

Numéro unique de document : GT192017023  
Date document : 07/07/2017  
Direction de la Surveillance  
Pôle : Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Personne responsable de l'instance : Dr P. Maison

## Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement GT19201702

Séance du 15 Juin de 10h00 à 17h30 en salle A014

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, secrétaire, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
<b>MEMBRES DE L'INSTANCE</b>				
Marianne BENOIT TRUONG CANH	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sylvain BOUQUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Isabelle LACROIX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Guy MAZUÉ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marc NAETT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie-André THOMPSON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Paul VERT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b>EXPERT EXTERNE</b>				
Laurence LAGARCE	Expert	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)</b>				
Patrick MAISON	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Céline MOUNIER	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cyndie PICOT	Evaluateur - Secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Myriam BOUSLAMA	Evaluateur - Secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Emilie VITTAZ	Evaluateur - Secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)</b>				
Catherine PRINTZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie PAREL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Monique LESOURD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pauline DAYANI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Valérie SALOMON	Directrice de la Direction des médicaments génériques, homéopathiques et à base de plantes et des préparations	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Isabelle VERNHES	Chargée de communication externe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Rose-Marie TUNIER	Directrice de la Direction de la communication et de l'information	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Francis ADJAI	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

## Programme de séance

	<b>Sujets abordés</b>	<b>Action</b> : mentionner pour audition, information, adoption ou discussion
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Adoption
1.2	Adoption du Compte rendu du Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement N° 19201701	Adoption
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	Doctrine Homéopathie	Discussion
2.2	Médicaments & Grossesse : Communication	Discussion
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
3.1	Baclofène	Adoption
3.2	Bromocriptine et Cabergoline	Adoption
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National et Européen)</b>	
4.1	Gabapentine	Adoption
<b>5.</b>	<b>Tour de table</b>	

AMM	Autorisation de mise sur le marché
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
EURAP	International Registry of antiepileptic Drugs and Pregnancy
FSD	First safe dilution
GT	Groupe de travail
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
TTC	Threshold of toxicological concern

## 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°GT19201701

Etant donné le faible nombre de membres présents, le compte rendu sera renvoyé à l'ensemble des membres, et l'adoption sera faite par écrit.

Note Post GT : un commentaire a été reçu et pris en compte. Aucun autre commentaire ou proposition de modification sur le Compte rendu n'a été reçu dans le délai imparti. Celui-ci est donc considéré comme adopté.

### 1.3 Liens d'intérêt

Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié.

## 2. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

### 2.1 Doctrine Homéopathie

Dossier Thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	

### Présentation de la problématique

Il existe plusieurs types de produits homéopathiques :

- les médicaments homéopathiques soumis à une Autorisation de mise sur le marché (AMM), comme tout médicament pour usage humain
- les souches unitaires soumises à un enregistrement, pour lesquelles une FSD (first safe dilution = premier de degré de dilution assurant l'innocuité de la souche) est déterminée pour toutes les populations, notamment des femmes enceintes
- les préparations

Les propositions des laboratoires concernant la rubrique 4.6 « grossesse et allaitement » pour les AMM des médicaments homéopathiques ne sont pas harmonisées et souvent sans fondement scientifique ou médical, alors qu'il existe une utilisation des produits homéopathiques par les femmes enceintes ou allaitantes en raison des contre-indications avec les produits allopathiques. Ainsi, il est apparu nécessaire de préciser les prérequis nécessaires à l'évaluation du risque « grossesse et allaitement », et les conséquences selon la nature des résultats ou l'absence de données) pour les libellés indiqués dans les annexes de l'AMM.

Une doctrine concernant tous les médicaments homéopathiques autorisés par AMM a été présentée par la direction en charge des médicaments homéopathiques de l'ANSM afin de recueillir l'avis du GT Reproduction grossesse et allaitement. Cette doctrine s'appuie sur la ligne directrice européenne « *Guideline on risk assessment of medicinal product on human reproduction and lactation: from data to labelling (EMA /CHMP/203927/2005)* ».

Compte-tenu de l'absence fréquente de données animales pertinentes avec les médicaments homéopathiques (données anciennes ne satisfaisant pas aux exigences réglementaires actuelles et ne permettant pas toujours de calculer un seuil journalier d'exposition à ne pas dépasser), cette doctrine propose d'utiliser l'approche TTC (Threshold of toxicological concern, seuil de préoccupation toxicologique). Le TTC est le seuil d'exposition humaine en-dessous duquel des effets secondaires ne sont pas attendus. Cette approche probabiliste permet d'éviter la réalisation d'études chez l'animal ; elle s'applique aux substances pour lesquelles l'exposition chez l'homme est faible, comme les impuretés. En absence d'un TTC validé, spécifique des effets reprotoxiques, le TTC le plus protecteur, établi pour les substances mutagènes / cancérogènes et appliqué en alimentaire, est utilisé (0,15 µg/personne/jour). A noter que cette approche n'est pas appropriée pour les produits contenant des métaux lourds, des dioxines, des substances semblables aux aflatoxines, des composés N-nitroso et azoxy, des protéines.

En ce qui concerne la présence d'éthanol dans les produits homéopathiques, la doctrine sera complétée en s'appuyant sur le rapport rédigé par le Comité de coordination de toxicovigilance « Avis sur le seuil d'éthanol dans les solutions buvables administrées à l'enfant » de décembre 2006. L'arbre décisionnel proposé tient compte de la présence ou non d'alcool dans la spécialité et du niveau de dilution de la souche ou des souches, comparé au TTC afin de pouvoir adapter, aux médicaments homéopathiques, les libellés proposés dans la ligne directrice précédemment citée.

Une enquête européenne a été menée auprès des autorités des Etats-Membres afin de connaître les pratiques en Europe concernant l'utilisation des produits homéopathiques pendant la grossesse et l'allaitement. Les réponses de 9 Etats-Membres soulèvent que :

- Pour les souches enregistrés (sans posologie, ni durée de traitement, indication et population cible), l'évaluation du risque se fait au cas par cas, en fonction de la dilution, de la toxicité des composants.
- Pour les médicaments avec AMM, l'évaluation du risque se fait comme pour tout médicament pour usage humain
- Les documents réglementaires actuels sont considérés comme suffisants.

## Avis du groupe de travail (GT)

Les discussions au sein du GT ont permis de soulever plusieurs points :

- Les produits homéopathiques pour lesquels une AMM est demandée doivent répondre aux mêmes exigences réglementaires que tout médicament. Ainsi, s'appuyer sur la ligne directrice européenne « *Guideline on risk assessment of medicinal product on human reproduction and lactation: from data to labelling (EMA /CHMP/203927/2005)* » apparaît légitime ;
- En appliquant les libellés européens concernant la grossesse du guideline précité, compte-tenu de l'absence de données pour la plupart des produits homéopathiques, le libellé suivant devrait être appliqué : « Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la substance chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour conclure sur la toxicité sur la reproduction. L'utilisation est déconseillée pendant la grossesse » ;
- Pour justifier d'un autre libellé, le laboratoire doit fournir un argumentaire prouvant l'innocuité du produit, en précisant notamment la quantité du principe actif ingérée. Si cet argumentaire démontre que la quantité du principe actif est négligeable et permet de conclure qu'aucun risque n'est attendu, le libellé suivant pourra être proposé, par adaptation du libellé [9] du guideline précité : « Aucun effet pendant la grossesse n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à la substance est négligeable. Le produit peut être utilisé pendant la grossesse. » ;
- L'évaluation des données bibliographiques et des cas d'exposition des femmes enceintes doit être réalisée lorsqu'elles sont disponibles ;
- Pour les spécialités peu diluées, le niveau de connaissance du risque doit être pris en compte ;
- Pour tous les produits contenant de l'alcool, le produit ne doit pas être utilisé (déconseillé) pendant la grossesse et l'allaitement, pour les solutions buvables notamment ;
- Le logigramme doit être revu, pour mettre en amont le sujet de la présence d'alcool ;
- L'allaitement n'est pour l'instant pas abordé dans cette doctrine (sera modifié).

Le document de doctrine va être revu sur ces bases et sera à nouveau soumis au groupe.

<b>Questions posées</b>	Sujet pour discussion
-------------------------	-----------------------

## 2. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

### 2.2 Médicaments & Grossesse

Dossier Thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	

### Présentation de la problématique

Médicaments & Grossesse :

- Communication : l'ANSM envisage d'organiser des actions de communication sur la thématique, dans la continuité de celles d'ores et déjà engagées. Une présentation a été faite aux membres du GT pour discussion.
- Organisation : une présentation des modifications organisationnelles en cours de la cellule dédiée à la thématique « Médicaments & Grossesse » est réalisée en séance, ainsi que des missions envisagées pour le groupe de travail « reproduction, grossesse et allaitement ».

## Avis du groupe de travail (GT)

<b>Questions posées</b>	Sujet pour discussion
-------------------------	-----------------------

### 3. Dossiers Produits – Substances (National)

#### 3.1 BACLOFENE

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	AGUETTANT, MALLINCKRODT, NOVARTIS, SUN et ZENTIVA

#### Présentation de la problématique

Le baclofène est utilisé depuis les années 1970 dans le traitement des :

- Contractures spastiques de la sclérose en plaques (adulte)
- Contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique) (adulte)
- Contractures spastiques d'origine cérébrale (infirmité motrice cérébrale infantile, accident cérébro-vasculaire, maladie cérébrale néoplastique ou dégénérative) (enfant et adulte)
- Spasticité musculaire survenant dans les maladies de la moelle épinière d'origine infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplastique ou secondaire à une sclérose en plaques, une paralysie spinale spastique, une sclérose latérale amyotrophique, une syringomyélie, une myélite transverse (enfant)

Par ailleurs, depuis 2014 l'ANSM a octroyé une Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans laquelle le baclofène peut être prescrit après échec des autres traitements disponibles chez les patients alcoolodépendants dans les deux indications suivantes :

- Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez des patients dépendants à l'alcool ;
- Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de consommation tel que défini par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) chez des patients alcoolodépendants à haut risque.

La revue des données réalisée en mars 2015 dans le cadre d'un GT Reproduction, grossesse, allaitement avait conduit à s'interroger plus avant sur le cas particulier de l'exposition de femmes enceintes dans le cadre d'une alcoolodépendance. Les membres du GT s'étaient accordés à dire que « compte tenu i) du risque de l'alcool pendant la grossesse ; ii) de l'existence de spécialités ayant l'AMM dans cette indication (donc ayant donc fait preuve de leur efficacité) et iii) du manque de données quant à l'efficacité du baclofène dans l'alcoolodépendance, le bénéfice/risque quant à l'utilisation du baclofène pendant la grossesse ne peut être déterminé. Ainsi, il avait été conclu à un sursis à statuer dans l'attente des résultats d'efficacité du baclofène dans l'alcoolodépendance ».

Les questions posées dans le cadre du présent GT concernent 3 aspects : (i) mise à jour des données sur le syndrome de sevrage néonatal ; (ii) ajout du risque tératogène observé en clinique dans le libellé ; (iii) la conduite à tenir à imposer au cours de la grossesse. La synthèse des données disponibles sur l'utilisation du baclofène pendant la grossesse a été présentée en séance, dans l'optique de la réponse à ces trois questions.

#### **Risque malformatif - Données Grossesse disponibles :**

- Les données du laboratoire Novartis : 83 cas de grossesse (France et monde, sans possibilité de distinguer les observations issues de la BNPV), dont 5 de FCS / MIU. Sont rapportés sans pouvoir identifier le nombre de cas concernés, deux cardiopathies, une malformation des membres, un pied bot, un kyste cérébral et une duplication rénale. La plupart de ces observations spontanées sont rétrospectives ou l'information n'est pas connue. Le laboratoire ne retient pas de risque particulier à partir de ces observations.
- Les données du laboratoire Zentiva : 14 cas de grossesses, toutes rétrospectives, aucune avec malformation.
- Les données issues de la BNPV : 16 cas en interrogeant sur « baclofène » et « grossesse ». On retient de ces observations 4 atteintes du SNC (dont deux avec un rôle supposé de l'alcool), 5 hypotrophies fœtales/ RCIU, 3 syndromes de sevrage, 4 Fausses couches spontanées/interruptions de grossesses.
- Les données de la littérature : Dans la littérature, on retrouve plusieurs publications à type de cas cliniques sur des expositions in utero pendant la grossesse et une étude de plus grande envergure. Aucune nouvelle étude n'a été publiée sur le sujet depuis le précédent GT Grossesse de mars 2015. La plus grande étude prospective publiée (Bernard et al., 2014) porte sur les données des CRPV, du réseau ENTIS et du CRAT, totalisant 134 grossesses exposées (dont 8 avec une utilisation dans l'alcoolodépendance). On retient notamment :
  - parmi les 134 grossesses exposées au 1<sup>er</sup> trimestre, 104 fœtus ou nouveaux-nés sont évaluables, parmi lesquels 6 cas de malformations (aucune avec une utilisation dans l'alcoolodépendance) ont été rapportés. Le taux global de malformations n'est pas statistiquement différent de celui de la population contrôle, mais le taux de malformations majeures l'est, avec un OR égal à 4,96 (IC 95 : 1,37 – 17,93) ;
  - parmi les 6 malformations, 3 touchent le SNC dont 1 associée à un omphalocèle, ce qui concorde avec les malformations observées chez l'animal (microcéphalie, signes de spina bifida, omphalocèle). L'un de ces cas est toutefois survenu chez une patiente aux antécédents de spina bifida, et traitée également par cotrimoxazole et carbamazépine. Il est à noter que ces observations apportent des éléments sur les potentiels organes cibles, permettant ainsi d'orienter le dépistage pré-natal.
  - ces 6 cas de malformations sont survenues après exposition à de relativement faibles doses de baclofène (10 à 60 mg/j), de plus l'analyse statistique n'a pas retrouvé de relation dose entre la dose et la survenue des malformations.

**Syndrome de sevrage**

La problématique du sevrage du nouveau-né exposé *in utero* au baclofène a été largement abordée au cours du GT grossesse de mars 2015. Il avait conclu qu'en cas d'utilisation du baclofène au cours de la grossesse, un syndrome de sevrage est possible chez le nouveau-né et que celui-ci peut survenir tardivement ; notion qu'il avait été proposé d'ajouter dans l'information du produit, ainsi que la nécessité d'une mise en place d'une surveillance adaptée. Trois points additionnels sont abordés :

- ❖ Ajout du risque de convulsions dans la symptomatologie du syndrome de sevrage au baclofène : la survenue de convulsions après administration de baclofène a été constatée chez le patient traité (adultes et enfants) et est présente dans le tableau clinique des nouveau-nés exposés *in utero* (qui régressent après ré-introduction du baclofène). Ainsi, les membres du GT considèrent justifié l'ajout de ce risque ;
- ❖ Ré-introduction du baclofène chez un nouveau-né présentant un syndrome de sevrage au baclofène : dans plusieurs cas issus de la littérature scientifique<sup>1,2,3,4</sup>, il est précisé que l'administration de Baclofène a permis de gérer le syndrome de sevrage néonatal. A ce titre et à l'instar des préconisations faites pour les opioïdes, les membres du GT considèrent justifié l'ajout d'une mention relative à la prise en charge en cas de syndrome de sevrage, du type « *L'administration de baclofène aux nouveau-nés avec réduction progressive de la dose peut aider à contrôler les réactions de sevrage* » ;
- ❖ Administration prophylactique de baclofène chez les enfants exposés *in utero* : dans l'étude de Bernard et al., (2014<sup>5</sup>), parmi les 34 nouveau-nés exposés au baclofène jusqu'à l'accouchement, 4 (11,8%) ont présenté des symptômes à la naissance (exposition à des doses de baclofène 50 à 90 mg, et co-exposition à des médicaments psychotropes) compatibles avec des signes d'imprégnation et/ou de sevrage. Au vu de la fréquence rapportée dans cette étude, les membres du groupe considèrent que préconiser une administration préventive de baclofène chez les nouveau-nés exposés *in utero* pour prévenir un risque de sevrage n'est pas justifiée puisqu'elle impliquerait d'exposer au baclofène une large proportion de nouveau-né n'en nécessitant pas. Ainsi seule la réintroduction de baclofène chez des nouveau-nés présentant un syndrome de sevrage peut être préconisée.

A noter que ces éléments sont valables et doivent donc être reflétés dans les informations des produits, pour les deux indications du baclofène (traitement de la spasticité et de l'alcool-dépendance)

**Questions posées**

**Avis relatif aux questions posées**

<b>1- Etes-vous favorable à l'ajout du risque de convulsions post-natales ?</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	Oui à l'unanimité (sur 5 votants)
<i>Avis minoritaires</i>	
<b>2- Etes-vous favorable à l'ajout de la ré-introduction du baclofène dans le cadre de la prise en charge du sevrage néonatal ?</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	Oui à l'unanimité (sur 5 votants)
<i>Avis minoritaires</i>	
<b>3- Etes-vous favorable à l'ajout d'une administration anticipée de baclofène chez le nouveau-né exposé <i>in utero</i> pour prévenir le risque de sevrage ?</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	Non à l'unanimité (sur 5 votants)
<i>Avis minoritaires</i>	

<sup>1</sup> Duncan SD and Devlin LA. *Journal of Perinatology*; 2013; 33 (4):327-328. Use of baclofen for withdrawal in a preterm infant.

<sup>2</sup> Lin, HH, Barton, N and Wiegand, TJ. *Journal of Medical Toxicology* 2014; 10 (1) 85-86. Prevention of neonatal abstinence syndrome in the setting of intrauterine baclofen exposure.

<sup>3</sup> Moran, LR, Almeida, PG, Worden, S, et al. (2004) *Pediatrics*; 114 (2):e267-269. Intrauterine baclofen exposure: a multidisciplinary approach.

<sup>4</sup> Ratnayaka, BD, Dhaliwal, H and Watkin, S (2001) *BMJ*; 323 (7304):85. Drug points: Neonatal convulsions after withdrawal of baclofen.

<sup>5</sup>

## Avis du groupe de travail : Mise à jour du risque tératogène en clinique et de la conduite à tenir

### Risque malformatif

Lors du GT grossesse de mars 2015, les membres s'étaient accordés sur le fait que la plus grande étude prospective publiée (Bernard *et al.*, 2014) constituait un signal en termes de tératogénicité, puisque qu'un taux élevé de malformations majeures est rapporté, avec des malformations concordantes avec celles observées chez l'animal, et cela chez un faible nombre de grossesses exposées. L'actualisation des données, fournies par les laboratoires, n'apporte pas d'informations de nature à modifier cette conclusion. Les membres du GT notent que le faible nombre de grossesses et de cas rapportés dans l'étude de Bernard *et al.*, 2014 (5 cas de malformations chez les nouveau-nés et 1 cas ayant conduit à une interruption volontaire de grossesse) ainsi que la prise concomitante d'alcool ou d'autres substances tératogènes (ex : carbamazépine) constitue la principale limite de cette étude. Ainsi, en l'état actuel des connaissances, ce signal ne peut être considéré comme confirmé mais est un signal potentiel qui nécessite des données complémentaires afin de le confirmer/infirmier et d'être surveillé.

### Conduite à tenir

Les membres du groupe s'accordent sur la nécessité d'évaluer cette problématique au regard de l'indication. En effet, la consommation d'alcool chez la femme enceinte entraîne des conséquences graves pour le fœtus puisqu'elle est associée à un syndrome polymalformatif intitulé le syndrome d'alcoolisation fœtale. Dans le cadre du traitement de l'alcool-dépendance, le risque de l'arrêt de prise d'un traitement chez une femme alcool-dépendante traitée (efficacement) et équilibrée sous baclofène est la reprise ou l'augmentation de sa consommation d'alcool. Ainsi, les membres du GT s'accordent à dire que la réduction / arrêt de l'alcool ou le maintien du sevrage alcoolique pendant la grossesse est un enjeu primordial, et que par conséquent, la question de l'efficacité du baclofène est un point majeur. En l'état actuel des connaissances, les données cliniques rapportent un signal potentiel de tératogénicité qui nécessite des données complémentaires pour le confirmer/infirmier. Ainsi, conformément au « Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling » (EMA/CHMP/203927/2005), en cas d'effet tératogène ou foetotoxique supposé ou suspecté selon les données cliniques et quelles que soient les données obtenues chez l'animal, une conduite à tenir restrictive est préconisée, à savoir : « ne doit pas être utilisé en cours de grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec {substance active}. <Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace <pendant le traitement >et jusqu'à {nombre} semaines après l'arrêt> du traitement ». Ainsi, les membres du GT sont favorables à cette conduite à tenir et considèrent qu'au vu du niveau de preuve actuel concernant le risque tératogène, la contre-indication n'est pas justifiée.

### Conclusion

Au vu de ce signal potentiel, il apparaît nécessaire de renforcer le libellé actuel de la rubrique 4.6 du RCP (et de la notice, en cohérence) qui est « *Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène du baclofène par voie orale. Administré par voie orale chez l'animal, le baclofène traverse le placenta. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du baclofène lorsqu'il est administré pendant la grossesse.* », afin de préciser que :

- ❖ Les données cliniques sont limitées mais que des cas de malformations ont été rapportés après exposition in utero au baclofène, et qu'ils sont concordants avec les données animales ;
- ❖ Le baclofène ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue ;
- ❖ Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace <pendant le traitement >et jusqu'à {nombre} semaines après l'arrêt> du traitement.> ;
- ❖ Les surveillances prénatales et/ou néonatales nécessaires en cas d'exposition au cours de la grossesse.

Dans le cas où une efficacité du baclofène serait établie dans l'indication alcool-dépendance, une mention relative aux risques liés à la consommation d'alcool chez la femme enceinte pourrait être ajoutée. De plus, il s'agira de considérer les différentes situations de patientes alcool-dépendantes traitées par baclofène, selon si le baclofène permet ou non le maintien de la réduction majeure de la consommation d'alcool ou de l'abstinence après sevrage alcoolique.

### Questions posées

#### Avis relatif aux questions posées

<b>1-Etes-vous favorable à l'ajout des données relatives aux cas de malformations observés en clinique et aux modifications de libellés telles que proposées ?</b>	
Avis majoritaires	Oui à l'unanimité (sur 5 votants)
Avis minoritaires	
<b>2- Etes-vous favorable à une contre-indication au cours de la grossesse (selon l'indication le cas échéant) ?</b>	
Avis majoritaires	Non à l'unanimité (sur 5 votants)
Avis minoritaires	
<b>3- Dans l'indication de l'alcool-dépendance et sous réserve d'une balance B/R positive à l'issue de l'évaluation de l'AMM, êtes-vous favorable à l'ajout d'une mention spécifique sur les risques liés à l'alcool au cours de la grossesse et sur les différentes situations des patientes alcool-dépendantes selon l'efficacité du traitement</b>	
Avis majoritaires	Oui à l'unanimité (sur 5 votants)
Avis minoritaires	

### 3. Dossiers Produits – Substances (National)

#### 3.2 Bromocriptine et Cabergoline

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	PFIZER, TEVA, SANDOZ, MEDA PHARMA, SANOFI

#### Présentation de la problématique

En novembre 2016, le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'Angers a présenté au comité technique de pharmacovigilance un cas de cardiopathie congénitale (syndrome de Shone) découvert chez un fœtus exposé à la cabergoline puis à la bromocriptine en cours de grossesse. Cette cardiopathie, découverte lors de l'échographie de 32 SA, n'avait pas été décelée lors de l'échographie du 2ème trimestre laissant penser qu'elle s'était peut être constituée tardivement. Les dérivés de l'ergot de seigle pouvant entraîner des atteintes valvulaires fibrosantes, la responsabilité de ces médicaments et en particulier de la bromocriptine, reçue plus tardivement, avait été suspectée dans ce cas. La bromocriptine et la cabergoline ne sont pas contre-indiquées en cours de grossesse et leur utilisation dans le traitement des prolactinomes chez la femme enceinte fait partie des options thérapeutiques possibles<sup>6</sup>. Il a donc semblé pertinent de réaliser une synthèse des données disponibles concernant l'utilisation de ces médicaments en cours de grossesse en focalisant plus particulièrement l'analyse sur les cardiopathies.

La bromocriptine et la cabergoline sont des dérivés de l'ergot de seigle possédant des propriétés agonistes dopaminergiques. La cabergoline est également agoniste des récepteurs 5HT2B ce qui n'est pas le cas de la bromocriptine.

Concernant la cabergoline, 13 cas de malformations au total ont été retrouvés dans la BNPV et dans Terappel. Trois sont des malformations cardiaques (le syndrome de Shone du cas index, et 2 communication interventriculaire). Parmi les données transmises par les laboratoires quelques cas de malformations cardiovasculaires sont rapportés dont plusieurs cas d'anomalies septales parfois associées à une trisomie 21. Les études publiées ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque malformatif.

Concernant la bromocriptine, 9 cas de malformations au total, dont aucune cardiopathie, ont été retrouvés dans la BNPV et dans Terappel. Parmi les données transmises par les laboratoires, quelques cas de malformations cardiovasculaires sont décrits. Les études publiées ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque malformatif. L'analyse des données disponibles n'a pas permis de retrouver d'autres cas de syndrome de Shone ou de cas d'atteintes des valves cardiaques après exposition in utero à la bromocriptine ou à la cabergoline.

Plusieurs cas de cardiopathies sont rapportés, touchant plus souvent les septum inter-auriculaires ou inter-ventriculaires. Ces atteintes sont donc très différentes des atteintes valvulaires observées chez les patients traités par dérivés de l'ergot de seigle.

Au vu des données analysées il ne semble pas y avoir de syndrome malformatif spécifique imputable à la bromocriptine ou à la cabergoline. A ce jour, l'analyse des données disponibles n'apporte pas d'élément allant dans le sens d'un risque d'atteinte valvulaire embryo fœtale en cas d'exposition in utero à la cabergoline ou à la bromocriptine.

#### Avis du groupe de travail (GT)

<b>Questions posées</b>	
<b>Avis relatif aux questions posées</b>	
<b>Sur la base des données de la littérature et de la revue des cas, le signal concernant le risque d'atteinte valvulaire lié à l'exposition in utero à la cabergoline ou bromocriptine vous semble-t-il confirmé ?</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	Non à l'unanimité (sur 5 votants)
<i>Avis minoritaires</i>	

<sup>6</sup> Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. Eur J Endocrinol. 2015 May; 172(5): R205-213.

## 4. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

### 4.1 Gabapentine

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	ACTAVIS, ALTER, ARROW, BIOGARAN, CRISTERS, EG LABO, EVOLUGEN, G GAM, IPCA, MYLAN, PFIZER, RANBAXY, ROSEMONT, RPG, SANDOZ, TEVA, ZYDUS et ZENTIVA

### Présentation de la problématique

Dans le cadre d'une revue des données disponibles concernant les risques liés à l'exposition aux antiépileptiques pendant la grossesse, il a été demandé, au laboratoire titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM), une analyse complète des données relatives aux troubles neurodéveloppementaux des enfants exposés *in utero* à la gabapentine jusqu'au 1<sup>er</sup> décembre 2016. Les données provenant de la littérature, du laboratoire princeps et de la BNPV ont été analysées. Au total, 11 cas ont été rapportés à la firme ou à la BNPV, dont 5 seulement avec une exposition *in utero* à la gabapentine seule :

#### ❖ 5 cas en monothérapie :

- Trois enfants sur les 5 cas en monothérapie sont frères et sœurs (jumeaux + 1) :
  - 1 cas de dyspraxie, dysgraphie, dyslexie, retard de la motricité fine,
  - 1 cas de dysgraphie et déficit de l'attention avec hyperactivité
  - 1 cas de trouble autistique diagnostiqué à l'âge de 7 ans
- Les deux autres cas sont :
  - 1 cas de troubles du développement (à 1 an) : langage, retard psychomoteur (motricité fine)
  - troubles du langage à 2 ans.

#### ❖ 6 cas avec polythérapie :

- Retard psychomoteur + déficience visuelle chez un enfant de 2 ans. La mère a pris carbamazépine et phénytoïne en tout début de grossesse puis gabapentine à partir de 3 semaines de grossesse.
- Autisme chez un enfant de 5 ans dont la mère épileptique a pris gabapentine et carbamazépine pendant toute la grossesse.
- Troubles du développement (retard de langage, difficultés de sociabilisation, retard moteur, hyperactivité...) chez un enfant de mère traitée par gabapentine, carbamazépine et alprazolam pendant sa grossesse.
- Retard de développement (retard dans les acquisitions notamment le langage) chez un enfant de mère traitée par gabapentine pour épilepsie et azathioprine pour hépatite auto-immune pendant toute sa grossesse.
- Comportement anormal (contact visuel difficile...) et hypotonie chez un enfant de 4 mois (évolution inconnue) exposé *in utero* à gabapentine, lamotrigine et oxétorone.
- Retard de développement, troubles du langage chez un enfant de 15 mois exposés *in utero* à gabapentine et acide valproïque.

Les données sur le développement psychomoteur des enfants exposés *in utero* sont peu nombreuses dans la littérature. Trois enfants exposés dans l'étude norvégienne de Veiby<sup>7</sup> et trois dans l'étude Française de Marcon<sup>8</sup>. Les données concernant ces enfants ne sont pas précisées par les auteurs.

En conclusion, les données sur les troubles neurodéveloppementaux des enfants exposés *in utero* à la gabapentine sont peu nombreuses. Onze cas ont été rapportés, il s'agit, le plus souvent, de retards du développement, notamment des retards de langage. Deux cas de troubles autistiques ont été rapportés. Parmi les 11 cas, 5 cas ont été rapportés après une exposition *in utero* à la gabapentine seule (dont 3 enfants d'une même fratrie).

### Avis du groupe de travail (GT)

En l'état actuel, les données sont très peu nombreuses, et ne permettent pas de conclure. Le suivi des conséquences relatives à l'exposition *in utero* à la gabapentine est à poursuivre.

### Questions posées

#### Avis relatif aux questions posées

**Ces données vous semblent-elles suffisantes pour conclure sur le risque neuro-développemental lors d'exposition à la gabapentine *in utero* ?**

Avis majoritaires Non à l'unanimité (sur 5 votants)

Avis minoritaires

<sup>7</sup> Veiby G, Daltveit AK, Schjølberg S, Stoltenberg C, Øyen AS, Vollset SE, Engelsen BA, Gilhus NE. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia* 2013; 54: 1462-72.

<sup>8</sup> Marcon C. Développement psychomoteur des enfants exposés *in utero* aux monothérapies antiépileptiques. Thèse de doctorat en Médecine, Limoges, 2014.