés aux hommes. En termes de principes actifs, les 5 médicaments les plus prescrits aux hommes sont : le paracétamol (84,8%), l'amoxicilline (52,7%), la chlorhexidine (44,4%), l'ibuprofène (40,8%) et la prednisolone (31,4%).

On retrouve principalement des **anti-inflammatoires** par voie orale et cutanée avec l'ibuprofène (40,8%), le kétoprofène (31,3%), le diclofenac (30,8%), le naproxène (14,8%), la bétaméthasone (19%) et la dexaméthasone (12,7%).

Des **antibiotiques** de classes différentes sont largement prescrits, notamment l'amoxicilline seule (52,7%) ou avec l'acide clavulanique (24,9%), le métronidazole (14,5%), l'azithromycine (12,2%) et la spiramycine (10,4%), l'acide fusidique (10,6%), la néomycine (9,2%), la polymyxine b (9,1%), et la pristinamycine (8,6%).

Des dérivés **opiacés** sont également prescrits, avec la codéine (25,4%), l'opium (16,0%) retrouvé en association, et le dextrométhorphan (10,8%).

De nombreux principes actifs à l'activité **antihistaminique** sont prescrits aux hommes. On retrouve parmi eux la desloratadine (16,0%), la cétirizine (8,2%) et des phénothiazines comme la métopimazine antiémétique (13,4%) et l'oxémémazine (7,9%).

Tableau 21 : Top 50 des principes actifs les plus prescrits de 2017 à 2020, N=181 261

Principes actifs	TOTAL n (%)	RANG
Paracétamol	153 632 (84,8%)	1
Amoxicilline	95 537 (52,7%)	2
Chlorhexidine	80 487 (44,4%)	3
Ibuprofène	73 867 (40,8%)	4
Prednisolone	56 942 (31,4%)	5
Kétoprofène	56 748 (31,3%)	6
Diclofenac	55 766 (30,8%)	7
Sodium	48 392 (26,7%)	8
Codéine	46 011 (25,4%)	9
Acide clavulanique	45 142 (24,9%)	10
Tramadol	44 882 (24,8%)	11
Omeprazole	39 379 (21,7%)	12
Phloroglucinol	39 309 (21,7%)	13
Tixocortol	36 712 (20,3%)	14
Esomeprazole	36 136 (19,9%)	15
Povidone	34 640 (19,1%)	16
Betamethasone	34 437 (19,0%)	17
Chlorobutanol	30 778 (17,0%)	18
Opium	29 089 (16,0%)	19
Desloratadine	29 009 (16,0%)	20
Cholecalciferol	28 647 (15,8%)	21
Naproxene	26 880 (14,8%)	22



<b>Metronidazole</b>	26 305 (14,5%)	23
<b>Beclometasone</b>	25 215 (13,9%)	24
<b>Benzalkonium chlorure</b>	25 002 (13,8%)	25
<b>Alcool benzylique</b>	24 509 (13,5%)	26
<b>Metopimazine</b>	24 226 (13,4%)	27
<b>Helicidine</b>	23 956 (13,2%)	28
<b>Dexamethasone</b>	22 956 (12,7%)	29
<b>Vaccin diphtérie coqueluche poliomyélite tétanos</b>	22 331 (12,3%)	30
<b>Azithromycine</b>	22 155 (12,2%)	31
<b>Racécadotril</b>	21 304 (11,8%)	32
<b>Lidocaïne</b>	20 724 (11,4%)	33
<b>Diosmectite</b>	20 062 (11,1%)	34
<b>Dextrométhorphane</b>	19 599 (10,8%)	35
<b>Acide fusidique</b>	19 196 (10,6%)	36
<b>Fluticasone</b>	19 104 (10,5%)	37
<b>Salbutamol</b>	18 899 (10,4%)	38
<b>Spiramycine</b>	18 780 (10,4%)	39
<b>Pholcodine</b>	18 243 (10,1%)	40
<b>Caféine</b>	18 183 (10,0%)	41
<b>Macrogol</b>	17 752 (9,8%)	42
<b>Pantoprazole</b>	17 292 (9,5%)	43
<b>Neomycine</b>	16 744 (9,2%)	44
<b>Polymyxine b</b>	16 542 (9,1%)	45
<b>Pristinamycine</b>	15 582 (8,6%)	46
<b>Alprazolam</b>	15 212 (8,4%)	47
<b>Cétirizine</b>	14 875 (8,2%)	48
<b>Loperamide</b>	14 511 (8,0%)	49
<b>Oxomemazine</b>	14 270 (7,9%)	50

#### II.4.2.4 Prescription de médicaments connus comme tératogènes et/ou retrouvés dans les effets indésirables *via* le sperme dans Vigibase

Nous présentons dans le Tableau 22 le nombre et le pourcentage d'hommes exposés aux principaux principes actifs de notre première étude (impliqués dans les effets indésirables *via* le sperme), ainsi qu'aux médicaments connus comme grands tératogènes.

Tableau 22 : Description des prescriptions de médicaments retrouvés dans les EIs chez la descendance via le sperme ou grands tératogènes connus entre 2017 et 2020 (N=181 261)

Principes actifs	ATC	n (%)
Ibuprofène <sup>1</sup>	M01AE01 ; N02AJ08 ; R01BA52	65 653 (36,2%)
Acide acétylsalicylique <sup>2</sup>	B01AC06, B01AC30, N02BA01, N02BA51 et N02BA71	12 250 (6,8%)
Paroxétine	N06AB05	4 543 (2,5%)
Sertraline	N06AB06	1 907 (1,1%)
Acide valproïque*	N03AG01 ; N03AG02	1 849 (1,0%)
Isotrétinoïne*	D10BA01	1 233 (0,7%)
Buprénorphine	N02AE01 ; N07BC01 ; N07BC51	947 (0,5%)
Anticoagulants oraux anti-VitK*	B01AA	760 (0,4%)
Méthotrexate*	L01BA01 ; L04AX03	635 (0,4%)
Carbamazépine*	N03AF01	563 (0,3%)
Testostérone*	G03BA03	283 (0,2%)
Azathioprine	L04AX01	278 (0,2%)
Topiramate*	N03AX11	254 (0,1%)
Acide mycophénolique*	L04AA06	231 (0,1%)
Acitrétine*	D05BB02	212 (0,1%)
Finastéride	G04CB01	192 (0,1%)
Etanercept	L04AB01	124 (0,07%)
Ustekinumab	L04AC05	77 (0,04%)
Entecavir	J05AF10	69 (0,04%)
Interférons	L03AB	46 (0,03%)
Imatinib	L01EA01	29 (0,02%)
Fingolimod	L04AA27	26 (0,01%)
Ribavirine	J05AP01	3 (0,002%)
Thalidomide*	L04AX02	0 (0,0%)
Sildénafil	G04BE03	0 (0,0%)
Infliximab	L04AB02	0 (0,0%)
Natalizumab	L04AA23	0 (0,0%)
Acide fumarique	D05AX01 ; D05BX51	0 (0,0%)

\* Principes actifs répertoriés comme tératogènes par le CRAT.

<sup>1</sup> Fœtotoxique contre-indiqué à partir de 24 SA (6<sup>ème</sup> mois de grossesse), y compris en prise unique.

<sup>2</sup> Fœtotoxique pour des doses  $\geq$  500 mg/j, à partir de 24 SA, y compris en prise unique.

Les AINS, ibuprofène (36,2% des hommes exposés) et acide acétylsalicylique (6,8%), sont largement prescrits aux hommes en France. Pour les autres médicaments d'intérêt, le taux d'hommes exposés est relativement faible.

Les hommes sont exposés à des antidépresseurs (ISRS) comme la paroxétine (2,5%) et la sertraline (1,1%), ainsi qu'à un antiépileptique l'acide valproïque (1,0%) et à l'isotrétinoïne (0,7%), un antiacnéique. Ils sont peu exposés aux autres grands tératogènes, comme le méthotrexate (0,4%), la carbamazépine (0,3%), l'acide mycophénolique (0,1%) et l'acitrétine (0,1%). Globalement, les hommes sont peu exposés aux immunosuppresseurs.

Pour 5 médicaments d'intérêt, nous n'avons pas retrouvé d'hommes exposés (thalidomide, sildénafil, infliximab, natalizumab et acide fumarique).

## **TROISIEME PARTIE : DISCUSSION DES RESULTATS**

Il s'agit de la première étude s'intéressant aux effets indésirables des médicaments *via* le sperme. De façon surprenante, nous avons retrouvé un nombre non négligeable de déclarations d'effet indésirable *via* le sperme dans la base mondiale de pharmacovigilance Vigibase®. Les effets indésirables les plus notifiés concernent principalement le fœtus ou l'enfant (plus de la moitié des effets indésirables cités) avec essentiellement des malformations et des troubles psychiatriques. On retrouve également des effets sur le déroulement de la grossesse (plus d'un tiers des effets indésirables cités) tels que des fausses couches spontanées ainsi que des prématurités et enfin, des effets sur la mère elle-même avec essentiellement des hémorragies et hypertensions artérielles gravidiques. Les médicaments impliqués dans ces effets indésirables sont principalement des anticancéreux, des antalgiques et des antiviraux.

## **Limites et forces**

### **Limites**

Cette première étude sur la déclaration d'effets indésirables médicamenteux *via* le sperme a été conduite dans une base de données mondiale de pharmacovigilance, Vigibase®. Cette base de données compile les déclarations effectuées dans les états membres de l'OMS participants. Les remontées de cas des pays membres de l'OMS peuvent parfois mettre du temps à intégrer Vigibase®. Par ailleurs, l'organisation et le fonctionnement de la pharmacovigilance ainsi que la qualité des données peuvent varier en fonction des pays.

Certaines déclarations sont effectuées par les patients eux-mêmes ou leur entourage, qui décrivent par des critères subjectifs les maux dont ils sont atteints. On peut donc s'interroger sur la qualité de certaines de ces observations. Néanmoins, dans notre étude, presque la moitié des déclarations d'effet indésirable *via* le sperme émanent de professionnels de santé. Par ailleurs, des études ont montré que les déclarations d'effets indésirables de patients étaient une source d'information précieuse, de bonne qualité, même si elles manquent parfois de précisions (41,42).

Le manque de données cliniques fines est une des limites de notre étude. Des données telles que les antécédents personnels et familiaux, les facteurs de risques associés (tabac, alcool) pouvant expliquer certains effets indésirables ne sont pas disponibles dans Vigibase®.

La sous-notification des effets indésirables est un autre facteur limitant important des études à partir des données de pharmacovigilance. En effet, le taux de déclarations spontanées

d'un effet indésirable est approximativement de 6% (43). Ainsi les bases de données de pharmacovigilance, comme Vigibase<sup>®</sup>, ne permettent pas de quantifier le risque, mais sont en revanche utiles dans la détection de signaux.

## **Forces**

La base de données Vigibase<sup>®</sup> est la plus large base de données de pharmacovigilance. Elle a une couverture géographique internationale avec plus de 120 pays membres participants.

Cette base de données permet donc de travailler à l'échelle internationale sur un nombre de notifications d'effet indésirable important.

En l'absence de données sur certains effets indésirables dans la littérature médicale, Vigibase<sup>®</sup> permet de réaliser un premier état des lieux et d'orienter vers des études plus spécifiques en cas de suspicion d'un signal.

## **Effets indésirables *via* le sperme : Données générales**

Le nombre de déclarations d'effet indésirable *via* le sperme enregistré dans Vigibase<sup>®</sup> est non négligeable et montre qu'il s'agit d'une préoccupation, autant de patients qui représentent la moitié des déclarants que de professionnels de santé.

Le nombre de cas déclarés chaque année a augmenté à partir de 2012. On observe un pic en 2015, qui peut correspondre à une accumulation de retards d'entrée des déclarations de pharmacovigilance dans la base en 2013 et 2014 et qui a provoqué un pic de notifications en 2015. De même, on sait qu'il y a un délai pour la réception des cas de chaque pays et que le nombre de notifications enregistrées dans les 3 dernières années est plus faible et non définitif. Ceci explique la baisse du nombre de cas sur les 2-3 dernières années dans notre étude.

Nous allons discuter dans le paragraphe suivant la plausibilité pharmacologique (l'effet indésirable est-il attendu avec le médicament rapporté ?), mais aussi pharmacocinétique (y a-t-il un passage du médicament dans le sperme ?) des effets indésirables *via* le sperme rapportés et enregistrés dans Vigibase<sup>®</sup>.

## **Plausibilité pharmacologique des effets indésirables via le sperme rapportés dans Vigibase®**

**Les effets indésirables chez le fœtus/enfant** sont principalement des malformations. Les effets malformatifs sur le fœtus surviennent le plus souvent lors d'une exposition au premier trimestre à un médicament tératogène. Le risque tératogène est maximal jusqu'à 10 semaines d'aménorrhées (SA) voire jusqu'à l'accouchement pour le cerveau et le tractus génital, et l'on pourra rencontrer des anomalies fonctionnelles de ces organes au-delà de 10 SA. La difficulté dans notre étude pour évaluer si la chronologie est compatible avec le rôle du médicament est qu'on ne dispose pas de données précises sur la période de grossesse lors de l'exposition paternelle.

La fréquence globale de malformations congénitales est de l'ordre de 2 à 3% dans la population générale, indépendamment d'une exposition médicamenteuse ; et on estime que moins de 5% de ces malformations ont une cause iatrogène.

Dans notre étude, le principal médicament retrouvé dans les malformations est l'acide mycophénolique. Issu de la métabolisation hépatique du mycophénolate mofétil, son promédicament, il inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase pour exercer son effet antimétabolite immunosuppresseur (bloque la synthèse d'acides nucléiques).

Son utilisation par les femmes pendant la grossesse augmente de façon importante le risque de malformations congénitales, c'est un des plus grands tératogènes. On observe la survenue de malformations chez 23 à 27% des enfants exposés in utero au mycophénolate *versus* 2 à 3% dans la population générale et 4 à 5% dans la population de femmes enceintes greffées et traitées par d'autres immunosuppresseurs (44,45). On observe principalement des malformations orofaciales avec des fentes palatines, ainsi que des malformations cardiaques, oculaires et des membres. L'acide mycophénolique est cité dans notre étude dans des cas d'ankyloglossie (malformation du frein de la langue trop court), des cas de pied bot, ou encore de communication interventriculaire, ce qui correspond au type de malformations déjà connues de ce médicament lors de l'exposition maternelle. Aucune étude n'a su mettre en évidence une relation dose-effet de sa tératogénicité, ou une dose seuil (46,47).

Une étude de Midtvedt et al. (48) a comparé le taux de malformations chez des enfants de pères greffés rénaux traités par mycophénolate (n=155) ou non (n=195). Cette étude a rapporté des taux de malformation de 3,9% dans le groupe exposé au mycophénolate et 2,6% dans le groupe non exposé. Cette différence n'était cependant pas significative. Il n'existe pas

suffisamment de données sur l'impact potentiel d'une exposition paternelle au mycophénolate pour conclure à un risque de tératogénicité par le biais du sperme.

Le tacrolimus est également souvent notifié dans les cas de malformations par exposition via le sperme. Il s'agit également d'un immunosuppresseur, inhibiteur de la calcineurine, qui peut être utilisé pendant la grossesse si cela est nécessaire. Les études publiées tendent à montrer l'innocuité du tacrolimus chez la femme exposée à des doses thérapeutiques, avec des taux de malformations légèrement supérieurs à la normale, mais de façon non significative (42). Le tacrolimus est tératogène chez le lapin (au niveau cardiovasculaire notamment), mais uniquement à des doses maternotoxiques supérieures aux doses humaines. Dans notre étude, nous ne retrouvons pas de malformations cardiaques avec le tacrolimus.

Pour ces médicaments, on ne peut donc pas exclure complètement leur rôle dans les malformations congénitales. On peut imaginer que le passage dans le sperme est faible et qu'un risque tératogène est peu probable, néanmoins les données de pharmacocinétique sur le passage dans le sperme seraient nécessaires pour confirmer cette hypothèse et statuer. Des études de pharmacocinétiques sur le passage dans le sperme des grands tératogènes permettraient de répondre à la question de potentiel effet *via* le sperme lors d'expositions paternelles. Les autres médicaments notifiés dans les cas de malformations de notre étude ne sont pas connus comme tératogènes chez l'homme, même si certains le sont chez l'animal (imatinib). Leur rôle dans la survenue de malformations après exposition paternelle est donc peu probable.

En 2<sup>nd</sup>e position des effets indésirables sur l'enfant, nous trouvons les affections psychiatriques, la plus répandue dans notre étude étant l'autisme. Les cas de troubles du spectre autistique (TSA) chez les enfants dont le père était sous buprénorphine ou sous acide valproïque sont majoritaires. Les TSA sont d'origine multifactorielle : d'origine génétique, épigénétique, environnementale et médicamenteuse (exposition à l'acide valproïque in utero par exemple).

Une étude rétrospective sur 10 ans incluant 285 patients (49) a montré qu'il y avait des taux élevés d'enfants présentant un TSA chez les mères traitées par buprénorphine pendant la grossesse (8,6% versus 1 à 3% dans la population générale). L'environnement familial et social de ces enfants peut induire une surreprésentation de ce type de pathologie.

En effet, une étude lorraine a montré que 62% des patients traités par buprénorphine étaient dans des conditions précaires, et que la sévérité de l'addiction était plus importante

dans cette population (50). De plus, l'exposition antérieure à des drogues ou à l'alcool chez la mère ou le père pourrait potentiellement avoir des conséquences durables sur la descendance, par transmission génétique/épigénétique (51).

Des études (52,53) ont montré que l'exposition à l'acide valproïque in utero, lors de traitement maternel, augmentait le risque d'apparition de troubles du spectre autistique chez les enfants. Une étude suédoise sur l'exposition paternelle aux antiépileptiques et les potentiels effets sur la progéniture indique qu'il y a une augmentation de la survenue de TSA dans la population exposée à l'acide valproïque par rapport à la population générale, mais cette augmentation n'est pas significative après ajustement sur les facteurs de risque (54).

Pour ces médicaments le risque pourrait être plutôt lié aux pathologies paternelles et à l'environnement familial.

**Les effets indésirables rapportés chez la mère** sont principalement des hémorragies, hypertensions gravidiques, pré-éclampsies, diabètes gestationnels, et réactions locales ou hypersensibilités.

Les hémorragies, les hypertensions gravidiques et les fausses couches sont majoritairement rapportées lors d'exposition paternelle à la buprénorphine. C'est un antagoniste faible des récepteurs morphiniques  $\kappa$ - $\delta$  et agoniste partiel des récepteurs  $\mu$  qui est utilisé dans le traitement de la dépendance aux opioïdes, et comme analgésique. Les RCP de la buprénorphine et de l'association buprénorphine + naloxone mentionnent des saignements gastro-intestinaux possibles chez les patients traités, dont le mécanisme reste non connu. Une étude de Griffin et al. a étudié l'effet de la buprénorphine sur la coagulation chez le rat exposé à une dose de 0,05mg/kg, qui est inférieure à la posologie maximale par prise chez l'homme (55). Les résultats indiquent un effet sur la coagulation indépendante des plaquettes, et imputable au fibrinogène. On observe une augmentation du temps de formation du caillot (propagation), mais pas du temps de coagulation (initiation). En conclusion, les auteurs ont observé une conversion plus rapide du fibrinogène en fibrine en l'absence de plaquettes et une libération de fibrinogène plus importante, ce qui ne va pas dans le sens d'un risque hémorragique.

Aucune donnée de la littérature ne mentionne un potentiel effet sur la tension artérielle et des effets indésirables de type « hypertension gravidique » avec la buprénorphine. Des effets de ce type lors d'exposition paternelle à la buprénorphine semble donc peu probable.

Dans notre étude, des cas d'allergie, notamment de réactions anaphylactiques, ont été notifiés chez la mère. Les médicaments impliqués, amoxicilline, oxytétracycline, ibuprofène,



sumatriptan, et tocilizumab sont connus pour être à risque de réaction allergique. Par exemple, l'amoxicilline est un antibiotique à spectre large pour lequel les réactions allergiques sont des effets indésirables fréquents. On retrouve dans la littérature des cas de réactions allergiques post-coïtales à l'amoxicilline (56,57) avec des réactions urticariennes et des réactions anaphylactiques chez des personnes déjà sensibilisées, et des réactions à d'autres pénicillines (prises par le partenaire) chez des patientes allergiques connues à l'amoxicilline (58). Les effets allergiques *via* le sperme de l'amoxicilline sont plausibles. En effet, les doses d'allergènes pour déclencher une réaction peuvent être infinitésimales, la chronologie (délai entre la relation sexuelle et la réaction) était compatible et par ailleurs, les patientes étaient souvent connues pour être allergiques aux médicaments impliqués.

Les effets indésirables *via* le sperme **sur le déroulement de la grossesse** représentent plus d'un tiers des effets avec notamment des interruptions de grossesse (fausses couches spontanées et morts in utero) et des naissances prématurées. On retrouve la buprénorphine associée à la naloxone dans les cas de fausses couches spontanées et mort in utero. Les avortements spontanés sont fréquents (>1%) chez les patientes sous buprénorphine. Néanmoins, une méta-analyse sur les risques de l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse n'a pas montré d'augmentation significative d'effets indésirables graves tels que les fausses couches par rapport à des femmes traitées par méthadone ou codéine (59). Le risque d'avortement spontané chez les femmes consommant des stupéfiants tels que cocaïne ou héroïne ou cessant de manière abrupte leur consommation et présentant un syndrome de sevrage est plus élevé (60,61). Un mode de vie précaire augmente, de plus, le risque d'issue défavorable de la grossesse.

L'inflximab est largement notifié dans les cas de fausses couches de notre étude. Plusieurs études récentes et revues dans la population des femmes enceintes sous inflximab *versus* la population générale ne montrent pas de différence significative dans la survenue de cet évènement (62,63).

De même le fingolimod fait partie des médicaments les plus cités dans les fausses couches par exposition paternelle dans notre étude. C'est un analogue de la sphingosine, qui est antagoniste fonctionnel des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate, permettant la séquestration des lymphocytes dans les ganglions, et leur redistribution, sans déplétion lymphocytaire. Il est utilisé comme traitement de fond de la sclérose en plaques. Une revue de la littérature a montré que la prévalence de fausses couches chez les femmes enceintes traitées par fingolimod était de 14,7%, sans surrisque apparent puisque ce taux se situe dans la fourchette de 10 à 15% dans la population générale (64).

Dans les cas de naissance prématurée, l'interféron bêta-1a est majoritairement cité. Une étude a suivi l'évolution des grossesses sous interféron bêta1-a (65) et n'a pas trouvé de différence significative dans la survenue d'effets indésirables pendant la grossesse, mais mentionne une augmentation du risque d'avortement spontané et de prématurité. Cette augmentation de risque observée chez les femmes exposées pendant leur grossesse peut être liée au médicament, mais également à la pathologie maternelle (sclérose en plaques).

### **Plausibilité Pharmacocinétique des effets indésirables via le sperme rapportés dans Vigibase®**

Nous avons recherché s'il y avait dans la littérature des données sur le passage des médicaments les plus impliqués dans les effets indésirables *via* le sperme de notre étude. Il existe peu de données sur le passage des médicaments dans le sperme et, souvent, les études disponibles sont anciennes et difficilement comparables entre elles car de méthodologie différente. Nous avons également cherché les caractéristiques physico-chimiques des médicaments d'intérêt afin de discuter la plausibilité de leur passage à travers les membranes.

Parmi les médicaments fréquemment mentionnés dans les effets indésirables via le sperme rapportés dans Vigibase, nous n'avons retrouvé des **données sur le passage dans le sperme** que pour l'amoxicilline.

**L'amoxicilline** est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, retrouvée dans les cas de réactions allergiques par exposition via le sperme chez la mère. Elle est retrouvée dans le sperme (32) avec un passage modéré. C'est un acide faible avec une solubilité lipidique, son log P est de 0,87 et son pka est de 2,8, ce qui rend son passage possible, mais peu facilité (66). Ce médicament n'est pas répertorié comme ligand de la P-gp, on suspecte donc peu d'efflux. Néanmoins, dans notre étude l'amoxicilline est impliquée dans des réactions allergiques, effets indésirables qui peuvent survenir lors d'exposition à de très faibles doses de médicament.

Pour d'autres médicaments retrouvés dans les effets indésirables *via* le sperme nous n'avons **pas retrouvé de données sur le passage dans le sperme**, mais **des caractéristiques physico-chimiques compatibles avec un passage potentiel non négligeable**.

Par exemple, **l'acide mycophénolique** est souvent cité notamment dans les cas de malformations de notre étude. Ce médicament a un coefficient de partage (logP) de 2,5, donc est lipophile, a un faible poids moléculaire (433 Da), et a un pka de 5,6 qui est inférieur au pH

sanguin et spermatique, où il sera sous forme acide peu ionisée (66). Ces données corroborent un potentiel passage dans le sperme de ce médicament par transport passif (67).

Nous avons retrouvé la **buprénorphine** dans de nombreuses déclarations, tant chez le fœtus avec les affections psychiatriques que chez la mère avec les hémorragies ou sur le déroulement de la grossesse avec les fausses couches. Il n'y a pas de données existantes sur un passage potentiel de la buprénorphine dans le liquide séminal. C'est une molécule très peu soluble dans l'eau, de poids moléculaire moyen (moins de 500 Da) avec un pka de 8,31 (acide faible) et donc un passage possible par diffusion simple (66).

Nous n'avons pas de données sur le passage du **tacrolimus** dans le liquide séminal. C'est une molécule complexe, de taille importante, d'un poids élevé de plus de 800 Da. Elle est lipophile, avec un logP supérieur à 3, mais a de nombreux groupements donneurs de protons et de pka différents, et sera ionisée au pH d'intérêt (66). Le tacrolimus est un ligand de la P-gp et son absorption en est réduite. Un passage important de ce médicament dans le sperme et des effets indésirables *via* le sperme semblent donc peu probables.

Le  **fingolimod**  est une molécule de petite taille (300 Da) qui a un logP de 5,5 (lipophile) et un pka de 8.0. C'est un acide faible qui ne sera que peu ionisé au pH physiologique. Nous n'avons pas de données de passage dans le sperme, mais ses propriétés physico-chimiques et son passage connu de la barrière hématoencéphalique laisse présager un passage.

Enfin, pour certains médicaments nous n'avons **pas retrouvé de données de passage dans le sperme** et leurs propriétés physico-chimiques ne sont **pas compatibles avec un tel passage** :

**L'infliximab** est un anticorps monoclonal chimérique (60% humain) retrouvé dans les cas de fausse couche spontanée et de prématurité de notre étude. Comme d'autres anticorps, c'est une protéine à fragments dont la distribution pharmacocinétique est mal connue. Un mécanisme de transcytose permet à l'anticorps de passer d'un tissu à l'autre. Ces anticorps ont une taille importante (36 kDa) et sont plutôt hydrophiles ce qui limite le passage dans le sperme par transport passif. Il existe un récepteur, FcRn, dont le rôle au niveau du LCR est de renvoyer l'anticorps monoclonal dans le sang, et permet le recyclage des anticorps humains (68).

Les **interférons** sont des protéines polypeptidiques de poids moléculaire élevé et variable (entre 1 et 10 kDa généralement) (66). On ne retrouve pas de données sur le passage dans le sperme, et celui reste peu probable.

En conclusion, il existe très peu de données de pharmacocinétique sur le passage des médicaments dans le sperme ce qui ne nous permet pas d'étayer, d'invalider le rôle des médicaments dans les effets indésirables via le sperme.

### **Expositions des hommes aux médicaments impliqués dans les effets indésirables via le sperme**

Afin de savoir si les hommes, en population générale, étaient peu ou très exposés aux médicaments impliqués dans les effets indésirables *via* le sperme de notre étude et aux grands tératogènes et foetotoxiques, pour lesquels on peut s'interroger sur un éventuel passage dans le sperme, nous avons réalisé une étude de prescription de médicaments chez les hommes. Nous n'avons, en effet, pas retrouvé dans la littérature de publication sur l'exposition des hommes aux médicaments de manière générale, et aux tératogènes en particulier.

Notre deuxième étude montre que les hommes de la population générale française sont très exposés aux médicaments en général notamment antalgiques, anti-inflammatoires, antibiotiques et médicaments de l'appareil digestif. Par contre, nous constatons que les hommes sont peu exposés aux médicaments les plus souvent impliqués dans les effets indésirables *via* le sperme décrits dans notre première étude ou aux médicaments connus comme grand tératogènes ou foetotoxiques mis à part à l'ibuprofène et l'amoxicilline.

Cette étude a été menée à partir de l'EGB, base de données nationale de l'assurance maladie qui enregistre les soins médicaux remboursés. La base de données médico-administrative de l'assurance maladie n'enregistre pas les médicaments pris au cours d'une hospitalisation, les médicaments à délivrance hospitalière ou les médicaments non remboursables et l'automédication. Il existe donc un risque de sous-évaluation du nombre de médicaments pris par les hommes dans l'étude.

L'EGB représente 1/97<sup>ème</sup> de la population prise en charge par l'assurance maladie. C'est un échantillon représentatif en termes de tranche d'âge et sexe de la population générale française. L'EGB permet de réaliser des études longitudinales et d'analyser le parcours individuel de près de 660 000 bénéficiaires, avec un historique des données de remboursements sur 20 ans au-delà de l'année en cours (à partir de 2003). De plus, les données

sur la prescription et délivrance des médicaments sont exhaustives (pas de biais de mémorisation).

Dans cette seconde étude, on retrouve des **taux d'hommes exposés non négligeables ( $\geq 1\%$ )** à des médicaments impliqués dans les effets indésirables de notre première étude :

**L'amoxicilline** fait partie des médicaments les plus souvent prescrits aux hommes. C'est un antibiotique à spectre large très utilisé en médecine de ville. On le retrouve dans notre première étude dans des réactions allergiques chez la femme.

On retrouve également l'**ibuprofène** comme médicament fortement prescrits aux hommes de la population générale. Dans notre première étude, il est également impliqué dans les réactions allergiques chez la mère après exposition *via* le sperme.

Il pourrait être intéressant de sensibiliser les femmes allergiques connues à des médicaments sur le risque peu connu de réaction allergique *via* le sperme lors d'exposition paternelle médicamenteuse.

Pour les autres médicaments impliqués dans les effets indésirables *via* le sperme, on retrouve des **taux d'exposition masculine négligeables ( $< 1\%$ )**.

L'acide mycophénolique a été très souvent cité dans les notifications de malformations lors d'une exposition *via* le sperme dans notre première étude. Notre seconde étude montre que les hommes sont très peu exposés à ce médicament antirejet des allogreffes hépatiques, rénales, ou cardiaques. L'agence de la biomédecine déclare qu'il y a eu en France, tous sexes confondus, 20 000 greffes réalisées en France (hépatiques, rénales et cardiaques uniquement) entre 2017 et 2020 (69).

Quatre principes actifs **ne sont pas retrouvés parmi les médicaments prescrits** aux hommes dans notre étude, à raison. Il s'agit de la thalidomide et du natalizumab qui ne sont pas disponibles en officine et donc non retrouvé dans les données de remboursements de l'assurance maladie, du sildénafil qui n'est pas remboursé, et de l'infliximab disponible en officine seulement depuis 2021.

# **CONCLUSION**

Nos études sur l'effet des médicaments *via* le sperme sur les femmes enceintes et la descendance, ainsi que sur la prescription des médicaments tératogènes et d'intérêt chez l'homme, constituent un premier travail sur le sujet.

Le nombre de déclarations d'effet indésirable *via* le sperme et la présence de libellé dans le RCP de certains médicaments connus comme tératogènes, préconisant l'utilisation de préservatifs par les hommes exposés pendant la grossesse de leur partenaire (en l'absence de données du passage dans le sperme) montre que la question du passage des médicaments dans le liquide séminal et des risques potentiels est présente.

Pour de nombreux médicaments mentionnés dans les notifications d'effet indésirables *via* le sperme, l'effet rapporté n'est pas attendu et n'est donc pas plausible pharmacologiquement.

Si les cas d'hypersensibilités par exposition aux médicaments *via* le sperme semblent vraisemblables, le lien reste difficile à établir pour les autres types d'effet comme les malformations (lors d'exposition paternelle au mycophénolate notamment), compte tenu de l'absence de données de pharmacocinétique dans la littérature. La question de l'impact sur la descendance des expositions paternelles aux médicaments connus comme grands tératogènes reste entière.

L'exposition des hommes aux grands tératogènes reste limitée d'après notre étude de prescription de médicaments aux hommes, ce qui peut aussi rendre difficile la détection de signaux de pharmacovigilance.

Ce travail montre l'intérêt de données complémentaires, notamment d'études de pharmacocinétique sur le passage de certains médicaments grands tératogènes dans le liquide séminal et d'études de pharmacoépidémiologie sur les expositions médicamenteuses paternelles de façon générale.

# **BIBLIOGRAPHIE**



1. Guérin JF. Chapitre8 - La spermatogenèse. In: Frydman R, éditeur. Infertilité. Paris: Elsevier Masson; 2016. p. 59-64.
2. Heyraud D. Evolution de l'oligo-asthénospermie dans l'infertilité masculine [Thèse]. [Montpellier]: Faculté de médecine; 1993.
3. Humeau C. Reproduction et développement. 3<sup>e</sup> éd. 2007. 310 p.
4. Les glandes qui participent à l'éjaculation [Internet]. [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.embryology.ch/francais/dbefruchtung/milfleDruesen/mfDruesen.html>
5. MALMBORG AS. Antimicrobial drugs in human seminal plasma. J Antimicrob Chemother. 1 nov 1978;4(6):483-5.
6. Scialli AR, Bailey G, Beyer BK, Bøgh IB, Breslin WJ, Chen CL, et al. Reprint of "Potential seminal transport of pharmaceuticals to the conceptus". Reprod Toxicol. 1 janv 2016;59:22-30.
7. Jessica E. McLaughlin. Endocrinologie de la reproduction féminine - Gynécologie et obstétrique. Édition professionnelle du Manuel MSD.
8. Hussain A, Ahsan F. The vagina as a route for systemic drug delivery. J Control Release Off J Control Release Soc. 21 mars 2005;103(2):301-13.
9. Alexander NJ, Baker E, Kaptein M, Karck U, Miller L, Zampaglione E. Why consider vaginal drug administration? Fertil Steril. juill 2004;82(1):1-12.
10. Pichini S, Zuccaro P, Pacifici R. Drugs in semen. Clin Pharmacokinet. mai 1994;26(5):356-73.
11. Klemmt L, Scialli AR. The transport of chemicals in semen. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. avr 2005;74(2):119-31.
12. Le J. Absorption des médicaments - Pharmacologie clinique [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 28 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/absorption-des-m%C3%A9dicaments>
13. Evain-Brion D, Berveiller P, Gil S. Le passage transplacentaire des médicaments. Therapies. janv 2014;69(1):3-11.
14. Su L, Mruk DD, Cheng CY. Drug transporters, the blood-testis barrier, and spermatogenesis. J Endocrinol. mars 2011;208(3):207-23.
15. Miller SR, Cherrington NJ. Transepithelial transport across the blood-testis barrier. Reprod Camb Engl. déc 2018;156(6):R187-94.
16. Tuech J. Anticorps antispermatozoïdes : indications, étiologies et applications en 2011, de l'exploration de l'infertilité au concept d'immunocontraception masculine. Basic Clin Androl. mars 2012;22(1):20-8.
17. Ravel C, Jaillard S. La cellule de Sertoli. Morphologie. 1 déc 2011;95(311):151-8.
18. Cheng CY, Lie PP, Mok K wai, Cheng Y ho, Wong EW, Mannu J, et al. Interactions of laminin  $\beta$ 3 fragment with  $\beta$ 1-integrin receptor. Spermatogenesis. 2011;1(3):174-85.
19. Liu HC, Goldenberg A, Chen Y, Lun C, Wu W, Bush KT, et al. Molecular Properties of Drugs Interacting with SLC22 Transporters OAT1, OAT3, OCT1, and OCT2: A Machine-Learning Approach. J Pharmacol Exp Ther. 1 oct 2016;359(1):215-29.

20. Guellec CL, Benz I. Rôle des transporteurs dans l'élimination des médicaments et leurs effets indésirables. :8.
21. Tátrai P, Zolnerciks JK, Gáborik Z, de Wilde R, Petró N, éditeurs. *Transporter book*. 4th éd. Solvo biotech - Charles River company; 2021. 327 p.
22. S. Mouly, P. Sellier, JM. Scherrmann. La cinétique des compartiments a-t-elle un rôle à jouer ? In: *Monitoring thérapeutique des anti-infectieux: des exigences réglementaires au bon usage du médicament*. Springer. 2003. (Recherche clinique et décision thérapeutique).
23. Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance. Carte dynamique des interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp) - Hôpitaux universitaires de Genève.
24. Pedersen JM, Khan EK, Bergström CAS, Palm J, Hoogstraate J, Artursson P. Substrate and method dependent inhibition of three ABC-transporters (MDR1, BCRP, and MRP2). *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci*. 30 mai 2017;103:70-6.
25. Wen J, Luo J, Huang W, Tang J, Zhou H, Zhang W. The Pharmacological and Physiological Role of Multidrug-Resistant Protein 4. *J Pharmacol Exp Ther*. sept 2015;354(3):358-75.
26. Klein DM, Wright SH, Cherrington NJ. Xenobiotic Transporter Expression along the Male Genital Tract. *Reprod Toxicol Elmsford N*. août 2014;47:1-8.
27. Inhibitors and inducers of CYP enzymes, P-glycoprotein, and other transporters. *Med Lett Drugs Ther*.
28. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/>
29. Acartürk F, Parlatan ZI, Saracoğlu ÖF. Comparison of vaginal aminopeptidase enzymatic activities in various animals and in humans. *J Pharm Pharmacol*. 1 nov 2001;53(11):1499-504.
30. Lowe SH, van Leeuwen E, Droste JAH, van der Veen F, Reiss P, Lange JMA, et al. Semen Quality and Drug Concentrations in Seminal Plasma of Patients Using a Didanosine or Didanosine Plus Tenofovir Containing Antiretroviral Regimen. *Ther Drug Monit*. oct 2007;29(5):566-70.
31. Taylor S, Back DJ, Drake SM, Workman J, Reynolds H, Gibbons SE, et al. Antiretroviral drug concentrations in semen of HIV-infected men: differential penetration of indinavir, ritonavir and saquinavir. *J Antimicrob Chemother*. 1 sept 2001;48(3):351-4.
32. Fraschini F, Scaglione F, Falchi M, Dugnani S, Mezzetti M, Cicchetti F, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of amoxicillin plus clavulanic acid after oral administration in man. *J Chemother Florence Italy*. juin 1990;2(3):171-7.
33. Eliasson R, Dornbusch K. Levels of Trimethoprim and Sulphamethoxazole in Human Seminal Plasma. *Andrologia*. 1977;9(2):195-202.
34. Swanson BN, Harland RC, Dickinson RG, Gerber N. Excretion of Valproic Acid into Semen of Rabbits and Man. *Epilepsia*. déc 1978;19(6):541-6.
35. Teo SK, Colburn WA, Tracewell WG, Kook KA, Stirling DI, Jaworsky MS, et al. Clinical Pharmacokinetics of Thalidomide: *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(5):311-27.
36. Chen N, Lau H, Choudhury S, Wang X, Assaf M, Laskin OL. Distribution of Lenalidomide Into Semen of Healthy Men After Multiple Oral Doses. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(7):767-74.
37. Kershaw RA, Mays DC, Bianchine JR, Gerber N. Disposition of Aspirin and Its Metabolites in the Semen of Man. *J Clin Pharmacol*. 1987;27(4):304-9.

38. Mazzilli R, Curto M, De Bernardini D, Olana S, Capi M, Salerno G, et al. Psychotropic Drugs Levels in Seminal Fluid: A New Therapeutic Drug Monitoring Analysis? *Front Endocrinol [Internet]*. 2021 [cité 6 mai 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2021.620936>
39. UMC | VigiBase [Internet]. [cité 25 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>
40. Perret F. Exposition paternelle médicamenteuse: étude descriptive à partir de la base de données nationale Terappel. :108.
41. Brajovic S, Piazza-Hepp T, Swartz L, Dal Pan G. Quality assessment of spontaneous triggered adverse event reports received by the Food and Drug Administration. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. juin 2012;21(6):565-70; discussion 571-572.
42. Bergvall T, Norén GN, Lindquist M. vigiGrade: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. *Drug Saf*. janv 2014;37(1):65-77.
43. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf*. 1 mai 2006;29(5):385-96.
44. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank AM, Ramirez CB, Maley WR, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*. 2010;65-85.
45. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A*. mars 2012;158A(3):588-96.
46. Coscia LA, Armenti DP, King RW, Sifontis NM, Constantinescu S, Moritz MJ. Update on the Teratogenicity of Maternal Mycophenolate Mofetil. *J Pediatr Genet*. juin 2015;4(2):42-55.
47. Sifontis NM, Constantinescu S, Coscia L. Pregnancy outcomes with exposure to mycophenolic acid products: Is there a dose relationship? *Am J Transpl*. 1 janv 2011;2.
48. Midtvedt K, Bergan S, Reisæter AV, Vikse BE, Åsberg A. Exposure to Mycophenolate and Fatherhood. *Transplantation*. juill 2017;101(7):e214-7.
49. Feder R. Ten Years of Experience With Buprenorphine in a Private Psychiatric Outpatient Practice. *Am J Addict*. nov 2020;29(6):508-14.
50. Hinsinger M. Profils des patients traités par buprénorphine haut dosage: étude Lorraine et analyse de données nationales.
51. Nieto SJ, Kosten TA. Who's your daddy? Behavioral and epigenetic consequences of paternal drug exposure. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci*. nov 2019;78:109-21.
52. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA. Autism Spectrum Disorders Following in Utero Exposure to Antiepileptic Drugs. *Neurology*. 2 déc 2008;71(23):1923-4.
53. Rasalam AD, Hailey H, Williams JHG, Moore SJ, Turnpenny PD, Lloyd DJ, et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol*. août 2005;47(8):551-5.
54. Tomson T, Muraca G, Razaz N. Paternal exposure to antiepileptic drugs and offspring outcomes: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 sept 2020;91(9):907-13.

55. Griffin MJ, Letson HL, Dobson GP. Buprenorphine Analgesia Leads to Coagulopathy and Increased Plasma Fibrinogen in Healthy Rats: Implications For Small Animal Research. *Shock* Augusta Ga. juill 2017;48(1):78-84.
56. Green RL, Green MA. Postcoital Urticaria in a Penicillin-Sensitive Patient: Possible Seminal Transfer of Penicillin. *JAMA*. 26 juill 1985;254(4):531.
57. Gómez Caballero N, Almenara S, Tévar Terol A, Horga de la Parte JF. Anaphylaxis probably induced by transfer of amoxicillin via oral sex. *BMJ Case Rep*. 8 mars 2019;12(3):e227398.
58. Burks JH, Fliegelman R, Sokalski SJ. An Unforeseen Complication of Home Parenteral Antibiotic Therapy. *Arch Intern Med*. 1 juill 1989;149(7):1603-4.
59. Link HM, Jones H, Miller L, Kaltenbach K, Seligman N. Buprenorphine-naloxone use in pregnancy: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. août 2020;2(3):100179.
60. Poon S, Pupco A, Koren G, Bozzo P. Sécurité de la plus récente classe d'antagonistes des opioïdes durant la grossesse. *Can Fam Physician*. juill 2014;60(7):e348-9.
61. Kaltenbach K, Berghella V, Finnegan L. Opioid dependence during pregnancy. Effects and management. *Obstet Gynecol Clin North Am*. mars 1998;25(1):139-51.
62. Geldhof A, Slater J, Clark M, Chandran U, Coppola D. Exposure to Infliximab During Pregnancy: Post-Marketing Experience. *Drug Saf*. févr 2020;43(2):147-61.
63. Ghalandari N, Dolhain RJEM, Hazes JMW, van Puijenbroek EP, Kapur M, Crijns HJMJ. Intrauterine Exposure to Biologics in Inflammatory Autoimmune Diseases: A Systematic Review. *Drugs*. nov 2020;80(16):1699-722.
64. Geissbühler Y, Vile J, Koren G, Guennec M, Butzkueven H, Tilson H, et al. Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure. *Ther Adv Neurol Disord*. 3 nov 2018;11:1756286418804760.
65. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, Giesser B, Lopez-Bresnahan M, Stam-Moraga M, et al. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 27 sept 2005;65(6):802-6.
66. PubChem. PubChem [Internet]. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
67. Jensen NB, Justesen SD, Larsen A, Ernst E, Pedersen LH. A systematic overview of the spermatotoxic and genotoxic effects of methotrexate, ganciclovir and mycophenolate mofetil. *Acta Obstet Gynecol Scand*. sept 2021;100(9):1557-80.
68. Paintaud G. Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux. *médecine/sciences*. 1 déc 2009;25(12):1057-62.
69. Une hausse de 19,3% des greffes d'organes en 2021 grâce à la mobilisation et l'engagement de tous les professionnels de la chaîne du don à la greffe. Agence de la biomédecine. 2022.

# **ANNEXES**

Annexe 1 : Effets indésirables sur le fœtus/enfant selon la classification MeDRA

SOC	Terme	Nombre de mentions	Pourcentage
<b>Affections congénitales, familiales et génétiques</b>		<b>101</b>	<b>36,20%</b>
	Anomalie congénitale	7	2,51%
	Pied bot	5	1,79%
	Ankyloglossie congénitale	4	1,43%
	Communication interventriculaire	4	1,43%
	Anomalie congénitale du système nerveux central	3	1,08%
	Trisomie 18	3	1,08%
	Dysmorphie	3	1,08%
	Réduction d'un membre	2	0,72%
	Syndrome de Prader-Willi	2	0,72%
	Trisomie 21	2	0,72%
	Hernie congénitale du diaphragme	2	0,72%
	Sténose pylorique	2	0,72%
	Dysplasie développementale de hanche	2	0,72%
	Cardiopathie congénitale	2	0,72%
	Aplasie rénale	2	0,72%
	Malformation fœtale	2	0,72%
	Malformation congénitale de la main	2	0,72%
	Persistance du canal artériel	1	0,36%
	Épispadias	1	0,36%
	Gastroschisis	1	0,36%
	Micrognathie	1	0,36%
	Dysgénésie cérébrale	1	0,36%
	Malformation veineuse	1	0,36%
	Mutation génétique acquise	1	0,36%
	Syndrome de Dandy-Walker	1	0,36%
	Fente palatine	1	0,36%
	Malformation du rachis	1	0,36%
	Polydactylie	1	0,36%
	Malformation du crâne	1	0,36%
	Cryptorchidie	1	0,36%
	Malformation de membre	1	0,36%
	Communication auriculoventriculaire	1	0,36%
	Malformation congénitale du nez	1	0,36%
	Progéria	1	0,36%
	Syndrome de Cockayne	1	0,36%
	Fissure branchiale	1	0,36%
	Brachycéphalie	1	0,36%
	Fente labiale et palatine	1	0,36%
	Syndrome de Silver-Russell	1	0,36%
	Dysplasie squelettique	1	0,36%
	Anomalie de la rotation intestinale	1	0,36%
	Syndrome de Muckle-Wells	1	0,36%
	Spina bifida	1	0,36%
	Délétion chromosomique	1	0,36%

Sirénomélie	1	0,36%
Craniosynostose	1	0,36%
Trisomie 13	1	0,36%
Communication interauriculaire	1	0,36%
Ambiguïté des organes génitaux externes	1	0,36%
Clinodactylie	1	0,36%
Micropénis	1	0,36%
Trouble neurologique congénital	1	0,36%
Atrésie duodénale	1	0,36%
Malformation cérébrale	1	0,36%
Anomalie musculosquelettique congénitale	1	0,36%
Lymphangiome kystique	1	0,36%
Anomalie cytogénétique	1	0,36%
Lévocardie	1	0,36%
Anomalie congénitale de l'urèthre	1	0,36%
Insuffisance mitrale congénitale	1	0,36%
Anomalie cardiovasculaire congénitale	1	0,36%
Infirmité motrice cérébrale	1	0,36%
Anencéphalie	1	0,36%
Hypotélorisme orbitaire	1	0,36%
Affection oculaire congénitale	1	0,36%
Hypoplasie congénitale d'un membre	1	0,36%
Maladie de Canavan	1	0,36%
Hydrocéphalie congénitale	1	0,36%
Hétérotaxie	1	0,36%
<b>Affections psychiatriques</b>	<b>30</b>	<b>10,75%</b>
Troubles du spectre autistique	10	3,58%
Abus de substance	3	1,08%
Insomnie	2	0,72%
Pharmacodépendance	2	0,72%
Hyperactivité avec déficit de l'attention	1	0,36%
Trouble de l'utilisation du médicament	1	0,36%
Trouble neurologique du développement	1	0,36%
Tolérance à la frustration diminuée	1	0,36%
Hypersexualité	1	0,36%
Comportement sexuel compulsif	1	0,36%
Trouble de l'adaptation	1	0,36%
Augmentation de la libido	1	0,36%
Anomalie du comportement	1	0,36%
Agression	1	0,36%
Trouble obsessionnel compulsif	1	0,36%
Orgasme anormal	1	0,36%
Masturbation excessive	1	0,36%
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<b>24</b>	<b>8,60%</b>
Mort néonatale	6	2,15%
Syndrome de sevrage de drogue ou de médicament	4	1,43%
Retard du développement	4	1,43%

Asthénie	2	0,72%
Affection aggravée	2	0,72%
Déformation	1	0,36%
Fièvre	1	0,36%
Sensation d'état anormal	1	0,36%
Masse	1	0,36%
Trouble multiviscéral	1	0,36%
Troubles de la démarche	1	0,36%
<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>	<b>23</b>	<b>8,24%</b>
Bébé de faible poids à la naissance	6	2,15%
Trouble fœtal	3	1,08%
Restriction de croissance fœtale	2	0,72%
Nouveau-né petit pour l'âge gestationnel	2	0,72%
Placenta de petite taille	1	0,36%
Anormalité du cordon ombilical	1	0,36%
Domage fœtal	1	0,36%
Circulaire du cordon	1	0,36%
Syndrome de souffrance fœtale	1	0,36%
Naissance viable	1	0,36%
Anomalie chromosomique fœtale	1	0,36%
Affection maternelle affectant le fœtus	1	0,36%
Grossesse gémellaire	1	0,36%
Hydramnios	1	0,36%
<b>Affections du système nerveux</b>	<b>19</b>	<b>6,81%</b>
Convulsion	3	1,08%
Trouble du système nerveux	3	1,08%
Ventricule cérébral dilaté	1	0,36%
Hyperactivité psychomotrice	1	0,36%
Atteinte du cerveau	1	0,36%
Tremblement	1	0,36%
Migraine	1	0,36%
Symptôme neurologique	1	0,36%
Hydrocéphalie	1	0,36%
Spasmes infantiles	1	0,36%
Céphalée	1	0,36%
Retard de la motricité fine	1	0,36%
Ataxie	1	0,36%
Oedème cérébral	1	0,36%
Nystagmus	1	0,36%
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<b>13</b>	<b>4,66%</b>
Dyspnée	1	0,36%
Apnée infantile	1	0,36%
Asthme	1	0,36%
Toux	1	0,36%
Trouble respiratoire	1	0,36%
Syndrome de détresse respiratoire néonatale	1	0,36%
Congestion de l'appareil respiratoire	1	0,36%



	Pneumopathie interstitielle diffuse	1	0,36%
	Asphyxie néonatale	1	0,36%
	Pneumopathie inflammatoire	1	0,36%
	Anomalie morphologique du thorax	1	0,36%
	Oedème pulmonaire	1	0,36%
	Insuffisance respiratoire	1	0,36%
<b>Investigations</b>		<b>11</b>	<b>3,94%</b>
	Glucose sanguin diminué	2	0,72%
	Poids diminué	2	0,72%
	Score d'Apgar bas	1	0,36%
	Consommation d'oxygène diminuée	1	0,36%
	Fréquence cardiaque augmentée	1	0,36%
	Circonférence de la tête anormale	1	0,36%
	Protéine urinaire	1	0,36%
	Volume du liquide amniotique augmenté	1	0,36%
	Hémoglobine diminuée	1	0,36%
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		<b>8</b>	<b>2,87%</b>
	Retard de croissance	3	1,08%
	Dorsalgie	1	0,36%
	Scoliose	1	0,36%
	Déformation du nez	1	0,36%
	Trouble musculosquelettique	1	0,36%
	Lupus érythémateux systémique	1	0,36%
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		<b>5</b>	<b>1,79%</b>
	Hyperhidrose	2	0,72%
	Névrodermite	1	0,36%
	Sécheresse cutanée	1	0,36%
	Rash	1	0,36%
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		<b>5</b>	<b>1,79%</b>
	Insuffisance pondérale	1	0,36%
	Trouble de l'alimentation	1	0,36%
	Hypervitaminose	1	0,36%
	Prise de poids médiocre	1	0,36%
	Perte pondérale anormale	1	0,36%
<b>Affections gastro-intestinales</b>		<b>5</b>	<b>1,79%</b>
	Douleur abdominale haute	1	0,36%
	Vomissement	1	0,36%
	Diarrhée	1	0,36%
	Stomatite	1	0,36%
	Hémorragie buccale	1	0,36%
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		<b>5</b>	<b>1,79%</b>
	Hydronéphrose	1	0,36%
	Néphropathie toxique	1	0,36%
	Affection vésicale	1	0,36%
	Néphrolithiase	1	0,36%
	Kyste rénal	1	0,36%
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b>		<b>4</b>	<b>1,43%</b>
	Hémangiome cutané	1	0,36%

	Leucémie	1	0,36%
	Tumeur maligne du poumon	1	0,36%
	Tumeur du cerveau	1	0,36%
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		<b>4</b>	<b>1,43%</b>
	Dysérection	1	0,36%
	Éjaculation précoce	1	0,36%
	Tuméfaction du testicule	1	0,36%
	Trouble de l'éjaculation	1	0,36%
<b>Affections hépatobiliaires</b>		<b>4</b>	<b>1,43%</b>
	Ictère	1	0,36%
	Lithiase biliaire	1	0,36%
	Vésicule biliaire hypoactive	1	0,36%
	Stéatose hépatique	1	0,36%
<b>Affections oculaires</b>		<b>3</b>	<b>1,08%</b>
	Vision trouble	1	0,36%
	Défauts visuels	1	0,36%
	Retard de l'adaptation à la lumière	1	0,36%
<b>Affections cardiaques</b>		<b>3</b>	<b>1,08%</b>
	Trouble cardiovasculaire	1	0,36%
	Anomalie de la décélération de la fréquence cardiaque fœtale	1	0,36%
	Trouble cardiaque	1	0,36%
<b>Infections et infestations</b>		<b>3</b>	<b>1,08%</b>
	Sepsis	1	0,36%
	Infection	1	0,36%
	Pneumonie	1	0,36%
<b>Caractéristiques socio-environnementales</b>		<b>3</b>	<b>1,08%</b>
	Problèmes d'éducation	1	0,36%
	Allaitement maternel	1	0,36%
	Perte de l'indépendance dans les activités quotidiennes	1	0,36%
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>		<b>2</b>	<b>0,72%</b>
	Complication au site de l'incision	1	0,36%
	Surdosage	1	0,36%
<b>Affections vasculaires</b>		<b>2</b>	<b>0,72%</b>
	Hémorragie	1	0,36%
	Hypertension	1	0,36%
<b>Affections du système immunitaire</b>		<b>1</b>	<b>0,36%</b>
	Hypersensibilité médicamenteuse	1	0,36%
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		<b>1</b>	<b>0,36%</b>
	Surdité	1	0,36%
<b>Total général</b>		<b>279</b>	<b>100,00%</b>

## Annexe 2 : Effets indésirables sur la mère selon la classification MeDRA

SOC	Terme	Nombre de mentions	Pourcentage
<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>		<b>16</b>	<b>31,37%</b>
	Hypertension gravidique	7	13,73%
	Pré-éclampsie	4	7,84%
	Diabète gestationnel	4	7,84%
	HELLP syndrome	1	1,96%
<b>Affections vasculaires</b>		<b>8</b>	<b>15,69%</b>
	Hémorragie	8	15,69%
<b>Affections du système immunitaire</b>		<b>4</b>	<b>7,84%</b>
	Hypersensibilité	3	5,88%
	Réaction anaphylactique	1	1,96%
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		<b>4</b>	<b>7,84%</b>
	Sensation de brûlure vulvovaginale	1	1,96%
	Sécheresse vulvovaginale	1	1,96%
	Rash génital	1	1,96%
	Saignement pendant les rapports sexuels	1	1,96%
<b>Affections psychiatriques</b>		<b>3</b>	<b>5,88%</b>
	Anxiété	1	1,96%
	Tolérance à la frustration diminuée	1	1,96%
	Symptôme psychiatrique	1	1,96%
<b>Investigations</b>		<b>3</b>	<b>5,88%</b>
	Dépistage de drogue ou de médicament positif	1	1,96%
	Test Streptococcus positif	1	1,96%
	Gonadotropine chorionique humaine diminuée	1	1,96%
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		<b>3</b>	<b>5,88%</b>
	Asthénie	1	1,96%
	Œdème	1	1,96%
	douleur	1	1,96%
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		<b>3</b>	<b>5,88%</b>
	Anémie de grossesse	3	5,88%
<b>Affections gastro-intestinales</b>		<b>2</b>	<b>3,92%</b>
	Douleur abdominale	1	1,96%
	Constipation	1	1,96%
<b>Affections congénitales, familiales et génétiques</b>		<b>1</b>	<b>1,96%</b>
	Kyste thyroïdienne	1	1,96%
<b>Infections et infestations</b>		<b>1</b>	<b>1,96%</b>
	Pustule	1	1,96%
<b>Affections du système nerveux</b>		<b>1</b>	<b>1,96%</b>
	Sensation de brûlure	1	1,96%
<b>Affections endocriniennes</b>		<b>1</b>	<b>1,96%</b>
	Hypothyroïdie	1	1,96%
<b>Caractéristiques socio-environnementales</b>		<b>1</b>	<b>1,96%</b>
	Perte de l'indépendance dans les activités quotidiennes	1	1,96%
<b>Total général</b>		<b>51</b>	<b>100,00%</b>

Annexe 3 : Effets indésirables sur le déroulement de la grossesse selon la classification MeDRA

Terme SOC	Terme MedDRA	Nombre de mentions	Pourcentage
<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>		<b>153</b>	<b>85,00%</b>
	Avortement spontané	76	42,22%
	Nouveau-né prématuré	32	17,78%
	Mort fœtale	7	3,89%
	Mortinatalité	6	3,33%
	Travail prématuré	5	2,78%
	Nouveau-né grand pour l'âge gestationnel	4	2,22%
	Présentation du siège	3	1,67%
	Travail prolongé	2	1,11%
	Procidence du cordon	2	1,11%
	Induction du travail	2	1,11%
	Contractions utérines pendant la grossesse	2	1,11%
	Rupture prématurée des membranes	1	0,56%
	Dilatation du col utérin	1	0,56%
	Placenta praevia	1	0,56%
	Travail arrêté	1	0,56%
	Arrêt de la progression du travail	1	0,56%
	Grossesse anembryonnaire	1	0,56%
	Accouchement par le siège	1	0,56%
	Avortement tardif	1	0,56%
	Présentation de la face	1	0,56%
	Décollement prématuré du placenta	1	0,56%
	Circulaire du cordon	1	0,56%
	Nouveau-né postmature	1	0,56%
<b>Actes médicaux et chirurgicaux</b>		<b>21</b>	<b>11,67%</b>
	Césarienne	15	8,33%
	Avortement provoqué	6	3,33%
<b>Caractéristiques socio-environnementales</b>		<b>4</b>	<b>2,22%</b>
	Fausse couche de la partenaire*	4	2,22%
<b>Investigations</b>		<b>2</b>	<b>1,11%</b>
	Volume du liquide amniotique diminué	2	1,11%
<b>Total général</b>		<b>180</b>	<b>100,00%</b>

\* Cet effet indésirable (et ses principes actifs) ont été regroupés avec les avortements spontanés dans l'étude, terme synonyme.

Annexe 4 : Médicaments mentionnés dans les effets indésirables chez le fœtus/enfant, par classe ATC.

Catégorie de médicament	Type de médicament	Spécialité	Nom bre	Pourcentage
<b>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</b>			<b>78</b>	<b>38,2%</b>
	<b>Immunosuppresseurs</b>		<b>43</b>	<b>21,1%</b>
		Acide mycophénolique	15	7,4%
		Tacrolimus	4	2,0%
		Natalizumab	4	2,0%
		Ustekinumab	3	1,5%
		Adalimumab	3	1,5%
		Infliximab	3	1,5%
		Fingolimod	2	1,0%
		Ciclosporine	2	1,0%
		Sirolimus	1	0,5%
		Teriflunomide	1	0,5%
		Certolizumab	1	0,5%
		Canakinumab	1	0,5%
		Leflunomide	1	0,5%
		Eculizumab	1	0,5%
		Ixekizumab	1	0,5%
		<b>Immunostimulants</b>	<b>19</b>	<b>9,3%</b>
		Interferon beta-1a	13	6,4%
		Peginterferon alfa-2b	2	1,0%
		Peginterferon alfa-2a	2	1,0%
		Interferon alfa-2b	1	0,5%
		Interferon	1	0,5%
		<b>Antinéoplasiques</b>	<b>16</b>	<b>7,8%</b>
		Imatinib	6	2,9%
		Nilotinib	2	1,0%
		Vismodegib	1	0,5%
	Rituximab	1	0,5%	
	Nivolumab	1	0,5%	
	Hydroxycarbamide	1	0,5%	
	Temozolomide	1	0,5%	
	Bleomycine	1	0,5%	
	Etoposide	1	0,5%	
	Cisplatine	1	0,5%	
<b>Système nerveux</b>			<b>45</b>	<b>22,1%</b>
	<b>Analgésiques</b>		<b>20</b>	<b>9,8%</b>
		Buprenorphine	14	6,9%
		Morphine	3	1,5%
		Paracetamol	1	0,5%
		Opioides	1	0,5%
		Hydromorphone	1	0,5%
		<b>Psychoanaleptiques</b>	<b>11</b>	<b>5,4%</b>
		Sertraline	3	1,5%
		Paroxetine	2	1,0%

	Clomipramine	1	0,5%
	Escitalopram	1	0,5%
	Vortioxétine	1	0,5%
	Fluoxétine	1	0,5%
	Dextroamphétamine	1	0,5%
	Lisdexamfetamine	1	0,5%
	<b>Antiépileptiques</b>	<b>6</b>	<b>2,9%</b>
	Acide valproïque	4	2,0%
	Carbamazepine	2	1,0%
	<b>Psycholeptiques</b>	<b>4</b>	<b>2,0%</b>
	Aripiprazole	2	1,0%
	Zolpidem	1	0,5%
	Paliperidone	1	0,5%
	<b>Autres médicaments du système nerveux</b>	<b>4</b>	<b>2,0%</b>
	Naltrexone	1	0,5%
	Varenicline	1	0,5%
	Oxybate sodium	1	0,5%
	Amphétamine	1	0,5%
<b>Anti-infectieux généraux à usage systémique</b>		<b>24</b>	<b>11,8%</b>
	<b>Antiviraux a usage systémique</b>	<b>22</b>	<b>10,8%</b>
	Ribavirine	8	3,9%
	Tenofovir	3	1,5%
	Emtricitabine	3	1,5%
	Efavirenz	2	1,0%
	Rilpivirine	1	0,5%
	Elbasvir	1	0,5%
	Sofosbuvir	1	0,5%
	Lamivudine	1	0,5%
	Entecavir	1	0,5%
	Grazoprevir	1	0,5%
	<b>Antibactériens a usage systémique</b>	<b>2</b>	<b>1,0%</b>
	Triméthoprime	1	0,5%
	Sulfaméthoxazole	1	0,5%
<b>Divers</b>		<b>13</b>	<b>6,4%</b>
	<b>Tous autres médicaments</b>	<b>13</b>	<b>6,4%</b>
	Naloxone	13	6,4%
<b>Médicaments dermatologiques</b>		<b>12</b>	<b>6,6%</b>
	<b>Antipsoriasique a usage systémique</b>	<b>6</b>	<b>3,3%</b>
	Acide fumarique	6	3,3%
	<b>Autres préparations dermatologiques</b>	<b>4</b>	<b>2,2%</b>
	Tacrolimus	3	1,5%
	Dupilumab	1	0,5%
	<b>Préparations antiacnéiques</b>	<b>2</b>	<b>1,1%</b>
	Isotretinoïne	2	1,1%
<b>Système génito-urinaire et hormones sexuelles</b>		<b>10</b>	<b>4,9%</b>
	<b>Médicaments urologiques</b>	<b>9</b>	<b>4,5%</b>
	Finasteride	5	2,5%
	Sildenafil	3	1,5%
	Alprostadil	1	0,5%

	<b>Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale</b>			
		Testosterone	1	0,5%
<b>Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues</b>			<b>5</b>	<b>2,5%</b>
	<b>Corticoïde à usage systémique</b>		<b>4</b>	<b>2,0%</b>
		Prednisone	4	2,0%
	<b>Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues</b>		<b>1</b>	<b>0,5%</b>
		Octréotide	1	0,5%
<b>Système cardiovasculaire</b>			<b>5</b>	<b>2,5%</b>
	<b>Inhibiteurs calciques</b>		<b>3</b>	<b>1,5%</b>
		Amlodipine	2	1,0%
		Diltiazem	1	0,5%
	<b>Agents modifiant lipides</b>		<b>1</b>	<b>0,5%</b>
		Pravastatin	1	0,5%
	<b>Diurétiques</b>		<b>1</b>	<b>0,5%</b>
		Hydrochlorothiazide	1	0,5%
<b>Sang et organes hématopoïétiques</b>			<b>4</b>	<b>2,0%</b>
	<b>Antithrombotiques</b>		<b>3</b>	<b>1,5%</b>
		Acide acetylsalicylique	1	0,5%
		Warfarine	1	0,5%
		Nadroparine	1	0,5%
	<b>Préparation antianémiques</b>		<b>1</b>	<b>0,5%</b>
		Acide folique	1	0,5%
<b>Voie digestive et métabolisme</b>			<b>3</b>	<b>1,5%</b>
	<b>Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme</b>		<b>1</b>	<b>0,5%</b>
		Agalsidase beta	1	0,5%
	<b>Préparations stomatologiques</b>		<b>1</b>	<b>0,5%</b>
		Potassium	1	0,5%
	<b>Médicaments pour les troubles de l'acidité</b>		<b>1</b>	<b>0,5%</b>
		Ranitidine	1	0,5%
<b>Système respiratoire</b>			<b>2</b>	<b>1,0%</b>
	<b>Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes</b>		<b>2</b>	<b>1,0%</b>
		Formoterol	1	0,5%
		Budesonide	1	0,5%
<b>Muscle et squelette</b>			<b>2</b>	<b>1,0%</b>
	<b>Antiinflammatoires et antirhumatismaux</b>		<b>1</b>	<b>0,5%</b>
		Ibuprofène	1	0,5%
	<b>Antigoutteux</b>		<b>1</b>	<b>0,5%</b>
		Allopurinol	1	0,5%
<b>Pas de code atc</b>			<b>1</b>	<b>0,5%</b>
		Menthol;Zinc	1	0,5%

Annexe 5 : Médicaments mentionnés dans les effets indésirables chez la mère, par classe ATC. (N=67)

Catégorie de médicament	Type de médicament	Spécialité	Nom bre	Pource ntage
<b>Système nerveux</b>			<b>29</b>	<b>43,3%</b>
	<b>Analgésiques</b>		<b>11</b>	<b>16,4%</b>
		Buprénorphine	7	10,4%
		Opioides	1	1,5%
		Sumatriptan	1	1,5%
		Hydromorphone	1	1,5%
		Morphine	1	1,5%
	<b>Psychoanaleptiques</b>		<b>9</b>	<b>13,4%</b>
		Trazodone	1	1,5%
		Paroxetine	1	1,5%
		Amitriptyline	1	1,5%
		Bupropion	1	1,5%
		Sertraline	1	1,5%
		Citalopram	1	1,5%
		Venlafaxine	1	1,5%
		Escitalopram	1	1,5%
		Fluoxetine	1	1,5%
	<b>Psycholeptiques</b>		<b>7</b>	<b>10,5%</b>
		Aripiprazole	1	1,5%
		Temazepam	1	1,5%
		Risperidone	1	1,5%
		Eszopiclone	1	1,5%
		Zolpidem	1	1,5%
	Olanzapine	1	1,5%	
	Quetiapine	1	1,5%	
<b>Antiépileptiques</b>		<b>2</b>	<b>3,0%</b>	
	Valproic acid	1	1,5%	
	Gabapentin	1	1,5%	
<b>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</b>			<b>11</b>	<b>16,4%</b>
	<b>Immunosuppresseurs</b>		<b>8</b>	<b>11,9%</b>
		Natalizumab	4	6,0%
		Etanercept	1	1,5%
		Tocilizumab	1	1,5%
		Golimumab	1	1,5%
		Infliximab	1	1,5%
	<b>Immunostimulants</b>		<b>3</b>	<b>4,5%</b>
		Interferon beta-1a	2	3,0%
	Peginterferon alfa-2a	1	1,5%	
<b>Antiinfectieux généraux a usage systémique</b>			<b>10</b>	<b>14,9%</b>
	<b>Antiviraux a usage systémique</b>		<b>6</b>	<b>9,0%</b>
		Ribavirine	2	3,0%
		Sofosbuvir	1	1,5%
		Ritonavir	1	1,5%
		Entecavir	1	1,5%
	Atazanavir	1	1,5%	



	<b>Antibactériens a usage systémique</b>	<b>4</b>	<b>6,0%</b>
	Amoxicilline	2	3,0%
	Oxytetracycline	1	1,5%
	Antibiotics	1	1,5%
<b>Divers</b>		<b>5</b>	<b>7,5%</b>
	<b>Tous autres médicaments</b>	<b>5</b>	<b>7,5%</b>
	Naloxone	5	7,5%
<b>Pas de code atc</b>		<b>5</b>	<b>7,5%</b>
	Clavulanic acid	2	3,0%
	Uncoded	2	3,0%
	Menthol;Zinc	1	1,5%
<b>Muscle et squelette</b>		<b>2</b>	<b>3,0%</b>
	<b>Médicaments pour le traitement des désordres osseux</b>	<b>1</b>	<b>1,5%</b>
	Denosumab	1	1,5%
	<b>Antiinflammatoires et antirhumatismaux</b>	<b>1</b>	<b>1,5%</b>
	Ibuprofen	1	1,5%
<b>Voies digestives et métabolisme</b>		<b>1</b>	<b>1,5%</b>
	<b>Vitamines</b>	<b>1</b>	<b>1,5%</b>
	Vitamin d nos	1	1,5%
<b>Système respiratoire</b>		<b>1</b>	<b>1,5%</b>
	<b>Antihistaminiques à usage systémique</b>	<b>1</b>	<b>1,5%</b>
	Diphenhydramine	1	1,5%
<b>Système cardiovasculaire</b>		<b>1</b>	<b>1,5%</b>
	<b>Antihypertenseurs</b>	<b>1</b>	<b>1,5%</b>
	Prazosin	1	1,5%
<b>Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues</b>		<b>1</b>	<b>1,5%</b>
	<b>Corticoides à usage systémique</b>	<b>1</b>	<b>1,5%</b>
	Prednisolone	1	1,5%
<b>Système génito urinaire et hormones sexuelles</b>		<b>1</b>	<b>1,5%</b>
	<b>Médicaments urologiques</b>	<b>1</b>	<b>1,5%</b>
	Finasteride	1	1,5%

Annexe 6 : Médicaments mentionnés dans les effets indésirables sur le déroulement de la grossesse, par classe ATC. (N=218)

Catégorie de médicament	Type de médicament	Spécialité	Nom bre	Pource ntage	
Antinéoplasiques et immunomodulateurs			<b>110</b>	<b>50,5%</b>	
	<b>Immunosuppresseurs</b>		<b>57</b>	<b>26,1%</b>	
		Infliximab	19	8,7%	
		Fingolimod	11	5,0%	
		Etanercept	4	1,8%	
		Natalizumab	3	1,4%	
		Tacrolimus	3	1,4%	
		Ustekinumab	3	1,4%	
		Adalimumab	3	1,4%	
		Tocilizumab	2	0,9%	
		Golimumab	2	0,9%	
		Secukinumab	2	0,9%	
		Mycophenolic acid	1	0,5%	
		Azathioprine	1	0,5%	
		Certolizumab pegol	1	0,5%	
		Sirolimus	1	0,5%	
		Eculizumab	1	0,5%	
		<b>Immunostimulants</b>		<b>31</b>	<b>14,2%</b>
		Interferon beta-1a	19	8,7%	
		Peginterferon alfa-2a	4	1,8%	
		Peginterferon alfa-2b	4	1,8%	
		Interferon beta-1b	2	0,9%	
		Peginterferon lambda-1a	1	0,5%	
		Interferon alfa-2b	1	0,5%	
		<b>Antineoplasiques</b>		<b>22</b>	<b>10,1%</b>
		Imatinib	7	3,2%	
		Nilotinib	3	1,4%	
	Nivolumab	2	0,9%		
	Methotrexate	2	0,9%		
	Vismodegib	1	0,5%		
	Rituximab	1	0,5%		
	Ponatinib	1	0,5%		
	Bevacizumab	1	0,5%		
	Temozolomide	1	0,5%		
	Dasatinib	1	0,5%		
	Cladribine	1	0,5%		
	Hydroxycarbamide	1	0,5%		
Antiinfectieux généraux à usage systémique			<b>33</b>	<b>15,1%</b>	
	<b>Antiviraux a usage systémique</b>		<b>31</b>	<b>14,2%</b>	
		Ribavirin	14	6,4%	
		Entecavir	6	2,8%	
		Sofosbuvir	3	1,4%	
		Ritonavir	2	0,9%	
		Atazanavir	2	0,9%	
	Tenofovir	1	0,5%		

	Telaprevir	1	0,5%
	Emtricitabine	1	0,5%
	Darunavir	1	0,5%
	<b>Antibactériens a usage systémique</b>	<b>2</b>	<b>0,9%</b>
	Minocycline	1	0,5%
	Doxycycline	1	0,5%
<b>Système nerveux</b>		<b>30</b>	<b>13,8%</b>
	<b>Analgésiques</b>	<b>15</b>	<b>6,9%</b>
	Buprénorphine	12	5,5%
	Morphine	1	0,5%
	Opioides	1	0,5%
	Hydromorphone	1	0,5%
	<b>Psychoanaleptiques</b>	<b>5</b>	<b>2,3%</b>
	Paroxetine	2	0,9%
	Sertraline	1	0,5%
	Bupropion	1	0,5%
	Escitalopram	1	0,5%
	<b>Psycholeptiques</b>	<b>5</b>	<b>2,3%</b>
	Temazepam	2	0,9%
	Zolpidem	1	0,5%
	Paliperidone	1	0,5%
	Quetiapine	1	0,5%
	<b>Antiépileptiques</b>	<b>5</b>	<b>2,3%</b>
	Topiramate	1	0,5%
	Gabapentin	1	0,5%
	Acide valproïque	1	0,5%
	Lacosamide	1	0,5%
	Levetiracetam	1	0,5%
<b>Divers</b>		<b>11</b>	<b>5,0%</b>
	<b>Tous autres médicaments</b>	<b>11</b>	<b>5,0%</b>
	Naloxone	11	5,0%
<b>Dermatologie</b>		<b>10</b>	<b>4,6%</b>
	<b>Antipsoriasique à usage systémique</b>	<b>10</b>	<b>4,6%</b>
	Acide fumarique	9	4,1%
	Acitretine	1	0,5%
<b>Système génito-urinaire et hormones sexuelles</b>		<b>6</b>	<b>2,8%</b>
	<b>Médicaments urologiques</b>	<b>5</b>	<b>2,3%</b>
	Finasteride	4	1,8%
	Tadalafil	1	0,5%
	<b>Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale</b>	<b>1</b>	<b>0,5%</b>
	Testostérone	1	0,5%
<b>Voies digestives et métabolisme</b>		<b>5</b>	<b>2,3%</b>
	<b>Préparations contre l'obésité, produits de régime exclus</b>	<b>1</b>	<b>0,5%</b>
	Phentermine	1	0,5%
	<b>Antidiarrhéiques, antiinflammatoires et antiinfectieux intestinaux</b>	<b>1</b>	<b>0,5%</b>
	Mesalazine	1	0,5%
	<b>Thérapeutique hépatique et biliaire</b>	<b>1</b>	<b>0,5%</b>

		Acide ursodésocycholique	1	0,5%
	<b>Médicaments du diabète</b>		<b>1</b>	<b>0,5%</b>
		Liraglutide	1	0,5%
	<b>Médicaments pour les troubles de l'acidité</b>		<b>1</b>	<b>0,5%</b>
		Esomeprazole	1	0,5%
<b>Sang et organes hématopoïétiques</b>			<b>3</b>	<b>1,4%</b>
	<b>Antithrombotiques</b>		<b>3</b>	<b>1,4%</b>
		Acide acétylsalicylique	1	0,5%
		Warfarine	1	0,5%
		Edoxaban	1	0,5%
<b>Muscle et squelette</b>			<b>3</b>	<b>1,4%</b>
	<b>Antiinflammatoires et antirhumatismaux</b>		<b>2</b>	<b>0,9%</b>
		Naproxen	1	0,5%
		Ibuprofen	1	0,5%
	<b>Médicaments pour le traitement des désordres osseux</b>		<b>1</b>	<b>0,5%</b>
		Denosumab	1	0,5%
<b>Système cardiovasculaire</b>			<b>3</b>	<b>1,4%</b>
	<b>Agents modifiant lipides</b>		<b>1</b>	<b>0,5%</b>
		Evolocumab	1	0,5%
	<b>Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine</b>		<b>1</b>	<b>0,5%</b>
		Lisinopril	1	0,5%
	<b>Antihypertenseurs</b>		<b>1</b>	<b>0,5%</b>
		Bosentan	1	0,5%
<b>Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues</b>			<b>3</b>	<b>1,4%</b>
	<b>Médicaments de la thyroïde</b>		<b>3</b>	<b>1,4%</b>
		Levothyroxine	2	0,9%
		Thiamazole	1	0,5%
<b>Autre produit thérapeutique</b>			<b>1</b>	<b>0,5%</b>
		Cobicistat	1	0,5%

**Auteur :** Vincent HEYRAUD

**Titre :** Passage des médicaments dans le sperme : impact sur la grossesse et la descendance

**Directrice de thèse :** Docteur Isabelle LACROIX

**Lieu et date de la soutenance :** Toulouse, le 24 juin 2022

---

**Résumé :** Peu de données existent sur le passage des médicaments dans le sperme et l'impact potentiel *via* le sperme sur la femme enceinte et sa descendance. Nous avons donc mené une étude descriptive des notifications d'effets indésirables *via* le sperme enregistrés dans la base de données mondiale de pharmacovigilance VigiBase, ainsi qu'une étude de prescriptions de médicaments chez l'homme dans l'EGB. Les effets indésirables *via* le sperme sur la descendance notifiés étaient principalement des malformations (35,8%) avec l'acide mycophénolique et le tacrolimus. Chez la mère, les effets *via* le sperme sont principalement des hémorragies (15,7%) et des hypertensions gravidiques (13,7%), diabètes gestationnels (7,8%), et hypersensibilités (7,8%). Sur le déroulement de la grossesse, on retrouve des fausses couches spontanées (44%) avec l'infliximab, la buprénorphine et le fingolimod en majorité, et des prématurités (18%) avec les interférons (13,7%), l'infliximab (7,8%). Les données de la littérature sur le passage des médicaments impliqués dans ces effets indésirables sont quasi-inexistantes. Si les cas d'hypersensibilités par exposition aux médicaments *via* le sperme semblent vraisemblables, le lien reste difficile à établir pour les autres types d'effet comme les malformations (lors d'exposition paternelle au mycophénolate notamment), compte tenu de l'absence de données de pharmacocinétique dans la littérature. Ces résultats montrent la nécessité d'études pharmacocinétiques sur le passage des médicaments, notamment grands tératogènes, dans le sperme.

---

**Title :** Passage of drugs into semen: impact on the course of pregnancy and offspring

**Abstract :** Few data exist on the passage of drugs in sperm and the impact of exposure via sperm in pregnant women and their offspring. We have highlighted the mechanisms of drug passage via semen by reviewing the literature. We conducted a descriptive study of reports of adverse reactions via semen in the VigiBase global database, as well as a study of prescriptions in men in the EGB. Sperm effects on offspring were mainly malformations (35.8%) with mycophenolic acid and tacrolimus. In the mother, the effects via sperm are hemorrhages (15.7%), gravidic hypertension (13.7%), gestational diabetes (7.8%), and hypersensitivity (7.8%). Regarding the course of the pregnancy, spontaneous miscarriages (44%) were observed with infliximab, buprenorphine and fingolimod in majority, and prematurity (18%) with interferons (13.7%), infliximab (7.8%). Literature data on the passage of drugs involved in these adverse effects are very limited. Although the cases of hypersensitivity by exposure to drugs via semen seem likely, the link remains difficult to establish for other adverse drug reactions such as malformations (during paternal exposure to mycophenolate in particular), given the absence of pharmacokinetic data in the literature. These results show the need for pharmacokinetic studies on the passage of drugs, in particular major teratogens, into the sperm.

---

**Mots-clés :** Grossesse; Effets indésirables; Exposition par le sperme; Tératogène; Exposition paternelle

---

**Discipline :** Pharmacie, pharmacovigilance, pharmacologie

---

Faculté des Sciences Pharmaceutiques - 35 chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse