

Numéro unique de document : GT192018053
Date document : 09/04/2019
Direction de la Surveillance
Personne responsable de l'instance : Céline Mounier

Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et allaitement

GT19201805

Séance du 13 décembre 2018 de 10h30 à 17h00

| Nom des participants | Statut (mentionner si modérateur, membre, secrétaire, évaluateur) | Présent | Absent /excusé | Copie |
|--|---|---|-------------------------------------|-------|
| MEMBRES DE L'INSTANCE | | | | |
| Marianne BENOIT TRUONG CANH | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Sylvain BOUQUET | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Judith COTTIN | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> (tel) | <input type="checkbox"/> | |
| Bérénice DORAY | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Elisabeth ELEFANT | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Sophie GAUTIER | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Sophie GIL | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Anne-Pierre JONVILLE BERA | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Isabelle LACROIX | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> (tel) | <input type="checkbox"/> | |
| Guy MAZUÉ | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Marc NAETT | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Marie-André THOMPSON | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Paul VERT | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM) | | | | |
| Céline MOUNIER | Directrice | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Béatrice POROKHOV | Chef de pôle Evaluation | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Dominique MASSET | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Myriam BOUSLAMA | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Emmanuelle RIPOCHE | Evaluateur | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Emilie VITTAZ | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Fabien LAVERGNE | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |

Programme de séance

| | Sujets abordés | Action (pour audition, information, adoption ou discussion) |
|-----------|--|--|
| 1. | Introduction | |
| 1.1 | Adoption de l'ordre du jour | Adoption |
| 1.2 | Adoption du Compte rendu du Groupe de Travail Reproduction, Grossesse <i>et</i> allaitement N°GT19201804 | Adoption |
| 2. | Dossiers thématiques | |
| 2.1 | Harmonisation RCP- notice (substances tératogènes et AINS) | Discussion |
| 3. | Dossiers Produits – Substances (National) | |
| 3.1 | ATU de cohorte GARSUN® (artésunate) | Adoption |
| 3.2 | Cas marquant HUMIRA® (adalimumab) | Discussion |
| 4. | Tour de Table | |
| 4.1 | Evolution des groupes de travail | information |
| 4.2 | Nouveau livret destiné aux experts | information |
| 4.3 | Déclarations APESAC | information |
| 4.4 | Cas marquant Ropinirole | discussion |
| 4.5 | Pictogramme Grossesse | information |
| 4.6 | Actualités européennes : Génotoxicité | information |

1. Introduction

1.1 Adoption de l'ordre du jour

1.2 Adoption du compte rendu du Groupe de Travail (GT) Reproduction, Grossesse et allaitement N°GT19201804

Aucune remarque n'est formulée sur le compte rendu, qui est donc adopté à l'unanimité des participants présents.

2. Dossiers Thématiques

2.1. Harmonisation RCP- notice

| | |
|---|--|
| Dossier Thématique | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (Europe) | <input type="checkbox"/> |
| Laboratoire(s) concerné(s) | NA |
| Liens d'intérêt | Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié. |

Présentation de la problématique

Contexte :

Il a été constaté que des informations discordantes existaient entre le RCP et la notice de certains produits. Une harmonisation est donc nécessaire, en commençant en premier lieu par les médicaments tératogènes et les AINS et les spécialités en procédure nationale.

Substances tératogènes :

Méthodologie : Les rubriques 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 et 5.3 des RCP ont été comparées pour chaque spécialité afin d'établir un pourcentage de cohérence. 52 % des spécialités contenant une substance tératogènes ont été mise à jour (ou étaient déjà concordantes) depuis l'été 2017.

Pour chaque spécialité, les informations contenues dans le RCP et la notice ont été comparées (intra-spécialités). Si l'information entre ces 2 documents étaient discordantes, l'information la plus précise et évoquant le niveau de risque le plus élevé a été conservée. Les informations entre différentes spécialités contenant une même substance (inter-spécialités) n'ont pas été comparées (à l'exception des cyclines, pour lesquelles une revue de classe est prévue en 2019). Il s'agira ensuite de demander aux laboratoires une modification d'office ou un dépôt de variation selon un schéma commun.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Les AINS sont contre-indiqués à partir du début du 6^{ème} mois en France, pourtant plusieurs cas d'exposition ont été remontés à l'ANSM en 2018. Il existe des libellés européens pour tous les AINS et l'acide acétylsalicylique qui ont été adaptés à la spécificité française concernant la période de contre-indication (à partir de la 24^{ème} semaine d'aménorrhée (début du 6^{ème} mois) en France, contre « début du 7^{ème} mois » dans les autres pays européens). La rubrique allaitement était laissée à l'appréciation des laboratoires.

Près de 300 spécialités à base d'AINS sont commercialisées en France dont environ 1/3 sont en procédure nationale. Il a été constaté des niveaux de recommandation pendant la grossesse différents et/ou non conformes au libellé attendu en France entre substances et entre les spécialités contenant la même substance.

Au sein d'une même spécialité, il a été constaté des informations discordantes entre les rubriques du RCP et de la notice.

Un libellé type pour les rubriques 4.3 et 4.6 (y compris allaitement) sera présenté aux laboratoires lors des groupes de travail interface avec les industriels. Trois libellés seront présentés : 1 pour l'acide acétylsalicylique, un pour les coxibs, un pour les autres AINS. Il sera demandé aux laboratoires de déposer une DMI de type IA dans un délai fixé.

Les libellés ont été discutés en séance avec les membres du GTRGA.

Discussion :

Le groupe de travail a revu chacune des propositions de libellé et n'a fait que des remarques de forme et d'harmonisation de terme entre les RCP et les notices. S'agissant du libellé des coxibs le groupe a suggéré de vérifier la cohérence de l'information avec celle de la spécialité européenne. Le groupe de travail a approuvé la démarche d'harmonisation proposé par l'ANSM.

3. Dossiers Produits – Substances (National)

3.1. ATU de cohorte GARSUN® (artesunate)

| | |
|---|--|
| Dossier Thématique | <input type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (Europe) | <input type="checkbox"/> |
| Laboratoire(s) concerné(s) | B & O PHARM (titulaire) |
| Liens d'intérêt | Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié. |

Présentation de la problématique

Contexte : demande ATU de cohorte pour le produit GARSUN (artesunate). But de la présentation : déterminer le libellé de la rubrique 4.6 du RCP.

GARSUN est indiqué pour le traitement du paludisme grave, chez l'adulte et l'enfant dès la naissance.

La rubrique 4.6 du RCP proposée par le laboratoire est la suivante :

Grossesse

Le paludisme grave est particulièrement dangereux pendant la grossesse, par conséquent une dose complète de traitement par GARSUN par voie parentérale doit être administrée sans délai, à tout stade de la grossesse.

Allaitement

Des informations limitées indiquent que la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artesunate, est présente en faible concentration dans le lait maternel.

L'artesunate/métabolites sont excrétés dans le lait maternel, mais à la dose thérapeutique de GARSUN, aucun effet chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu.

GARSUN peut être utilisé pendant l'allaitement.

La quantité de médicament dans le lait maternel ne protège pas l'enfant contre le paludisme.

Fertilité

Il n'existe pas de donnée sur les effets de l'artesunate sur la fertilité chez l'homme. Lors d'une étude de reprotoxicité chez le rat, des lésions testiculaires et de l'épididyme ont été observées, mais sans conséquence sur la fertilité (voir rubrique 5.3). La pertinence de cette observation chez l'homme reste inconnue.

Grossesse :

Ouvrages de référence et stratégie thérapeutique:

-Schaeffer: The artemisinin derivatives can be used as monotherapy or as ACT (e.g. artesunate plus sulphadoxine/pyrimethamine, artesunate plus mefloquine) in the second and third trimesters of pregnancy for treatment of multidrug-resistant falciparum malaria. During first trimester, artemisinin derivatives should only be used if there is no safe and effective alternative (...)

-Sainte-Justine: les données sont insuffisantes pour évaluer l'innocuité de l'artesunate, surtout au premier trimestre (...)

-Un avis du HCSP de février 2013 indique une période de toxicité maximale de l'artesunate entre 3 et 9 semaines de grossesse, et valide son utilisation au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres. L'utilisation au 1^{er} trimestre est à discuter au cas par cas (artesunate ou quinine).

-L'OMS, dans un avis d'octobre 2018, recommande de traiter tous les adultes et les enfants présentant un paludisme grave (y compris les nourrissons, les femmes enceintes à tous les trimestres de grossesse, et les femmes allaitantes) avec de l'artesunate i. v. ou i. m. pendant au moins 24 heures et jusqu'à ce qu'ils puissent tolérer une médication par voie orale.

Données de la littérature :

Sept essais randomisés ont été publiés sur l'artesunate entre 1998- et 2017. Seules les expositions aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres ont été étudiées. Les cas sévères ont été exclus. Pour 3 essais, les groupes contrôles contenaient des dérivés de l'artémisine

3 études prospectives ont étudié les effets liés à une exposition au 1^{er} trimestre. Les principaux résultats sont les suivants :

- Adam et al (2009): groupes contrôles avec des traitements par des dérivés de l'artémisine. Pas de malformation, prématurité ou décès de la mère. Deux (2) fausses-couches chez des patientes ayant reçue aussi de la quinine pour une 2^{ème} attaque de paludisme
- Pospoprodjo et al (2014): Risque augmenté de mortalité périnatale avec la quinine par rapport à dihydroartémisinin-piperaquine
- McGready et al (2012): risque de fausse-couche spontanée (FCS) similaire entre quinine, chloroquine et artesunate.

Quatre méta-analyses ont été publiées et n'ont pas montré de risque significativement augmenté de FCS, mort foetale, anomalies congénitales pour des expositions aux 1^{er} et/ou 2nd-3rd trimestres, comparativement à la quinine, aux antipaludéens sans artémisine.

Allaitement :

Les données issues de l'ouvrage de Sainte Justine et du site Lactmed indiquent une demi-vie courte de l'artesunate et un faible passage dans le lait maternel.

Fertilité :

Pas de donnée clinique.

Discussion :

Les membres du GT sont unanimes pour que l'artesunate puisse être utilisé dans le contexte d'une infection palustre grave à tous les stades de la grossesse et sans délai compte-tenu de la gravité de la situation clinique. Les données animales et les données humaines limitées justifient une surveillance du développement de l'embryon.

L'artesunate et ses métabolites passent dans le lait maternel en faible quantité, ainsi en cas d'allaitement il faut recommander la survenue éventuelle d'effets indésirables chez l'enfant.

Conclusion :

Le RCP suivant a été retenu :

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**Grossesse**

Le paludisme grave est particulièrement dangereux pendant la grossesse, par conséquent une dose complète de traitement par GARSUN peut être administrée sans délai, à tout stade de la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un possible effet tératogène, embryotoxique et fœtotoxique (voir rubrique 5.3). Les nombreuses données disponibles chez la femme enceinte exposée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres n'ont pas révélé d'effet fœtotoxique de l'artesunate. Les données cliniques disponibles pour une exposition au premier trimestre sont limitées. Une surveillance particulière pourra être mise en place en cas d'administration au 1^{er} trimestre afin de surveiller le développement morphologique de l'embryon.

Allaitement

Des données limitées indiquent un faible passage dans le lait maternel de l'artesunate et ses métabolites

En cas d'allaitement, une surveillance des effets indésirables chez l'enfant est recommandée.

La quantité de médicament dans le lait maternel ne protège pas l'enfant contre le paludisme.

Fertilité

Il n'existe pas de donnée sur les effets de l'artesunate sur la fertilité chez l'homme. Lors d'une étude de reproxicité chez le rat, des lésions testiculaires et de l'épididyme ont été observées, mais sans conséquence sur la fertilité (voir rubrique 5.3). La pertinence de cette observation chez l'homme reste inconnue.

3.2. Cas marquant HUMIRA® (adalimumab)

| | |
|---|--|
| Dossier Thématique | <input type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (Europe) | <input type="checkbox"/> |
| Laboratoire(s) concerné(s) | NA |
| Liens d'intérêt | Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié. |

Présentation de la problématique

1. Contexte de l'évaluation

La transmission à l'ANSM dans le cadre de la procédure des cas marquants d'un cas de pharmacovigilance portant sur la survenue d'une mort fœtale in utero (MFIU) à 8,5 mois de grossesse lors d'un traitement maternel par adalimumab pendant les 6 premiers mois a motivé cette expertise. Le CRPV a informé l'ANSM d'un nombre important de cas de MFIU dans Vigilyze (285 cas) et dans la base nationale de pharmacovigilance (21 cas).

2. Adalimumab (HUMIRA®)

Adalimumab (Humira®) est un anticorps monoclonal humain recombinant produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

S'agissant d'une immunoglobuline (IgG1), le passage placentaire de l'adalimumab est très faible voire absent au 1er trimestre de grossesse. En revanche, son passage placentaire augmente de façon importante à partir de 20 SA en raison d'un transport actif (FcRn-receptor) pour atteindre son maximum à terme (Julsbaard 2016¹). Ainsi, à la naissance, les concentrations plasmatiques chez le nouveau-né peuvent être supérieures aux concentrations maternelles. La demi-vie chez le fœtus étant bien supérieure à la demi-vie maternelle, des études ont montré la présence d'adalimumab à des concentrations élevées chez le nouveau-né même lorsque la dernière perfusion avait lieu à 21 SA. Dans une étude la concentration plasmatique au cordon était significativement plus basse lorsque que la dernière perfusion avait lieu avant 30 SA. L'exposition in utero peut donc conduire à une immunodépression néonatale dont la durée dépend de la date de la dernière perfusion, mais qui peut durer plusieurs mois (Esteve-Sole 2017²).

3. Matériel et méthodes

L'expertise a pris en compte :

- les cas d'anomalies fœtales secondaires à une exposition in utero à l'adalimumab déclarés aux CRPV et enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) (listing et cas transmis par ANSM).
- les cas de MFIU enregistrés dans Eudravigilance (listing transmis par ANSM)
- les données récentes de la littérature

4. Analyse

Analyse des cas de MFIU déclarés aux CRPV

L'interrogation de la BNPV a permis de retrouver 34 cas d'effets indésirables lors d'une exposition in utero à l'adalimumab déclarés aux CRPV. Cinq cas ont été exclus (car hors champs) et 23 cas concernaient des anomalies fœtales.

L'analyse permet de retrouver 6 cas de perte fœtale, dont 2 MFIU (à 14 SA et 19 SA + 6 j) et 4 fausses couches spontanées. Sur les 2 cas de MFIU, un seul cas est détaillé (fin d'exposition à 4 SA). Il n'a pas été mis en évidence d'étiologie à cette MFIU.

Analyse des cas de MFIU enregistrés dans Eudravigilance

Au total, 205 cas pour lesquels un des effets indésirables (EI) était codé MFIU ont été recensés. Après exclusion des 3 cas français précédemment analysés et de 11 traitements paternels, on retient 191 cas dont 28 cas de MFIU (>14 SA). Parmi ces 28 cas :

- 16 ont été enregistrés lors d'études cliniques et 12 étaient des notifications spontanées (5 France, 2 Pays Bas, 2 USA, 1 Brésil, 1 Finlande, 1 Allemagne).
- L'âge médian des patientes est de 30 ans [25-44].
- L'indication était un Crohn ou une colite ulcérée (15 fois), un psoriasis (5 fois), une polyarthrite rhumatoïde (3 fois), une SPA (2 fois).
- La MFIU est survenue à un terme médian de 19 SA [14-39].
- La fin du traitement maternel par Humira® (20 fois connue) se situait entre 8 et 39 SA.
- Analyse des circonstances :
 - o 13 cas (46%), très peu informatifs
 - o 2 cas où les informations permettent d'éliminer une pathologie maternelle (1 MFIU à 14 SA et 1 à 39 SA), mais il n'y a pas de donnée sur le fœtus (seulement macroscopique pour le second).
 - o 13 cas (46%) où il est mentionné une étiologie possible et/ou un facteur favorisant :
 - 4 infections (1 sepsis, 1 infection vaginale, 1 infection digestive, 1 endométrite)
 - 2 médicaments associés foetotoxiques (1 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, 1 méthotrexate)

¹ Julsgaard M et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*. 2016 Jul;151(1):110-9.

² Esteve-Solé A et al. Immunological Changes in Blood of Newborns Exposed to Anti-TNF- α during Pregnancy. *Front Immunol*. 2017;8:1123.

- 3 pathologies obstétricales (1 rupture prématurée des membranes avec infection, 1 HELLP syndrome, 1 placenta praevia)
- 1 grossesse gémellaire
- 3 facteurs de risques maternels (1 hypertension artérielle et obésité, 1 diabète, 1 consommation de cannabis et tabagisme)

Analyse de la littérature

Il n'y a pas d'étude ayant analysé spécifiquement le risque de perte fœtale. Dans les 8 études où un taux de perte fœtales est mentionné, seules 2 font état de MFIU (Bortlik³ et Luu⁴).

- L'étude de Bortlik a un très faible effectif (41 femmes dont 9 traitées par ADA). L'étude de Luu réalisée en France sur les données du SNIIRAM permet d'estimer (par soustraction) un taux de MFIU à 1.4% (vs 1.1% dans le groupe sans anti TNF) ($\chi^2=1.31$, $p=0.25$).

- L'étude de Luu : c'est une étude sur base de remboursement (donc très imprécise sur les termes). Dans cette étude, le taux de complications maternelles est plus élevé dans le groupe de femmes traitées par anti TNF (OR 1.49 [1.31-1.67]), en particulier le taux d'infection maternelle (OR 1.31 [1.16/1.47]).

Chez les femmes poursuivant la grossesse après à 24 SA, le risque de complication maternelle est plus élevé (OR 1.6 [1.4-1.95]), de même que le risque d'infection maternelle 1.42 [1.24-1.63].

Dans la cohorte européenne rétrospective (Chaparro 2018⁵) comparant 388 enfants exposés in utero à un anti TNF (dont 233 infliximab et 164 adalimumab) (suivi médian de 47 mois) et 453 non exposés de mères également suivies pour une IBD, le taux d'infection pendant la grossesse était plus élevé chez les mères traitées par anti TNF α (4.1% vs 0.9 ; $p<0.002$), de même que le taux de complications néonatales (passage en réanimation néonatale 7% vs 3.1% ; $p<0.009$). En analyse multivariée, le risque d'infection sévère était majoré chez les enfants nés prématurément (HR 2.5 [1.5-4.3]).

5. Conclusions

Les données disponibles à ce jour ne permettent pas de retenir une majoration du risque de MFIU en cas de traitement maternel par adalimumab. En revanche, les données publiées confirment une majoration du risque d'infection maternelle pendant la grossesse en cas de traitement par anti-TNF α , infection qui peut favoriser la survenue d'une MFIU.

Enfin, les données de remboursement françaises récentes montrent que, malgré les informations présentes en rubrique 4.6, le taux de poursuite de l'adalimumab pendant la grossesse au 2^{ème} et 3^{ème} trimestres est important.

Avis du GT :

Les membres du GT approuvent les conclusions du rapporteur et confirment le signal portant sur le risque d'infection maternelle pendant la grossesse. Cette information pourrait le cas échéant être rappelée en rubrique 4.6.

4. Tour de Table

| | |
|------------------------|--|
| Liens d'intérêt | Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié. |
|------------------------|--|

4.1. Evolution des groupes de travail

L'ANSM procède à une révision de ses instances. Le groupe de travail Reproduction, Grossesse et Allaitement va devenir un comité scientifique permanent composé de professionnels de santé et d'experts dans le domaine de l'effet des médicaments sur la grossesse, l'allaitement et la reproduction. Il y aura également des représentants d'associations de patients et d'usagers du système de santé agréées. A ce stade, il ne peut être apporté plus de précision. Dans le cas où ces évolutions seraient mises en place avant le prochain GT du 12 mars 2019, les membres du GT auront une information par courrier électronique. Un temps d'échanges sera prévu lors du prochain GT.

Les membres du GT s'interrogent sur l'avenir de l'instance avec l'arrivée des représentants d'associations de patients et des usagers de santé agréées au sein de cette instance.

4.2. Nouveau livret destiné aux experts

https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e83695494cc6811932ec3c0fe5217bcc.pdf

4.3. Déclarations APESAC

Les CRPV membres du GT RGA ont informé l'ANSM avoir été sollicités par des membres de l'association APESAC pour la déclaration de cas de pharmacovigilance concernant des enfants exposés à des anti-épileptiques. L'ANSM informe qu'elle va prendre prochainement contact avec l'association afin de préparer et encadrer au mieux les déclarations qui seront envoyés aux CRPV via notamment le portail de déclarations.

³ Bortlik M et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- α therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol.* 2013 Aug;48(8):951-8

⁴ Luu M et al. Continuous Anti-TNF α Use Throughout Pregnancy: Possible Complications For the Mother But Not for the Fetus. A Retrospective Cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). *Am J Gastroenterol.* 2018 Jul 2

⁵ Chaparro M et al. Long-Term Safety of In Utero Exposure to Anti-TNF α Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Results from the Multicenter European TEDDY Study. *Am J Gastroenterol.* 2018 Mar;113(3):396-403.

4.4. Cas marquant Ropinirole

1. Contexte de l'évaluation

Suite à un cas marquant rapportant un enfant exposé in utero au ropinirole ayant présenté une hypocalcémie néonatale, un métatarsus varus bilatéral à la naissance, ainsi qu'un retard global du développement depuis l'âge de 8 mois, une analyse des données relatives à l'exposition in utero au ropinirole a été effectuée.

2. Mécanisme d'action du ropinirole

Le ropinirole est un agoniste dopaminergique non ergoté des récepteurs D2/D3 qui stimule les récepteurs dopaminergiques du striatum. Le ropinirole pallie la déplétion en dopamine qui caractérise la maladie de Parkinson par stimulation des récepteurs striataux dopaminergiques. Le ropinirole inhibe la sécrétion de prolactine par action au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse.

3. Données précliniques

Informations disponibles dans les RCP

Des études de fertilité chez le rat ont montré des effets sur l'implantation. Cela s'explique par l'effet du ropinirole qui diminue le taux de prolactine. Chez l'humain, il convient de noter que la prolactine n'est pas essentielle lors de l'implantation.

L'administration de ropinirole chez la rate gravide à des doses toxiques a montré une diminution du poids fœtal à la dose de 60 mg/kg/j (ASC moyenne chez les rats approximativement 15 fois l'ASC la plus élevée à la Dose Maximale Recommandée chez les Humains (DMRH)), une augmentation de la mort fœtale à la dose de 90 mg/kg/j (approximativement 25 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH) et des **malformations des doigts à la dose de 150 mg/kg/j** (approximativement 40 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH). Il n'a pas été mis en évidence d'effet tératogène chez le rat à la dose de 120 mg/kg/j (approximativement 30 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH) et aucun indice ne laisse supposer un effet durant l'organogénèse chez le lapin lorsque le ropinirole est donné seul à la dose de 20 mg/kg (60 fois la Cmax moyenne humaine à la DMRH). Cependant chez le lapin, **le ropinirole à la dose de 10 mg/kg (30 fois la Cmax moyenne humaine à la DMRH) administré en association à la L-Dopa par voie orale induit une augmentation de l'incidence et de la sévérité des malformations des doigts** que lors de la prise seule de L-Dopa.

Information dans la monographie de Requip non mentionnée dans les RCP⁶

Dans une étude en période périnatale et postnatale chez le rat, REQUIP à la dose de 10 mg/kg par jour (ASC 0,5 à 0,6 fois celle de la DMRH) a perturbé la croissance et le développement des ratons allaités ainsi que le développement neurologique des ratons femelles.

Après administration de ropinirole à des doses de 0,1, de 1,0 et de 10 mg/kg par jour à des rates gravides de souche Sprague -Dawley, du 15^e jour de gestation jusqu' au sevrage, il n'y a pas eu de mortalité maternelle ni d'avortement. Même si les ratons de mères traitées à forte dose avaient un poids plus élevé un ou deux jours après la naissance que ceux des mères témoins, les premiers ont ensuite perdu du poids et, le 14^e jour, ils pesaient 18 % de moins que les ratons témoins. Le retard de croissance des ratons était causé par l'hypoprolactinémie maternelle et par la diminution de la lactation. Le réflexe de sursaut des ratons à la stimulation auditive et tactile était diminué chez les femelles, mais pas chez les mâles, à l'âge de 29 jours dans les groupes traités aux doses de 1 et de 10 mg/kg, ainsi qu'à la maturité sexuelle dans le groupe traité à la plus forte dose.

4. Données cliniques

Littérature

| Publications | Nb G | Période (posologie) | Co-exposition | issues |
|------------------------|------|---|--|---|
| Dostal et al. 2013 | 4 | Au moins 1 ^{er} trimestre | 1 avec co-exposition au lévodopa | 1 avortement pour raison sociale 1 préclampsie, enfant normal 2 enfants normaux |
| Asha et al. 2010 | 1 | Toute la grossesse (0.5 mg, 3 x / jour min) | Levodopa, bromocriptine, benzhexol | Enfant normal |
| Lamichlane et al. 2014 | 1 | Début de grossesse (?) | - | Enfant normal |
| Scelzo et al. 2016 | 1 | à partir du 6 ^e mois (2 mg) | Rasagiline (1 mg) Trhexyphenidyl (150 mg) | Enfant normal |

⁶ Monographie de Produit. Requip. GSK. Avril 2017 (<https://ca.gsk.com/media/673665/requip.pdf>)

| | | | | |
|------------------------------------|----------------|---|---|--|
| Serikawa et al. 2011 | 1 (gémellaire) | Jusqu'à 5 SA (1,5 mg/jour) | levodopa/carbido pa (450 mg/j) entacapone (400 mg/j) selegiline (7.5 mg/j) | 1 enfant normal 1 enfant avec défaut du septum ventriculaire ne nécessitant pas d'opération. Dvpt psychomoteur normal à 2 ans |
| Hurault-Delarue et al. 2014 | 1 | Toute la grossesse | ? | Enfant normal |
| Tufekcioglu et al. 2018 | 2 | 1 pendant toute la grossesse (16 mg/j) | - | Enfant normal |
| | | 1 début de grossesse (8 mg/j) | L-dopa/ benserazide (125 mg 4 × 1 toute la grossesse) Amantadine 200 mg/j (début de grossesse) | Enfant normal |

Pharmacovigilance (BNPV, EudraVigilance, Vigilyse)

- Pas d'autres cas d'hypocalcémie

- Risque malformatif :

- ❖ 1 cas de fente palatine (co-exposition Domperidone et oxazepam)
- ❖ 1 cas d'hémangiome (co-exposition Benserazide, Levodopa, estradiol, progesterone, acide folique)
- ❖ 1 cas d'hypertension pulmonaire congénital (co-exposition hydroxyzine, labetol, ranitidine)
- ❖ 1 cas de verge enfouie

- Retard de développement

- ❖ 1 cas d'ADHD, déficit d'intégration sensorielle ; troubles de la motricité fine ; troubles de l'équilibre, chez un enfant de 5-6 ans dont la mère a été exposée au ropinirole pendant la grossesse

5. Syndrome des jambes sans repos

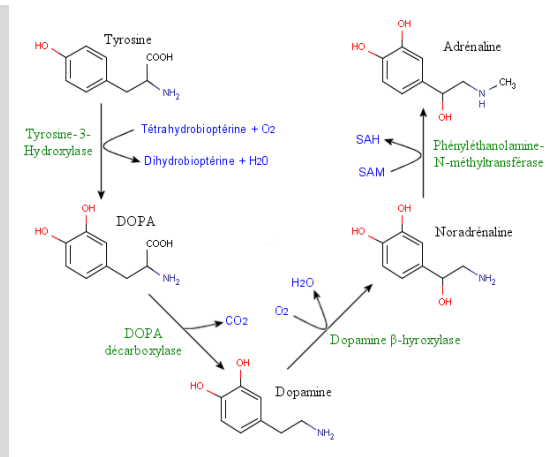
Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est un trouble sensorimoteur, chronique, caractérisé par le besoin impérieux de bouger les jambes, souvent accompagné de sensations désagréables, parfois douloureuses. Ces manifestations surviennent préférentiellement le soir ou la nuit, au repos et sont calmées partiellement et temporairement par le mouvement. Le diagnostic du SJSR est clinique et repose sur la présence de critères cliniques obligatoires définis par l'International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) en 1995 et révisés en 2014 (Megelin et al. 2017 Tableau 1). Des critères additionnels permettent d'affiner le diagnostic et aident à distinguer les diagnostics différentiels tels que l'akathisie ou les crampes.

Il existe 2 formes :

- Forme transitoire : les symptômes apparaissent pendant la grossesse, particulièrement au 3e trimestre
- Forme chronique : la grossesse aggrave un SJSR pré-existant.

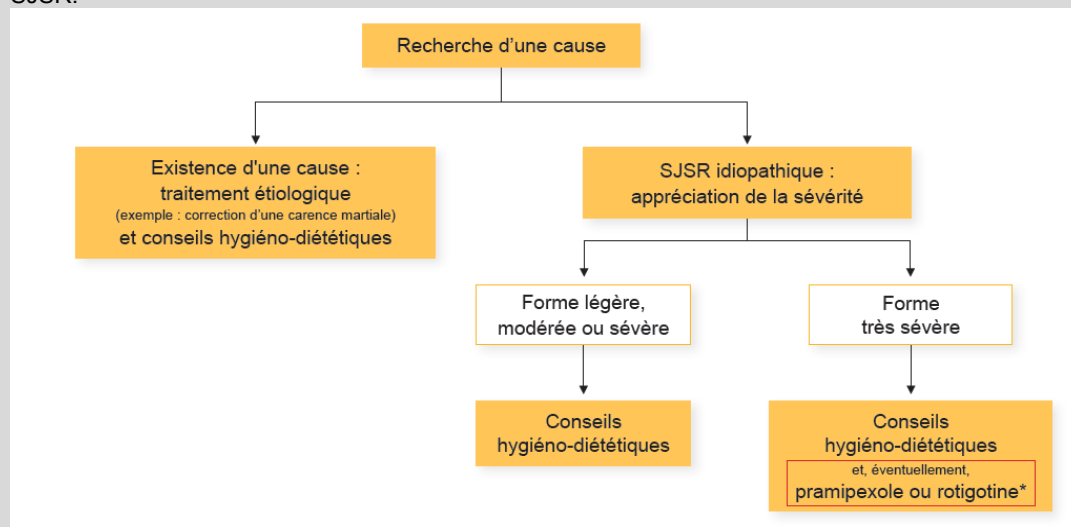
Physiopathogénie :

- Mécanismes hormonaux : taux d'oestradiol ► ↓réponse striatale à la dopamine
- Métabolisme du fer et des folates :
 - ❖ Fer : cofacteur de la tyrosine hydroxylase
 - ❖ Folate : métabolisme de la tétrahydrobioptéridine



6. Recommandations de la HAS

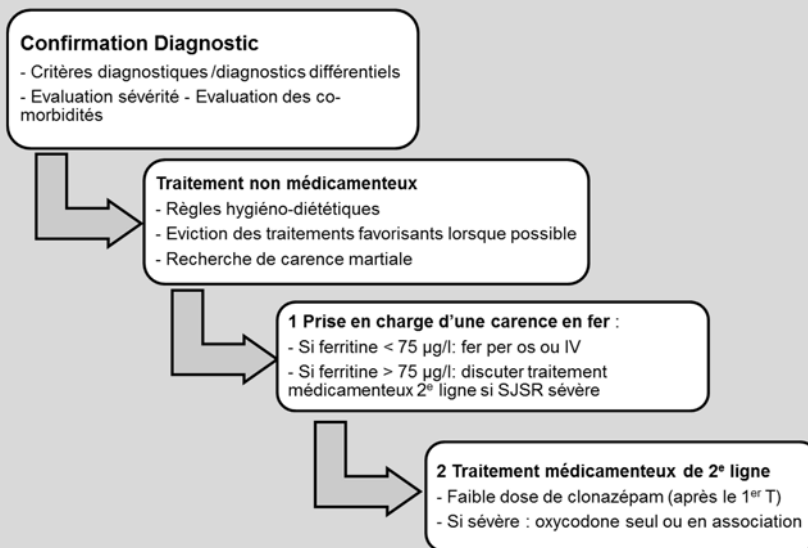
En raison d'effets indésirables graves, la HAS a considéré que le ropinirole n'avait pas sa place dans le traitement du SJSR.⁷



7. Prise en charge chez la femme enceinte atteinte de syndrome des jambes sans repos⁸

⁷ Quelle place pour les agonistes dopaminergiques dans le syndrome des jambes sans repos ? Fiche bon usage des médicaments, HAS, 2014.

⁸ Megelin T, Ghorayeb I. Syndrome des jambes sans repos et grossesse. Mise au point. Médecine du sommeil. 2017, sous presse



8. RCP des agonistes dopaminergiques

| Ropinirole (PRM, décentralisée, nationale) | Rotigotine Spécialités Neupro (Procédure centralisée) | Pramipexole (procédure centralisée) |
|--|---|---|
| Parkinson et/ou SJSR | SJSR | Parkinson et SJSR |
| Il n'y a pas de données sur l'utilisation du ropinirole chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel dans l'espèce humaine étant inconnu, le ropinirole n'est pas recommandé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la patiente l'emporte sur le risque potentiel encouru par le fœtus. | Femmes en âge de procréer, contraception chez la femme Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pour éviter toute grossesse pendant le traitement par rotigotine. Grossesse Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la rotigotine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes chez le rat et le lapin, mais une embryotoxicité a été observée chez le rat et la souris à des doses toxiques pour la mère (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. La rotigotine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse. | L'effet du traitement sur la grossesse et l'allaitement n'a pas été étudié dans l'espèce humaine. Les études menées chez des rats et des lapins n'ont pas montré d'effets tératogènes, mais des effets embryotoxiques chez le rat ont été observés à des doses maternotoxiques (voir Rubrique 5.3). Oprymea ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue , c'est à dire si le bénéfice potentiel est jugé supérieur au risque pour le fœtus. |

9. Conclusions

- Données trop limitées pour conclure sur le risque malformatif et neuro-développemental
- Cependant, le niveau de recommandation concernant l'utilisation de ropinirole pourrait être renforcé dans l'indication du syndrome des jambes sans repos

10. Avis du GT

Les membres du GT approuvent les conclusions du rapporteur et s'interrogent sur la place du ropinirole dans le traitement du syndrome des jambes sans repos chez la femme enceinte ainsi que pour la population générale

4.5. Pictogramme Grossesse

Le pictogramme Grossesse est en cours de réévaluation. Des réunions ont eu lieu en présence de la DGS, de l'ANSM et du CRAT. A ce stade, l'évolution s'orienterait vers une liste arrêtée de substances avec un pictogramme identifiable type « danger ». Les substances non listées auraient un pictogramme s'apparentant à un message de prévention. Les discussions sont toujours en cours et les critères définissant la liste ne sont pas connus.

4.6. Actualités européennes : Génotoxicité

A la suite de la présentation en mai 2018 concernant la physiologie ovarienne et les conséquences en cas d'exposition à des substances génotoxiques, une réflexion a été menée au sein de l'agence. Il a été décidé de porter ces éléments auprès des instances européennes afin de parvenir à un consensus européen sur la prise en charge de la femme en âge de procréer exposée à une substance médicamenteuse génotoxique et sur la mise en place d'une contraception pendant et après la prise médicamenteuse à l'image de ce qui est proposé actuellement à la FDA⁹

⁹ <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM577552.pdf>