

Direction : Surveillance
Pôle : Cellule RGA
Personne en charge : Céline Mounier

Comité Scientifique Permanent Reproduction-Grossesse-Allaitement

Compte rendu de la séance du 01 octobre 2019

Points	Sujets abordés	Action	Liens DPI
1.	Introduction		
1.1	Présentation du règlement intérieur des CSP	Pour information	Non
2.	Tour de Table		
2.1	Présentation de l'organisation de l'activité Reproduction-Grossesse-Allaitement <ul style="list-style-type: none"> Présentation de la cellule de l'ANSM Interactions 	Pour information	Non
3.	Dossiers thématiques		
3.1	Antiémétiques : présentation des données préliminaires issues de la littérature	Pour avis	Non
3.2	Mésalazine : présentation des données issues du réseau REGARDS et méta-analyse	Pour avis	Non
3.3	Triptans : présentation des données préliminaires de la base de données EFEMERIS	Pour discussion	Non
4.	Points divers		

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
BAUDRU Patrick	suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BOUQUET Sylvain	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COMTET Marjorie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COTTIN Judith	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COULM Bénédicte	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUGAST Pascale	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FEDRIZZI Sophie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRAS-CHAMPEL Valérie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUNDA NDOBA-MUTABESHA Chantal	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LABBE Séphora	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LACROIX Isabelle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE HENAFF Alain	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MARTIN Marine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MASSARDIER Jérôme	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NGUYEN Kim An	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERCHAIIS Sophie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TELLEZ Stéphane	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THOMPSON-BOS Marie-Andrée	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Participants ANSM :			
MASSET Dominique	Coordonnateur / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAVERGNE Fabien	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RIPOCHE Emmanuelle	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VITTAZ Emilie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERBAIN Thomas	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AJJI Priscilla	Thèse	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ZERDOUG Anna	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUEHO Sylvain	Chef d'équipe (Triptans)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DOYEN Emmanuel	Evaluateur (Triptans)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUEBER Stéphanie	Evaluateur (Mésalazine, Antiémétiques)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SARGI Lama	Evaluateur (Mésalazine, Antiémétiques)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ABREVIATIONS

5-ASA	Acide 5-aminosalicylique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APESAC	Association des parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anti-convulsivant
ARS	Agence Régionale de Santé
AVK	Anti-vitamine K
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CI	Contre-indication
CNGOF	Conseil national des gynécologues-obstétriciens français
CR	Compte-rendu
CRAT	Centre de référence des agents tératogènes
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CSP	Comité scientifique permanent
CSST	Comité scientifique spécialisé temporaire
DAJR	Direction des affaires juridiques et réglementaires
DAS	Détection automatisé de signaux
DHPC	Direct Healthcare Professional Communications Courrier envoyé aux professionnels de la santé
DMI	Demande de modification de l'information
EFEMERIS	Evaluation chez la Femme Enceinte des MEDicaments et de leurs RISques
EGB	Echantillon généraliste des bénéficiaires
FCS	Fausse couche spontanée
FR	France
GEU	Grossesse extra-utérine
GT	Groupe de travail
HAS	Haute autorité de santé
IC	Intervalle de confiance
IMG	Interruption médicale de grossesse
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
MFIU	Mort fœtale in utero
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MIG	Mission intérêt général
NVG	Nausées et vomissements gravidiques
OR	Odd Ratio
PRAC	Pharmacovigilance risk assessment committee <i>Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance</i>
PSUSA	Periodic safety update single assessment <i>Evaluation des rapports périodiques de pharmacovigilance par substance active</i>
RCH	Rectocolite hémorragique
RCIU	Retard de croissance in utero
RCP	Résumé caractéristique du produit
REGARDS	REproduction Gestation And Risk of DrugS
RGA	Reproduction Grossesse Allaitement
SA	Semaine d'aménorrhée
SAG	Scientific Advisory Group
SHUPT	Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacologie et de Toxicologie
SNC	Système nerveux central
UE	Union européenne
UFC	Union fédérale des consommateurs

Déroulement de la séance

Présentation du règlement des CSP par la DAJR

Direction produit concernée	DAJR
Traitement des DPI	NA

Présentation du dossier

La direction des affaires réglementaires et juridiques a présenté le règlement intérieur des CSP. Aucune remarque n'a été formulée par les membres du CSP.

Tour de table

Direction produit concernée	NA
Traitement des DPI	NA

Présentation du dossier

Les membres du CSP se sont présentés. Un tableau avec les profils de chacun sera envoyé en parallèle de ce compte-rendu.

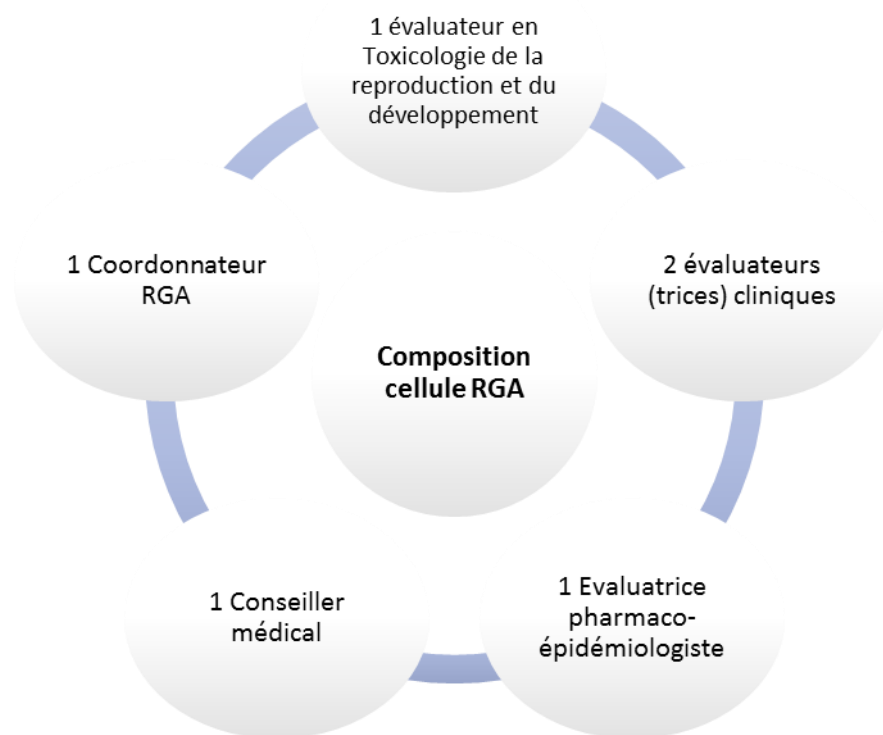
Présentation de l'activité grossesse à l'ANSM

Direction produit concernée	Direction de la surveillance
Traitement des DPI	NA

Présentation du dossier

Présentation de la cellule Reproduction – Grossesse - Allaitement

Les activités de surveillance et d'évaluation des risques liés à l'exposition aux médicaments lors de la grossesse, de l'allaitement et sur la reproduction reposent sur la cellule "Grossesse" de l'ANSM, en appui des Directions produits de l'Agence. Cette entité multidisciplinaire, mise en place en 2017 au sein de la direction de la Surveillance, a pour mission d'apporter une expertise spécifique en préclinique, en clinique et en pharmacoépidémiologie.



Présentation du réseau REGARDS (cf annexe 1)

Contexte

Améliorer la surveillance des risques médicamenteux pendant la grossesse. Appel d'offres lancé en 2018 par l'ANSM pour créer un réseau autour de cette thématique.

Partenaires du réseau :

Le coordonnateur de projet est au sein de l'unité Médicament et reproduction au sein du CHU de Toulouse qui dispose notamment de la cohorte EFEMERIS (+ de 135 000 grossesses).

Le réseau REGARDS se compose des 5 registres de malformations congénitales, des CRPV, de l'institut de mathématiques et informatique, INSERM et institut de diagnostic de la réunion. On notera également la participation du CRAT.

Projets :

- 1) Surveillance de l'exposition aux médicaments pendant la grossesse
- 2) Détection de signaux : cas marquants, DAS EFEMERIS ou registres, veille bibliographique
- 3) Evaluation du risque tératogène/foetotoxiques et à long terme

Présentation du réseau des CRPV (cf annexe 2)

Structure :

Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sont des structures « expertes » de proximité :

- ◆ Décentralisées : au sein du service d'un CHU, Pharmacologie clinique, avec un territoire géographique défini
- ◆ Médicalisées : composés de médecins, pharmaciens, secrétaires, Attachés et infirmières de recherche clinique avec une permanence téléphonique
- ◆ Indépendantes : financés par les ARS (MIG) et l'ANSM (subvention)
- ◆ Fonctionnant en réseau avec des échanges permanent entre CRPV et avec l'ANSM

Missions :

- ◆ Approche individuelle clinique et personnalisée en apportant une aide au patient :
 - au diagnostic et à la gestion d'une pathologie médicamenteuse,
 - à l'évaluation du risque médicamenteux,
 - à la prévention du risque médicamenteux.
- ◆ Veille sanitaire sur la population
 - Surveillance et investigation du risque médicamenteux : recueil, analyse, validation des effets indésirables,
 - Identification des signaux locaux et régionaux concernant le risque médicamenteux.
- ◆ Expertise et appui auprès des autorités (ARS, ANSM, établissements de santé...) en matière de :
 - Pharmacovigilance,
 - Prévention du risque médicamenteux,
 - Promotion du bon usage du médicament.
- ◆ Formation (pharmacovigilance, risque médicamenteux et sa prévention, bon usage des médicaments), information recherche (risques liés à l'utilisation des médicaments)

Faits marquants :

Faits marquants 2018 - 2019

Aout 2018 : Signal UE

Carbimazole / Thiamazole – FR co-déclencheur

- Signal littérature issue de la veille
- MAJ RCP/ Notice + DHPC européenne en 2019
- Signal EU sur propylthiouracyle : MAJ RCP

Aout 2018 : PSUSA Gilenya

- France rapporteur
- doublement de la fréquence des malformations -> proposition de CI
- Discussion en GT RGA de juin 2018
- Discussion au SAG en 2019
- CI confirmée
- MAJ RCP et notice + DHPC + matériels éducationnels

Octobre 2018 : Acétazolamide

- Suite de cas marquant
- évaluation avec sollicitation des CRPV, CRAT, registres
- MAJ RCP : CI et contraception obligatoire
- DHPC et PI

Mai 2019 : Antiépileptiques

- Élaboration d'un rapport sur l'état des connaissances sur les risques liés à l'exposition in utero au cours de la grossesse
- Travail collaboratif avec les membres du GT RGA en 2017
- CSST en mai 2019 sur le renforcement des mesures de réduction du risque liés à l'exposition in utero aux antiépileptiques

Novembre 2018- janvier 2019 : Signal Ondansétron

- commentaire FR en octobre 2018 non suivi pour maintenir signal de risque malformatif + hors AMM pendant la grossesse
- DMI nationale en novembre 2018
- Signal UK en janvier 2019
- MAJ du RCP sur décision du PRAC en Juillet 2019: ajout du risque de fentes orales + résultats discordants sur malformations cardiaques → renforcement du niveau de recommandation

Novembre 2018 : AVK

- Evaluation par GT
- MAJ RCP : CI chez toutes les femmes enceintes sauf celles porteuses de valve cardiaque
- communication globale avec le bon usage des AVK

ansm

29

Les membres du CSP RGA ont souhaité pouvoir également communiquer sur ces faits marquants afin notamment de mettre en avant le travail collaboratif entre l'ANSM et les membres de l'instance.

Concernant l'ondansétron, les membres du CSP RGA prennent note du niveau de recommandation retenu par l'Europe au regard de l'indication de la molécule à savoir « prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique/ radiothérapie moyennement/hautement émétisante ». Cependant, les membres du CSP remarquent que l'utilisation de ce produit semble nécessaire dans les cas exceptionnels des nausées et vomissements incoercibles et proposent de prendre contact avec le CNGOF afin de définir les stades de nausées et vomissement gravidiques et de connaître les besoins pour soigner au mieux selon ces stades (et peut-être mieux encadrer l'usage hors AMM actuel).

Programme de travail

La cellule RGA a présenté son programme de travail à partir d'une cartographie des risques qu'elle a mise en place. Elle a notamment permis d'identifier les classes thérapeutiques les plus prescrites (à partir des données de l'EGB) pour lesquels une évaluation apparaissait nécessaire afin de s'assurer de la sécurité d'utilisation au cours de la grossesse.

On notera notamment les antiémétiques dont les données préliminaires sont présentées aujourd'hui.

Antiémétiques

Direction produit concernée	Direction Produit INFHEP
Traitement des DPI	Aucune situation d'intérêt

Présentation du dossier

Contexte

En France, 50 à 80 % des femmes souffrent de nausées et vomissements durant leur grossesse. Ce trouble débute généralement au premier trimestre et se termine entre la 12^{ème} et 20^{ème} semaine d'aménorrhée. La cause des nausées et vomissement liées à la grossesse n'est pas encore connue. Dans de rares cas, entre 0,3 à 2% des grossesses, des nausées sévères et vomissements incoercibles peuvent survenir caractérisant la forme la plus sévère, l'*hyperemesis gravidarum*. Cette complication peut être à l'origine de déshydratation, troubles électrolytiques et métaboliques, carence nutritionnelle, retentissement psychologique sur la mère, avec un effet sur le développement fœtal. En décembre 2018, un signal européen portant sur les risques associés à l'ondansétron au cours de la grossesse a été ouvert. En parallèle, l'ANSM a été contactée par une association de patientes afin de discuter d'une demande d'octroi d'une recommandation temporaire d'utilisation pour l'ondansétron dans les nausées, vomissements (+/- gravidiques) de la femme enceinte, mettant en évidence une utilisation hors AMM de plus en plus répandue et la nécessité de faire un bilan sur les traitements disponibles dans cette indication.

Méthode :

Concernant les données cliniques, une revue des données disponibles à la date de mai 2019 relatives aux risques de malformation et au risque fœtal ou néonatal chez les enfants exposés *in utero* à des médicaments antiémétiques a été réalisée. Cette revue est basée sur les données issues de la littérature scientifique.

Critères d'inclusion et d'exclusion : Toutes les études d'efficacité, les études dans d'autres populations que la femme enceinte ainsi que les séries de cas ont été exclues. Parmi les articles sélectionnés ont été retenus : les études de cohortes, les études cas-témoins et les essais randomisés.

Produits considérés : Le présent rapport concerne l'ensemble des médicaments identifiés comme étant utilisés dans le traitement des nausées et vomissements chez la femme enceinte, à l'exception des corticoïdes, des solutés de réhydratation et des vitamines.

En l'absence de recommandation française par la HAS, cette liste a été établie à partir des recommandations de certains hôpitaux français¹, des recommandations anglaise², canadienne³ et américaine⁴.

Il est à noter qu'aucun médicament en France ne possède une AMM pour l'indication «*nausées et vomissements chez la femme enceinte*». De plus, certains médicaments utilisés comme antiémétiques (comme la doxylamine) n'ont pas l'indication dans les nausées et vomissements en France.

Ainsi les substances suivantes ont été considérées : doxylamine, métoclopramide, métopimazine, dompéridone, ondansétron, diphénydramine, méclozine et prométhazine.

¹ Béclère (2012), Réseau périnatal Loire nord Ardèche ELENA (2019), Pitié Salpêtrière (2012)

² Recommandations du Royal College of Obstetricians and Gynaecologists pour le traitement des NVG (2016)

³ Recommandations du Sainte Justine pour le traitement des NVG (2013)

⁴ Recommandations de l'American College of Obstetricians and Gynecologists pour le traitement des NVG (2018)

Les données relatives au risque malformatif chez les enfants exposés *in utero* à la doxylamine et à l'ondansétron n'ont pas été revues dans le cadre de ce rapport préliminaire :

- La doxylamine n'a pas été étudiée dans ces méta-analyses car le recul sur cette molécule est important et sa sécurité durant la grossesse bien établie dans son indication.
- L'ondansétron n'a pas été inclus pour cette étude car une méta-analyse a été réalisée récemment (Bérard *et al.* 2019). Celle-ci a notamment permis de confirmer un signal européen sur le risque de malformations congénitales, et en particulier de fentes orale après exposition *in utero* au premier trimestre de grossesse. Les RCP des spécialités à base d'ondansétron sont en cours de modification suite aux recommandations du PRAC de juillet 2019.

Résultats :

Synthèse des données disponibles pour chaque antiémétique :

	Dompéridone	Métoclopramide	Prométhazine	Méclozine	Diphénydramine
Malformation majeure	ORc=1.10 IC95%=[0.33;3.64] I²=0% (n=2)	ORc=0.99 IC95%=[0.95;1.03] I²=41% (n=6)	ORc=0.97 IC95%=[0.093;1.01] I²=52% (n=3)	ORc=0.49 IC95%=[0.37;0.63] I²=97% (n=4)	ORc=1.26 IC95%=[0.59;2.71] (n=2)
Malformation mineure		ORc=1.10 IC95%=[0.92; 1.32] (n=1)			
Fente labiale avec ou sans fente palatine		ORc=0.85 IC95%=[0.58;1.24] I²=0% (n=2)	ORc=1.11 IC95%=[0.76; 1.62] (n=1)	ORc=0.78 IC95%=[0.17; 3.58] (n=1)	ORc=1.12 IC95%=[0.67;1.86] I²=0% (n=2)
Fente palatine		ORc=1.15 IC95%=[0.69;1.90] I²=61% (n=2)	ORc=0.80 IC95%=[0.47; 1.36] (n=1)	ORc=6.16 IC95%=[1.78; 21.32] (n=1)	ORc=1.63 IC95%=[0.91;2.89] I²=63% (n=2)
Fente orale		ORc=0.76 IC95%=[0.66; 0.88] (n=1)	ORc=0.86 IC95%=[0.68; 1.09] (n=1)	ORc=3.14 IC95%=[0.93; 10.60] (n=1)	
Malformation cardiaque		ORc=0.95 IC95%=[0.85; 1.06] (n=1)	ORc=0.99 IC95%=[0.90;1.09] (n=1)	ORc=0.98 IC95%=[0.49; 1.98] (n=1)	
Malformation atriale		ORc=0.86 IC95%=[0.67; 1.10] (n=1)			
Malformation ventriculaire		ORc=0.77 IC95%=[0.60; 0.99] (n=1)			
Malformation du tube neural		ORc=0.81 IC95%=[0.43; 1.53] (n=1)	ORc=1.39 IC95%=[0.94; 2.06] (n=1)	ORc=1.68 IC95%=[0.39; 7.24] (n=1)	ORc=1.32 IC95%=[0.74; 2.35] (n=1)
Hypospadias		ORc=0.86 IC95%=[0.65;1.13] I²=0% (n=3)	ORc=0.78 IC95%=[0.46; 1.32] (n=1)	ORc=1.10 IC95%=[0.47;2.57] I²=0% (n=2)	ORc=1.17 IC95%=[0.39; 3.51] (n=1)
Hydrocéphalie		ORc=0.81 IC95%=[0.42; 1.56] (n=1)			
Spina bifida				ORc=2.21 IC95%=[0.50; 9.77] (n=1)	
Fausse couche	ORc=1.33 IC95%=[0.56;3.14] I²=0% (n=2)	ORc=0.35 IC95%=[0.33;0.37] I²=0% (n=3)			
Mort-né		ORc=0.90 IC95%=[0.75;1.07] I²=0% (n=2)			
Mortalité périnatale				ORc=0.79 IC95%=[0.47; 1.34] (n=1)	
Prématurité		ORc=1.15 IC95%=[0.69;1.90] I²=61% (n=6)	ORc=1.13 IC95%=[1.02; 1.25] (n=1)	ORc=0.85 IC95%=[0.81;0.88] I²=0% (n=2)	ORc=1.18 IC95%=[1.06; 1.31] (n=1)
Petite taille à la naissance		ORc=1.00 IC95%=[0.96;1.04] I²=59% (n=2)	ORc=1.07 IC95%=[0.83; 1.38] (n=1)	ORc=0.88 IC95%=[0.81;0.96] I²=0% (n=2)	
Petit poids de naissance		ORc=0.94 IC95%=[0.90;0.99] I²=69% (n=5)	ORc=1.21 IC95%=[1.06; 1.38] (n=1)	ORc=0.83 IC95%=[0.78;0.88] I²=19% (n=2)	
Périmètre crânien < 33cm				ORc=0.94 IC95%=[0.87; 1.02] (n=1)	
Score d'Apgar		ORc=0.97 IC95%=[0.84;1.11] I²=0% (n=3)			

Les différentes méta-analyses sur la dompéridone, la méclozine, la prométhazine et la diphénydramine n'ont pas montré d'augmentation statistiquement significative du risque.

Il est à noter :

- ◆ Une augmentation du risque de fentes palatines lors de la prise de méclozine, une augmentation de la prématurité avec la prométhazine et la diphénydramine et une augmentation du faible poids à la naissance avec la prométhazine. Cependant, ces résultats ne proviennent que d'une seule étude avec peu de cas exposés et la réalisation de multiples comparaisons (n=364). Ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence.
- ◆ Peu d'études ont été publiées pour les molécules les plus prescrites, en dehors du métoclopramide. En effet, pour la dompéridone, qui représente 13,1 % des médicaments les plus prescrits aux femmes enceinte d'après l'EGB, deux articles ont été publiés. De plus, pour la métopimazine qui représente 11,4 % des prescriptions, il n'y a pas d'article décrivant la sécurité pour le fœtus chez la femme enceinte exposée.

Discussions

Les membres du CSP sont fortement intéressés par l'élaboration de cet état des connaissances sur le risque lié à l'utilisation de ces produits lors de la grossesse et proposent que ce travail soit partagé et approfondi avec les sociétés savantes et les institutions concernées pour améliorer l'accompagnement des patientes atteintes de nausées et vomissements gravidiques.

Les membres du CSP précisent que les résultats pour la dompéridone sont à prendre avec prudence au regard du faible effectif dans l'analyse (< 300 grossesses exposées au premier trimestre) et du profil de sécurité général de celui-ci.

Les données issues de l'EGB montrent une prescription de ces molécules certainement sous-estimée étant donné qu'elles font également l'objet de prescription sans ordonnance.

Conclusions du CSP

Question posée n°1 ***Au regard des données de prescription chez la femme enceinte issue des données de l'EGB : pensez-vous que des investigations complémentaires sont nécessaires ? Si oui, pour quelle molécule ?***

Votes	
Nombre de votants	17
Nombre d'avis favorables	17
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	<i>Les membres du CSP approuvent à l'unanimité la nécessité de poursuivre les investigations sur les molécules suivantes : métoclopramide, métopimazine, dompéridone. Ils précisent par ailleurs, qu'il serait intéressant de pouvoir à cette occasion mettre ces données sur le risque en perspective de leur efficacité. Par ailleurs, les membres du CSP souhaiteraient connaître les positions des laboratoires sur l'utilisation de leurs produits dans les NVG. Les sociétés savantes seront notamment interrogées pour connaître les pratiques.</i>
<i>Avis minoritaires</i>	

Question posée n°2

Sachant qu'actuellement aucun produit mentionné ne possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des nausées et vomissement gravidique voire même pas d'AMM dans le traitement des nausées et vomissements :
l'information actuelle dans les RCP de ces produits est-elle conforme avec les connaissances actuelles ?

Votes	
Nombre de votants sur nombre global	17
Nombre d'avis favorables	17
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	A ce stade, les membres du CSP (à l'unanimité) estiment qu'il ne semble pas nécessaire de modifier les RCP et les notices. Cela pourra être revu par le CSP à l'issue de la finalisation de l'évaluation.
<i>Avis minoritaires</i>	

Références documentaires

ANDERKA, M. ET AL. MEDICATIONS USED TO TREAT NAUSEA AND VOMITING OF PREGNANCY AND THE RISK OF SELECTED BIRTH DEFECTS. BIRT. DEFECTS RES. A. CLIN. MOL. TERATOL. 94, 22–30 (2012).

ASHKENAZI-HOFFNUNG, L., MERLOB, P., STAHL, B. & KLINGER, G. EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF BI-DAILY COMBINATION THERAPY WITH PYRIDOXINE AND DOXYLAMINE FOR NAUSEA AND VOMITING OF PREGNANCY. ISR. MED. ASSOC. J. IMAJ 15, 23–26 (2013).

ASKER, C., NORSTEDT WIKNER, B. & KÄLLÉN, B. USE OF ANTIEMETIC DRUGS DURING PREGNANCY IN SWEDEN. EUR. J. CLIN. PHARMACOL. 61, 899–906 (2005).

BÉRARD, A. ET AL. ANTIEMETIC USE IN PREGNANCY AND THE RISK OF MAJOR CONGENITAL MALFORMATIONS: A POPULATION-BASED COHORT STUDY. PEDIATR. MED. 1, (2018).

BÉRARD, COTTIN, CUCHERAT. USE OF ONDANSETRON DURING 1ST TRIMESTER OF PREGNANCY AND THE RISK OF MAJOR CONGENITAL MALFORMATIONS, CARDIAC DEFECTS AND ORAL CLEFTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. IN (2019).

BERKOVITCH, M. ET AL. METOCLOPRAMIDE FOR NAUSEA AND VOMITING OF PREGNANCY: A PROSPECTIVE MULTICENTER INTERNATIONAL STUDY. AM. J. PERINATOL. 19, 311–316 (2002).

BRIGGS GG, FREEMAN RK, YAFFE SJ. LIDOCAINE. DRUGS IN PREGNANCY AND LACTATION. 9TH ED. PHILADELPHIA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2011:831-833

BRIGGS, GERALD G.; FREEMAN, ROGER K.; TOWERS, CRAIG V.; FORINASH, ALICIA B. DRUGS IN PREGNANCY AND LACTATION. 11TH ED. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2017

HUYBRECHTS, K. F. ET AL. ASSOCIATION OF MATERNAL FIRST-TRIMESTER ONDANSETRON USE WITH CARDIAC MALFORMATIONS AND ORAL CLEFTS IN OFFSPRING. JAMA 320, 2429–2437 (2018).

MATOK, PHARM & GORODISCHER. THE SAFETY OF METOCLOPRAMIDE USE IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY | NEJM. (2009). AVAILABLE AT: [HTTPS://WWW.NEJM.ORG/DOI/FULL/10.1056/NEJMOA0807154](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMOA0807154). (ACCESSED: 30TH JULY 2019)

MCGARRY, J. M. A DOUBLE-BLIND COMPARISON OF THE ANTI-EMETIC EFFECT DURING LABOUR OF METOCLOPRAMIDE AND PERPHENAZINE. BR. J. ANAESTH. 43, 613–615 (1971).

PASTERNAK, B., SVANSTRÖM, H., MØLGAARD-NIELSEN, D., MELBYE, M. & HVIID, A. METOCLOPRAMIDE IN PREGNANCY AND RISK OF MAJOR CONGENITAL MALFORMATIONS AND FETAL DEATH. JAMA 310, 1601–1611 (2013).

SØRENSEN, H. T. ET AL. BIRTH OUTCOME FOLLOWING MATERNAL USE OF METOCLOPRAMIDE. BR. J. CLIN. PHARMACOL. 49, 264–268 (2000).

Mésalazine

Direction produit concernée

Direction Produit INFHEP

Traitement des DPI

Aucune situation d'intérêt

Présentation du dossier

Contexte

L'ANSM a été destinataire d'un cas concernant une jeune femme traitée par mésalazine, en raison d'une maladie de Crohn. L'issue de grossesse est un syndrome polymalformatif avec une interruption médicale de grossesse.

La mésalazine est un anti-inflammatoire structurellement proche des salicylates, indiqué dans la prise en charge de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique.

Analyse :

- ◆ **Littérature :** Sur 3 études publiées, deux ne montrent pas d'augmentation significative du risque. Une étude menée sur 3 721 enfants exposés *in utero* aux 5-ASA (dont 2 050 à la mésalazine retrouve un OR de 1,36 (95% CI 1,18-1,56) pour le risque global de malformations et de 1,74 (95% CI: 1,37-2,22) pour le risque de malformations cardiovasculaires.
- ◆ **BNPV :** Vingt-quatre cas. Dans 21 cas, la mésalazine a été prise pendant toute la durée de la grossesse, dans deux cas la période d'exposition n'est pas précisée et dans un cas de malformation faciale, il y a eu prise après 20 SA (période d'exposition incompatible).
- ◆ **VigiBase :** taux de malformation avec mésalazine semblable à la population générale.
- ◆ **4 Registres de malformation :** Six cas de polymalformation, et six anomalies du SNC.
- ◆ **TERAPPEL :** Quatre-vingt une grossesses exposées au moins au 1^{er} trimestre. Deux cas de malformations urogénitales (taux global de malformation de 2,9%).
- ◆ **EFEMERIS :** Cinq cas d'anomalies congénital (2%).

Conclusions

Concernant les malformations multiples :

- Trois cas issus de la BNPV pour lesquels les organes cibles touchés sont différents
- Aucun cas de polymalformation n'a été recensé parmi les deux séries prospectives françaises (247 femmes exposées dans EFEMERIS et 81 dans TERAPPEL)

Concernant les malformations du système nerveux central (SNC) :

- Peu de cas déclarés : BNPV, registres de malformations et TERAPPEL
- Aucun cas dans EFEMERIS
- VigiBase : 11% des malformations notifiées sont des anomalies du SNC (16 cas), ce qui est comparable à la population générale

Conclusions du CSP

Les données disponibles à ce jour ne sont pas en faveur d'un signal concernant le risque de malformations du système nerveux ou de polymalformation avec la mésalazine.

Triptans

Direction produit concernée	Direction Produit NEURHO
Traitement des DPI	Aucune situation d'intérêt

Présentation du dossier

Contexte

L'ANSM a été destinataire d'un nouveau cas marquant suite à une exposition au cours de la grossesse à un triptan, ayant entraîné une mort fœtale in utero. Au total, quatre cas d'avortement spontané ou de mort fœtale in utero (MFIU) dans la BNPV et quatre cas de retard de croissance in utero (RCIU) dont un ayant conduit à une interruption médicale de grossesse (IMG) (prise chronique à doses élevées pour ces derniers).

Au regard de ces éléments, le réseau REGARDS et l'ANSM se sont interrogés sur les effets de ces médicaments sur la perfusion placentaire, compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques vasoconstrictrices et donc sur le risque potentiel de RCIU ou de MFIU. Le réseau REGARDS a donc effectué une étude sur les données issues de la cohorte EFEMERIS.

Méthode :

- « Exposées » : grossesses ayant reçu au moins une délivrance de triptans au cours de la grossesse
- « Non exposées » : grossesses n'ayant reçu aucune délivrance de triptans au cours des 3 mois précédant la grossesse et au cours de la grossesse

Résultats INTERMÉDIAIRES sur les données EFEMERIS :

- 802 grossesses exposées concernant 817 fœtus/enfants. 99 interruptions de grossesse soit 12,3% vs 5,8% dans la population non exposée. Sur les 99 : 88 interruptions précoces (<22 semaines d'aménorrhées (SA)) dont 10 grossesses extra-utérines (GEU) 5 MFIU et 6 IMG (5 malformations et 1 syndrome d'HELLP).
- 13 cas de RCIU sur 817 fœtus/enfants soit 1,6% vs 1,5% chez les non exposés.

Ajusté sur l'âge de la mère, le risque d'interruption de grossesse (précoce ou tardive) est multiplié par 2 (OR=2,1 [1,7-2,7]).

Conclusions du CSP

Il s'agit de résultats préliminaires qui montrent un risque augmenté d'interruptions de grossesse lors d'une exposition à un triptan. Ces résultats nécessitent cependant d'être consolidés notamment sur les facteurs d'ajustement et l'étude d'un éventuel effet dose (nombre de comprimés par boîte délivrée). Le risque d'interruption de grossesse sera évalué pour chaque triptan et selon la voie d'administration.

Les membres du CSP confirment à l'unanimité le signal sur le risque d'interruptions de grossesse suite à une exposition aux triptans au cours de la grossesse. Les membres suggèrent que les résultats issus des données EFEMERIS soient consolidés et qu'une communication soit faite rapidement sans attendre une mise à jour éventuelle des RCP. L'outil MetaPreg (SHUPT de Lyon) devrait fournir très prochainement les résultats d'une méta-analyse sur les études publiées dans la littérature.

Note post-CSP :

Des analyses complémentaires ont été menées à la suite de ce CSP. Les résultats finaux ont amené l'ANSM à modifier le plan d'actions initialement discuté. Ces éléments seront portés à la connaissance des membres du CSP lors du comité du 04/02/2020.

Védolizumab

Direction produit concernée	Direction Produit INFHEP
Traitement des DPI	Aucune situation d'intérêt

Présentation du dossier

Contexte

L'ANSM a été destinataire d'un cas marquant :

Patiente, présentant une rectocolite hémorragique (RCH) traitée par ENTYVIO®, et qui débute une grossesse en décembre de l'année N.

Au mois d'avril N+1, le suivi échographique met en évidence un retard de croissance in utero (RCIU), diverses malformations et un anamnios.

Une IMG est réalisée.

L'examen anatomopathologique du fœtus montre un RCIU sévère, un « syndrome polymalformatif ».

On note :

- une RCH annoncée comme bien équilibrée mais ajout de prednisolone à 16 SA,
- un antécédent de RCIU pour la 2^{ième} grossesse,
- un tableau malformatif compatible avec un RCIU vasculaire sévère (sauf malformation des pouces?).

Éléments complémentaires

- Trois cas de fausses-couches dans la BNPV, 8 cas dans VigiBase (aucun ne se rapprochant du cas décrit).
- ENTYVIO® (védolizumab) appartient à la classe des immunosuppresseurs sélectifs, avec un passage transplacentaire certain.
- Une méta-analyse (Toole *et al.* 2015) sur les risques associés aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) montre une association statistiquement significative avec les RCIU et avec les malformations.

Conclusions

Au regard des éléments décrits, le lien entre les malformations et la prise de védolizumab n'est pas retenue.

Les membres n'ont pas de commentaires à ajouter à l'évaluation de ce cas.

Points divers

Direction produit concernée	Direction Produit INFHEP
Traitement des DPI	Aucune situation d'intérêt

Les membres du CSP ont été interrogés sur des sujets qu'ils souhaiteraient voir aborder en séance. Il a notamment été demandé une présentation concernant les principes de communication à l'ANSM.

Date et Signature de la Directrice de la Surveillance
Céline MOUNIER

Appel à candidatures 2018 ANSM
Réseaux nationaux structurants
« Produits de santé et grossesse »



RÉSEAU REGARDS

« **RE**production **G**estation **A**nd **R**isk of **D**rug**S** »

Contexte



Appel d'offres ANSM

Mise en commun des ressources et des expertises déjà existantes

- Pour améliorer la surveillance des risques des médicaments pendant la grossesse



« REproduction Gestation And Risk of DrugS »

Appel d'offres ANSM

Mise en commun des ressources et des expertises déjà existantes

- Pour améliorer la surveillance des risques des médicaments pendant la grossesse



« REproduction Gestation And Risk of DrugS »

Partenaires structurant le réseau



5

Unité « Médicaments et Reproduction »

Service de
Pharmacologie,
Toulouse

Registre des

Registre des

○ UF 5: Unité « Médicaments, Reproduction, Grossesse et Allaitement »

Responsables: Dr Christine Damase-Michel, Dr Isabelle Lacroix

Travaux de recherche

- ✦ **Etudes pharmaco-épidémiologiques**
 - Prescriptions de médicaments pendant la grossesse
 - Evaluation du risque des médicaments pendant la grossesse
- ✦ **Mise en place de bases de données**
 - EFEMERIS (> 137 000 grossesses)
 - POMME (cohorte d'enfants)

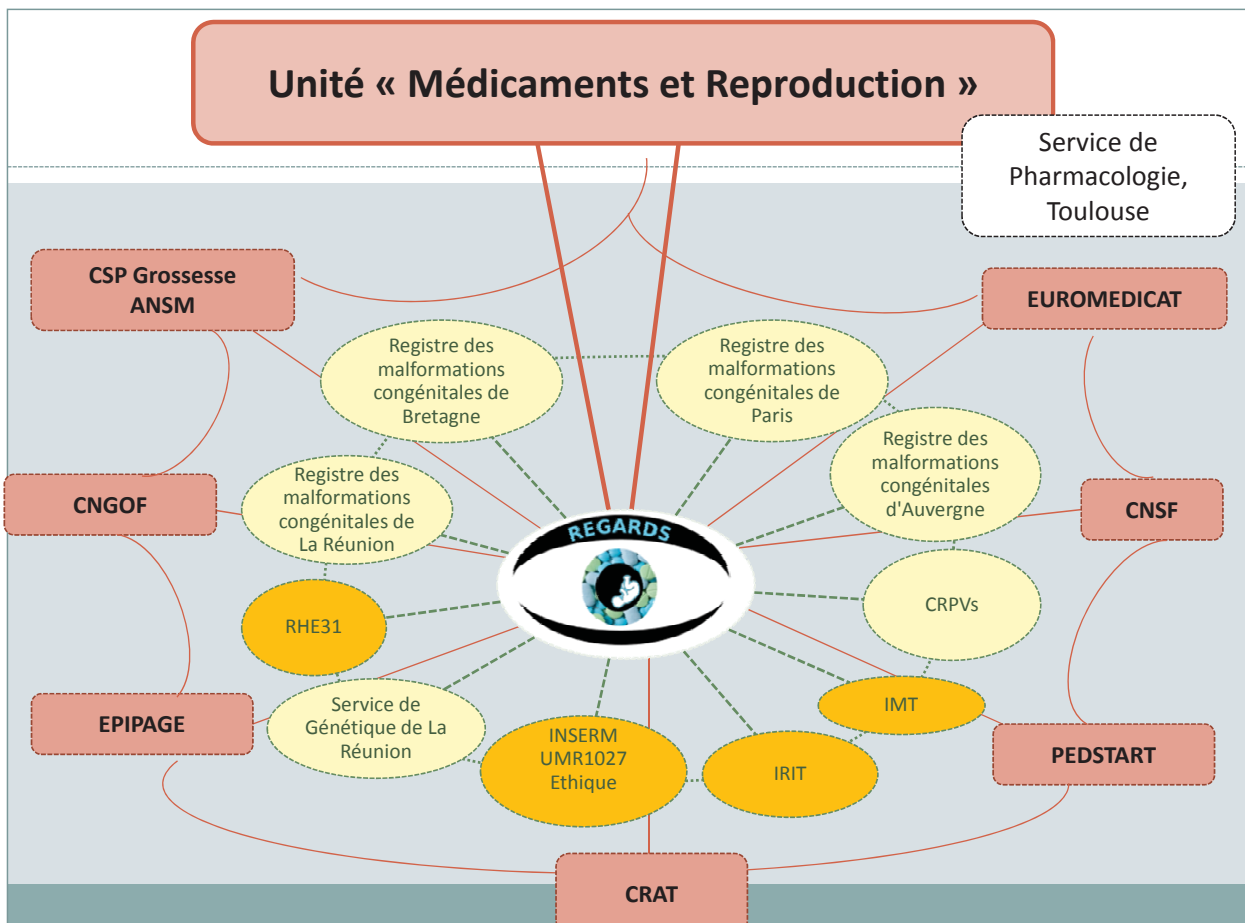
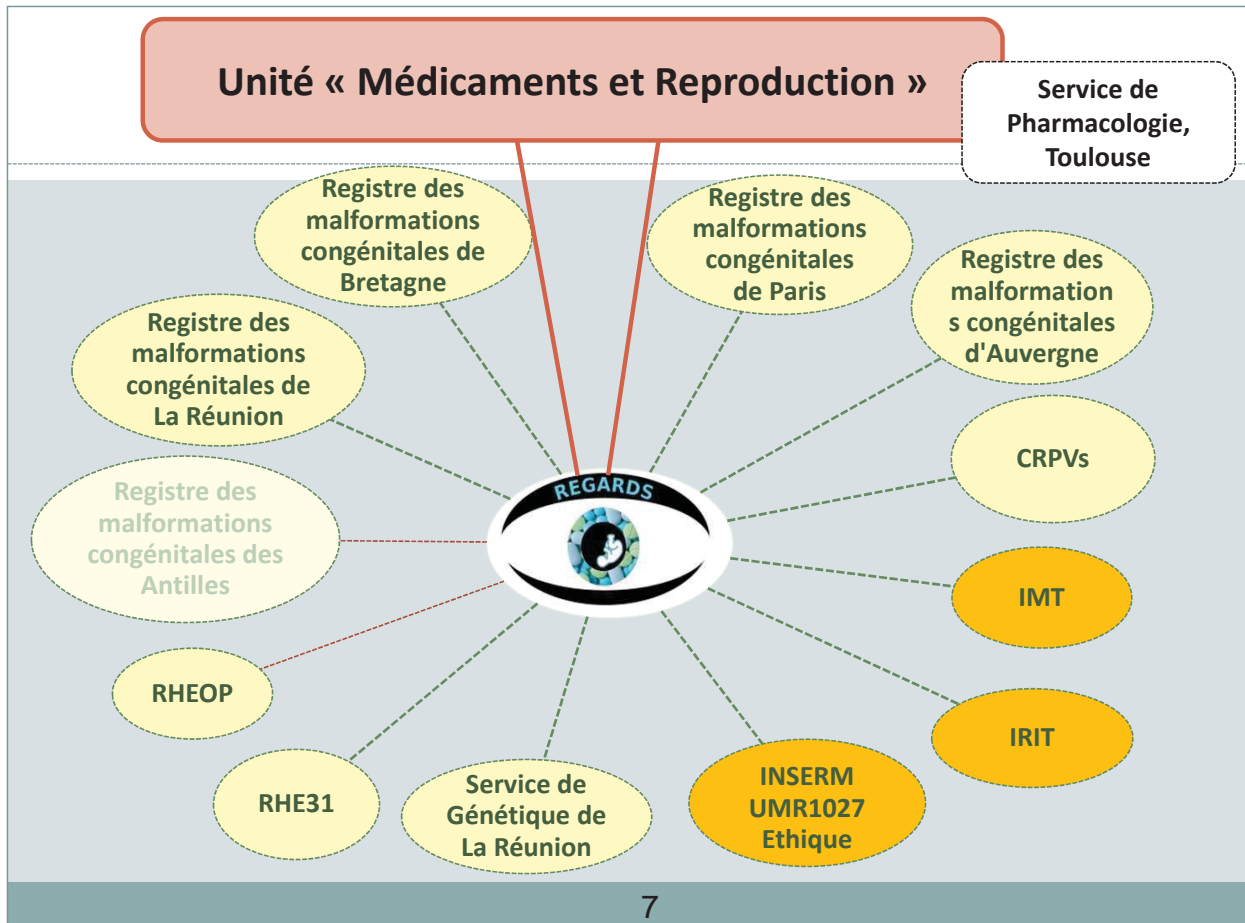
RHE31

Service de
Génétique de
La Réunion

INSERM
UMR1027
Ethique

IRIT

6



Programme REGARDS



9

Projets

- **P1 Surveillance de l'exposition aux médicaments pendant la grossesse**

Objectifs

- Surveillance des prescriptions de médicaments aux femmes enceintes
- Identification de pratiques à risque, hors AMM, ...
- Impact des recommandations

Méthode

à partir de l'EGB et du SNIIRAM/PMSI

10

Programme d'études

- P1 Surveillance de l'exposition aux médicaments pendant la grossesse
- **P2 Détection et validation de signaux**
 - Détection de signal
 - ✦ Surveillance des cas marquants de pharmacovigilance
 - ✦ Détection automatique de signal (Registres, EFEMERIS)
 - ✦ Veille bibliographique
 - Validation de signal:
 - ✦ Bibliographie
 - ✦ Analyse des suivis (Terappel, CRAT, TIS, Registres, BNPV, Vigibase, EFEMERIS)

Programme d'études

- P1 Surveillance de l'exposition aux médicaments pendant la grossesse
- P2 Détection de signaux
- **P3 Evaluation du risque tératogène / foetotoxique / d'effets à long terme**
 - Etudes Pharmaco-épidémiologiques (EFEMERIS, Terappel...)
 - Risque d'une exposition in utero sur le développement psychomoteur des enfants ?
 - ✦ Appariement RHE31 / EFEMERIS

Partenaires structurant le réseau



5

Unité « Médicaments et Reproduction »

Service de
Pharmacologie,
Toulouse

Registre des

Registre des

○ UF 5: Unité « Médicaments, Reproduction, Grossesse et Allaitement »

Responsables: Dr Christine Damase-Michel, Dr Isabelle Lacroix

Travaux de recherche

- ✦ **Etudes pharmaco-épidémiologiques**
 - Prescriptions de médicaments pendant la grossesse
 - Evaluation du risque des médicaments pendant la grossesse
- ✦ **Mise en place de bases de données**
 - EFEMERIS (> 137 000 grossesses)
 - POMME (cohorte d'enfants)

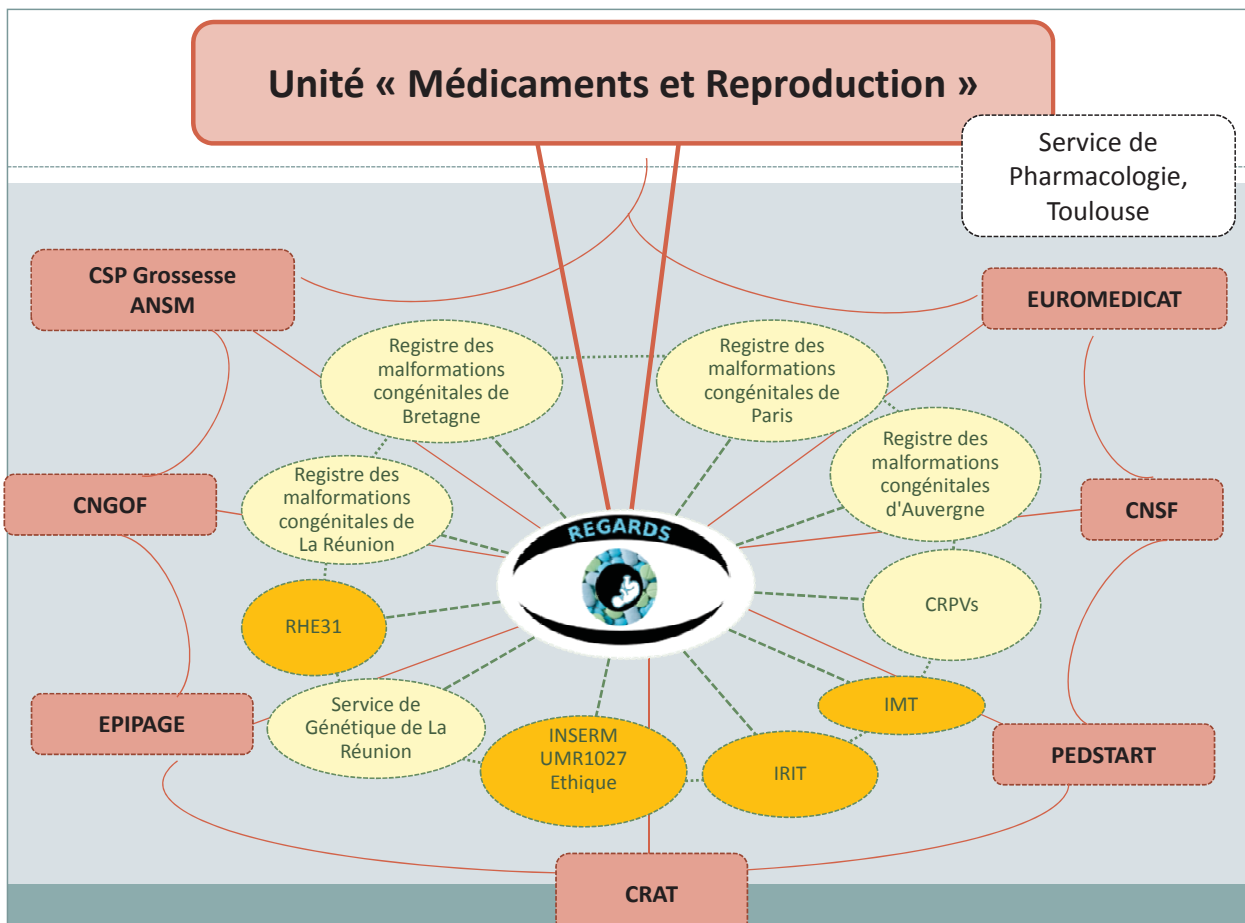
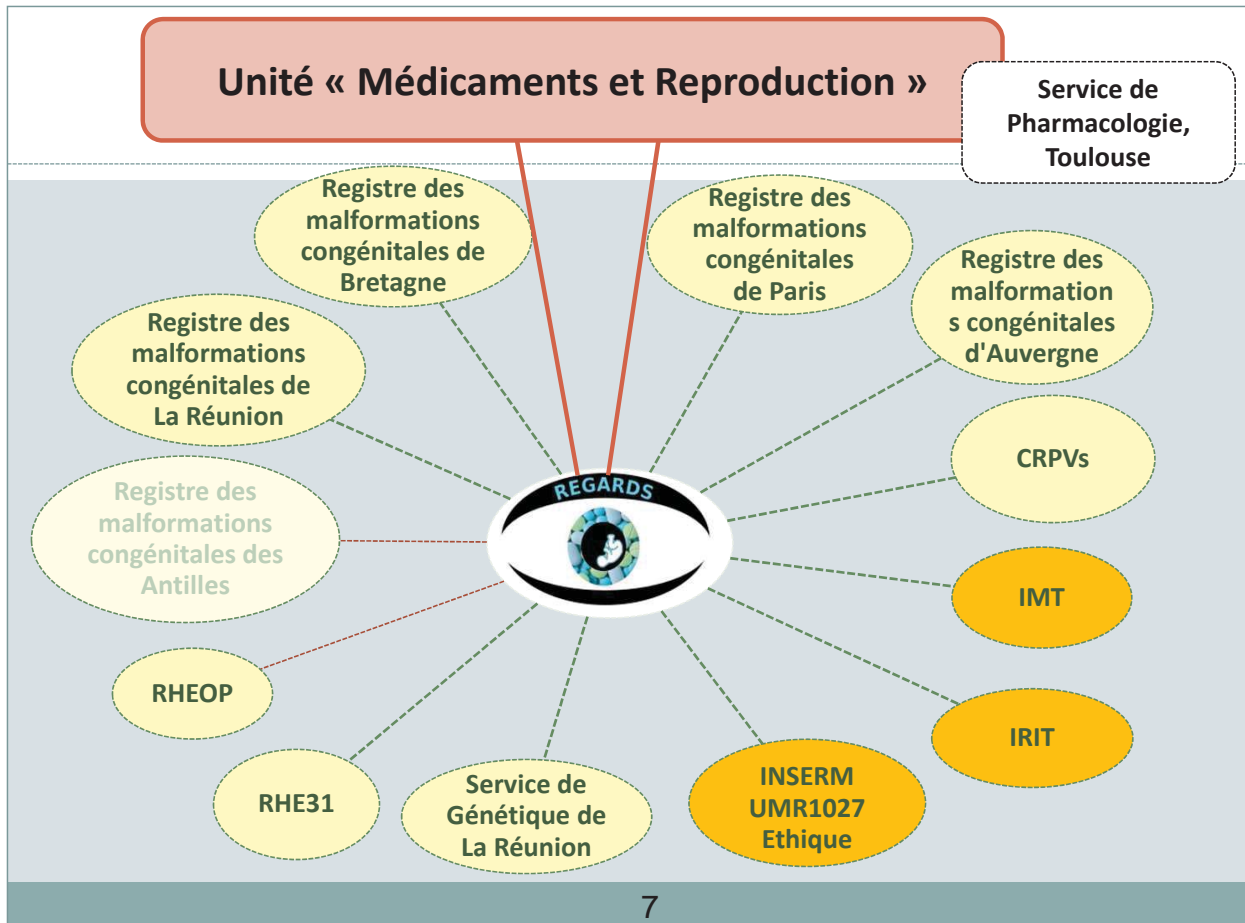
RHE31

Service de
Génétique de
La Réunion

INSERM
UMR1027
Ethique

IRIT

6



Programme REGARDS



9

Projets

- **P1 Surveillance de l'exposition aux médicaments pendant la grossesse**

Objectifs

- Surveillance des prescriptions de médicaments aux femmes enceintes
- Identification de pratiques à risque, hors AMM, ...
- Impact des recommandations

Méthode

à partir de l'EGB et du SNIIRAM/PMSI

10

Programme d'études

- P1 Surveillance de l'exposition aux médicaments pendant la grossesse
- **P2 Détection et validation de signaux**
 - Détection de signal
 - ✦ Surveillance des cas marquants de pharmacovigilance
 - ✦ Détection automatique de signal (Registres, EFEMERIS)
 - ✦ Veille bibliographique
 - Validation de signal:
 - ✦ Bibliographie
 - ✦ Analyse des suivis (Terappel, CRAT, TIS, Registres, BNPV, Vigibase, EFEMERIS)

Programme d'études

- P1 Surveillance de l'exposition aux médicaments pendant la grossesse
- P2 Détection de signaux
- **P3 Evaluation du risque tératogène / foetotoxique / d'effets à long terme**
 - Etudes Pharmaco-épidémiologiques (EFEMERIS, Terappel...)
 - Risque d'une exposition in utero sur le développement psychomoteur des enfants ?
 - ✦ Appariement RHE31 / EFEMERIS

ANNEXE 2 : Présentation des Centres Régionaux de Pharmacovigilance



Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Missions, activités et organisation

ANSM 1^{er} octobre 2019

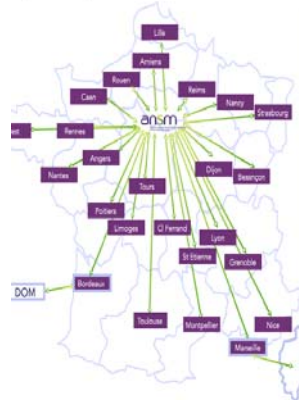
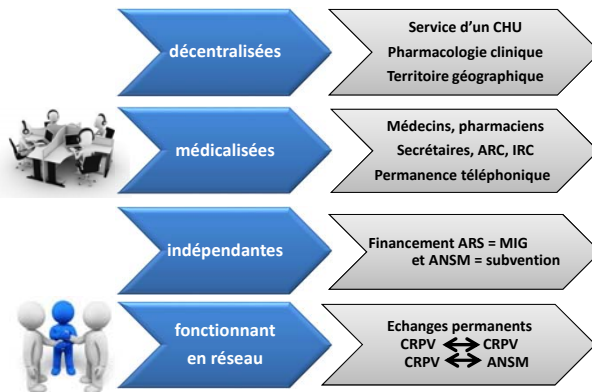
Dr AP Jonville-Bera

Un peu d'histoire



- 1973 : Activité de Pharmacovigilance dans 6 CHU pilotes (*Paris, Lyon, Marseille, Bordeaux, Clermont F*)
- 1976 : arrêté : Centres Hospitaliers de pharmacovigilance et Commission technique de PV
- 1978 : création de l'Association des Centres Hospitaliers de pharmacovigilance
- 1979 : arrêté : réseau de PV formé de 15 Centres dirigés par des pharmacologues
- 1982 : décret : Commission Nationale de PV, Comité Technique PV, Centres régionaux de PV
- 1985 : création de la base française de PV par les CRPV (HCL) et 31^{ème} CRPV ouvert en 1986
- 1993 : transfert de la base de PV à l'Agence du Médicament

Les CRPV, des structures « expertes » de proximité



Les Missions

APPROCHE INDIVIDUELLE CLINIQUE ET PERSONNALISÉE



Aide :
-au diagnostic et à la gestion d'une pathologie médicamenteuse
-à l'évaluation du risque médicamenteux
-à la prévention du risque médicamenteux

Patient

VEILLE SANITAIRE



-Surveillance et investigation du risque médicamenteux : recueil, analyse, validation des EIM
-Identification des signaux locaux et régionaux concernant le risque médicamenteux

Population

EXPERTISE ET APPUI



En matière de :
-pharmacovigilance,
-prévention du risque médicamenteux
-promotion du BUM

Auprès de :
-ARS
-ANSM
-ES et médicosociaux

Autorités

FORMATION, INFORMATION RECHERCHE



Formations :
-pharmacovigilance,
-risque médicamenteux et sa prévention,
-bon usage des Med

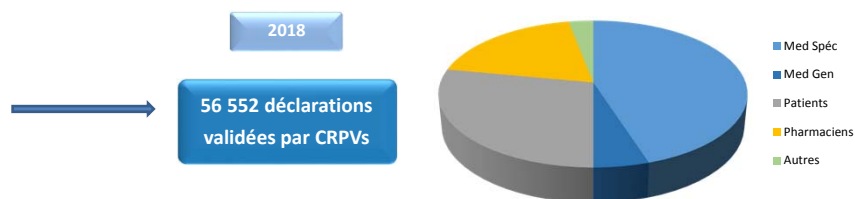
Recherche :
-risques liés à l'utilisation des médicaments

Population

Que reçoit le CRPV ?



- ❑ **Les effets indésirables des médicaments (confirmés ou suspectés)**
 - en condition d'utilisation « normale » ou non (mésusage, erreur)
 - consécutifs à une interaction, **une exposition pendant la grossesse ou l'allaitement, une exposition paternelle**, un surdosage, une exposition professionnelle, un défaut qualité
- ❑ **Les erreurs médicamenteuses sans effet (depuis mai 2019)**



Origine des déclarations saisies dans BNPV



Les « Notifications spontanées » (anomalie congénitale, manifestations néonatales)

Le professionnels de santé déclare un effet ou suspicion d'effet
Le patient déclare un effet ou un évènement



2018

15 604 (via portail)

28 081 (au CRPV)

43 685 (77%)

Les Questions

Le praticien contacte le CRPV devant :

- une pathologie évoquant une étiologie médicamenteuse
- une suspicion d'EI chez un patient
- une aide à la gestion d'un EI chez un patient



16 597

8 844 (16%)

La collecte

Le CRPV va activement chercher les cas :

- visite de services (allergologie, urgences, réanimation,...)
- extraction du PMSI
- études spécifiques



4 023 (7%)

56 552

La documentation du cas



Pour **enregistrer** un cas, il faut :

= un patient (sexe, age et initiales) + un (ou des) médicament(s) + un effet indésirable + un déclarant

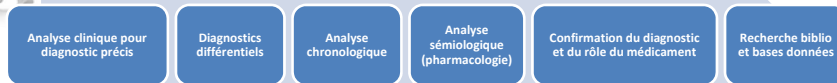
Pour qu'il soit **utilisable** en cas de signal ou d'expertise, :

il faut une analyse clinique et pharmacologique

= le patient (sexe, age), ATCD, facteurs de risques

+ **tous** les médicaments pris (indication, chronologie, posologie, voie)

+ l'effet indésirable détaillé (dates, données cliniques ++ et bio, bilan étiologique)



Une déclaration non documentée est **inexploitable**

La qualité prime sur la quantité !



Signaler c'est bien mais
bien signaler c'est
mieux !

La réponse au déclarant



Si Notification simple :

- accusé réception si confirmation du diagnostic et du médicament en cause en cause
- +/- recommandations de bon usage, de prise en charge, de CAT
- +/- N° enregistrement

Si Question

ou notification mais diagnostic et médicament en cause non confirmés

- lettre avec **bref résumé clinique**
- analyse de l'effet avec rôle des différents médicaments
et éventuels facteurs favorisants (non adaptation posologique, interaction,...)
- **conduite à tenir** : arrêt, ↓dose, surveillance biologique,...
+ **conseils** : contre-indications éventuelles,...
- N° enregistrement

La documentation du cas grossesse

Pour **enregistrer** un cas, il faut :

= un patient (sexe, age et initiales) + un (ou des) médicament(s) + un effet indésirable + un déclarant

Pour qu'il soit **utilisable** en cas de signal ou d'expertise, :
il faut une analyse clinique et pharmacologique

= mère (âge, ATCD gynéco, pathologies en cours et facteurs de risques)

+ **tous** les médicaments pris (indication, date de prise, posologie, voie)

+ DDR

+ le nouveau-né ou fœtus : terme de N, P/T, anomalies et manifestations néonatales

+ détails des pathologies (dates, données cliniques ++, bilan étiologique)

Analyse date de prise /
anomalies présentes

Autres diagnostics

Si manif néonatales
analyse sémiologique
(pharmacologie)

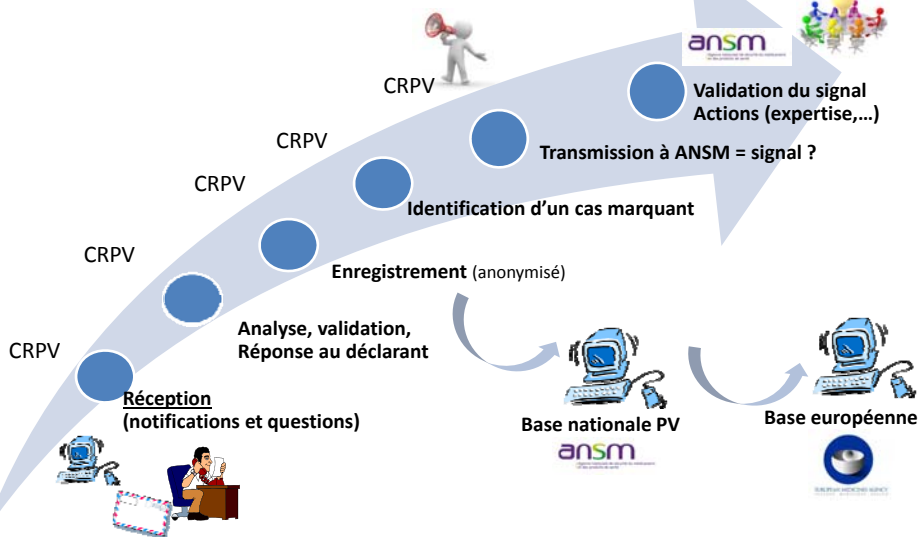
Données animales
Données cliniques
(études cas isolés)

Autres cas
BNPV/Vigilyze

Une déclaration non documentée est **inexploitable**

La qualité prime sur la quantité !

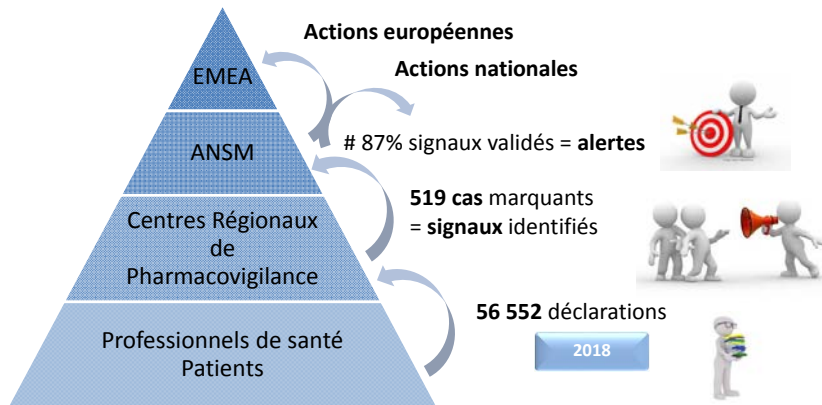
Les CRPV au cœur du système de déclaration



De la déclaration à l'action



⇒ Identification rapide d'un cas qui pourrait correspondre à un problème de Santé Publique



Aide à la Prescription - Evaluation des risques med

Aide à la prescription dans certaines situations ou pour certaines populations

- insuffisant rénal, hépatique, sujet âgé, enfant, déficit G6PD, myasthénie, ...
- polyopathie (risque d'interaction)



30 953
en 2018

Aide à la prescription avant ou pendant la grossesse

- **Si tt chronique** : avant = consultation pharmacothérapeutique personnalisée
- **Si tt aigu** : = aide au choix du médicament pour une pathologie donnée

+ conseils pour le suivi de la grossesse

Evaluation des risques après prise d'un médicament pendant la grossesse et conduite à

- évaluation actualisée des risques et modalités de suivi : poursuite ou non, écho orientée, ...

+ Enregistrement de la grossesse et suivi (+/- saisie anonyme dans Terappel)

si anomalie ou manif néonatale : saisie BNPV → signal



Aide à la prescription avant ou pendant l'allaitement

- Si tt chronique = choisir avant ou pendant la grossesse le médicament qui autorisera l'allaitement
- Si tt aigu = choisir le médicament qui permettra la poursuite de l'allaitement (et modalités de prise)

Activités d'expertise



- ☞ **Locales** : Comité du Médicament, Comité des Vigilances, Gestion des risques,,, Réunions de Concertation Pluridisciplinaires, ...
- ☞ **Régionales** : RReVA, analyse des EIGAS, réunions de sécurité sanitaire,...
- ☞ **Nationales** : Expertises pour ANSM (enquêtes, ATU, RTU,...) dont 98 enquêtes de pharmacovigilance

228
en 2018

Enquête de pharmacovigilance par un CRPV :

analyse des cas français (labo + CRPV) + européens (+/- monde)

-description clinique, recherche de FDR, ...

-évaluation de l'incidence (/10 000 patients traités)

-données européennes (PSUR,...), détection automatisée de signal France, Europe, monde

-point bibliographique

-mise en évidence de nouveaux EI, signaux

Activités de formation, d'information et de Recherche



- ☞ **Formation initiale** : médecine, pharmacie, SF, odontologie, IDE, cadres, Masters...
- ☞ **Formation continue** : Journées Régionales, FMC, twitter...
- ☞ **Information** : sites internet, bulletins,...



3000 abonnés



- ☞ **Publications scientifiques, Communications**

525 publications
- communications

Le Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance



Merci de votre attention