

Numéro unique de document : GT192018023
Date document : 20/06/2018
Direction de la Surveillance
Personne responsable de l'instance : Dr P. Maison

Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement GT19201802

Séance du 16 mai 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 checked="" type="checkbox"/>	
Sylvain BOUQUET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>		
Judith COTTIN	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	
Bérénice DORAY	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	
Elisabeth ELEFANT	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie GAUTIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>		
Sophie GIL	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne-Pierre JONVILLE BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> tél		
Isabelle LACROIX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> tél		
Guy MAZUÉ	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	
Marc NAETT	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	
Marie-André THOMPSON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>		
Paul VERT	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>	
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)				
Patrick MAISON	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Céline MOUNIER	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Béatrice POROKHOV	Chef de pôle Evaluation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Myriam BOUSLAMA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Emmanuelle RIPOCHE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Emilie VITTAZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fabien LAVERGNE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dominique MASSET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)				
Ophélie BROCA		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cécile CHOQUET		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EXPERTS EXTERNES				
Marie Josée BUTEL		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marjorie COMTET		<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 et Allaitement N°GT19201801	Adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Publication Ortqvist AK et al, 2018 (Antibiotiques in utero et maladie inflammatoire chronique intestinale)	Adoption
2.2	Etat actuel des connaissances sur la physiologie ovarienne et conséquences en cas d'exposition à des substances génotoxiques	Discussion
2.3	Pictogrammes « Femmes enceintes »	Discussion
2.4	Cartographie des risques	Discussion
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	Essai clinique Pessarone	Discussion
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1	Cas marquant PROGRAF® et génériques (tacrolimus)	Adoption
4.2	Publication Lamotrigine et Allaitement	Adoption
4.3	Onpattro (Patisiran)	Information
5.	Tour de Table	

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
CIVD	Coagulation Intravasculaire Disséminée
DM	Dispositif médical
EGB	Echantillon Généraliste des Bénéficiaires
EULAR	European League against rheumatism
GT	Groupe de travail
MC	Maladie de Crohn
MICI	Maladie inflammatoire chronique intestinale
RCH	Rectocolite hémorragique
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SA	Semaines d'aménorrhée

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°GT19201801

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 : aucun 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. Dossier Thématique

2.1 Exposition aux antibiotiques pendant la grossesse et risque de maladies inflammatoires de l'intestin

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

Présentation de la problématique

Contexte : Publication d'une étude¹ évaluant le risque de développer une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) après une exposition in utero ou précoce aux antibiotiques ; L'étude a porté sur une cohorte de naissances suédoise. 827 239 enfants ont été inclus entre janvier 2006 et décembre 2013.

Résultats :

17% des nouveau-nés sont nés de mères ayant reçu des antibiotiques au cours de la grossesse, dont 5% ont reçu 2 cures d'antibiotiques. Au cours de la petite enfance, 65% des enfants ont reçu au moins une fois des antibiotiques à un âge médian de 1,3 an (0,8-2,1 ans), et 70% d'entre eux ont reçu au moins 2 cures. Les antibiotiques administrés sont majoritairement des bêta-lactamines. Les auteurs ont individualisés le traitement par la pénicilline V, bêta-lactamine à spectre étroit, et le plus fréquemment administré en Suède, ce qui n'est pas le cas de la France. La taille importante de la cohorte a permis d'identifier 51 cas de MICI pédiatriques (fréquence de 6,2 pour 100 000), dont 20 cas de maladie de Crohn (MC) et 24 de rectocolite hémorragique (RCH), le diagnostic des 7 cas restant n'étant pas certain. L'âge médian de diagnostic était de 2 ans (0,9-4,1).

Le risque de MICI est plus important (+93%) lorsqu'il y a eu une antibiothérapie au cours de la grossesse. En analysant séparément MC et RCH, cette augmentation ne reste significative que pour la MC. La recherche de l'association avec la pénicilline V est significative avec les MICI mais pas avec la MC ou la RCH. L'exclusion des enfants ayant eu des gastroentérites avant le diagnostic de MC montre toujours une augmentation du risque de développer une MICI mais non significative. Les auteurs retrouvent également une association significative pour une exposition au 3^{ème} trimestre, mais pas au 1^{er} ni au 2^{ème} trimestre. Aucune relation n'a été mise en évidence entre antibiothérapie au cours de l'enfance et le risque de MICI, quel que soit l'antibiotique.

Discussion :

Cette étude montre que l'exposition aux antibiotiques peut avoir des conséquences santé. La relation avec les MICI avait déjà été suggérée par la méta-analyse d'Ungaro et al en 2014 sur 11 études concernant l'adulte comme l'enfant (Ungaro, Bernstein et al. 2014). La taille de la cohorte permet d'avoir un nombre de cas - même s'il reste bas - permettant une analyse statistique.

L'impact d'une antibiothérapie pendant la grossesse sur la santé de l'enfant a surtout été mis en évidence pour une antibiothérapie au cours du troisième trimestre de la grossesse. Ce résultat est un argument pour penser que l'antibiothérapie a un impact sur le microbiote de la mère en fin de grossesse et donc de l'enfant, avec une modification de la maturation immunitaire pouvant être responsable d'un déséquilibre des populations lymphocytaires Th1/Th2/Treg (Gensollen, Iyer et al. 2016).

Il aurait été intéressant d'intégrer dans la discussion les autres facteurs confondants pouvant modifier l'établissement du microbiote chez le nouveau-né comme l'âge gestationnel de naissance ou le mode d'accouchement.

¹ Ortqvist AK et al. 2018. Fetal and early life antibiotics exposure and very early onset inflammatory bowel disease: a population-based study. Gut, Published Online First: 10 January 2018. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314352.

Avis du groupe de travail (GT)

Les résultats de cette étude sont un argument de plus montrant l'importance de maîtriser la politique de l'antibiothérapie et de ne l'administrer que si nécessaire, notamment pendant la grossesse. Un autre article évaluant l'exposition maternelle aux antibiotiques et le risque infectieux chez les enfants (Miller et al. 2018) est paru récemment. Une expertise approfondie de cet article a été demandée. En fonction des résultats de l'expertise, une communication de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est envisagée auprès des prescripteurs afin de rappeler l'importance d'utiliser les antibiotiques à bon escient et en particulier de bien repositionner l'antibioprophylaxie *per partum*, sur les molécules impactant le moins possible le microbiote.

2. Dossier Thématique

2.2 Physiologie ovarienne et conséquences en cas d'exposition à des substances génotoxiques

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

Présentation de la problématique

Contexte : Information sur les caractéristiques spécifiques de la maturation ovocytaire qui est essentielle pour appréhender les mécanismes par lesquels les agents génotoxiques peuvent impacter le fonctionnement ovarien et donc la vie reproductive des patientes en âge de procréer.

Physiologie ovarienne : la folliculogénèse

La croissance folliculaire comporte quatre grandes séquences : l'initiation, la croissance folliculaire basale, la sélection et la maturation pré-ovulatoire avec l'acquisition de la dominance décrites par Gougeon².

i) **l'initiation** est le phénomène par lequel un follicule primordial quitte le pool des follicules quiescents et débute son développement. Cette entrée en croissance est permanente depuis la vie fœtale jusqu'à la ménopause. La transformation du follicule primordial en follicule primaire s'effectue sur une période de plusieurs mois (plus de 150 jours). Le follicule primaire se différencie ensuite en follicule secondaire, possédant plusieurs couches de cellules de la granulosa (120 jours).

ii) **la croissance folliculaire basale**, indépendante des gonadotrophines, se caractérise par la transformation des follicules secondaires jusqu'en follicules antraux. Les follicules ayant débuté leur croissance basale 70 jours plus tôt deviennent des follicules sélectionnables. Leur taille est comprise entre 2 et 5mm. Ils acquièrent à ce stade une plus grande sensibilité à la FSH.

iii) **la croissance folliculaire terminale**, dépendante des gonadotrophines, démarre à la puberté. Les mécanismes exacts de la sélection et de la dominance sont encore peu connus, mais il est clairement établi que les follicules dominants sont plus sensibles à la FSH, du fait d'une augmentation de l'expression du récepteur de la FSH et/ou de la LH, ou de l'augmentation de facteurs locaux favorisant la réponse à la FSH. Au cours de la maturation préovulatoire, le follicule sélectionné augmente de taille. Sur le plan fonctionnel, la maturation préovulatoire se caractérise par une augmentation considérable de la capacité des cellules de la granulosa à produire de l'oestradiol qui est liée à une augmentation de l'activité aromatasase

iv) **l'ovulation** se caractérise par l'expulsion de l'ovocyte mur. Le pic de LH et de FSH, déclenché par le dépassement d'une concentration seuil de l'estradiol pendant une période de 48h, marque cette période de transition.

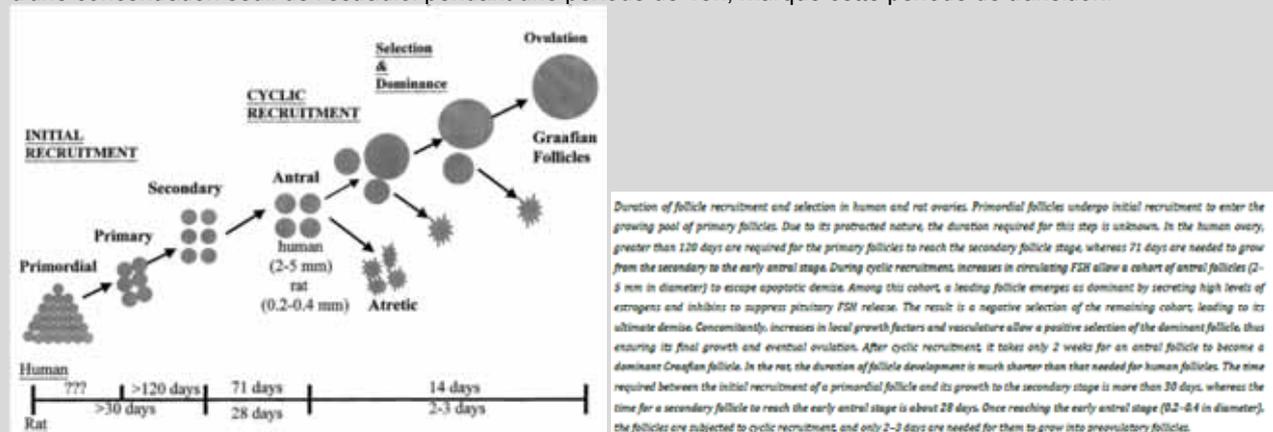


Figure 1 : La croissance folliculaire, adaptée de McGee et Hsueh³

Fonction ovarienne après chimiothérapie

² Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev.* 1996 Apr;17(2):121-55.

³ McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev.* 2000 Apr;21(2):200-14.

La gonadotoxicité d'un traitement est multifactorielle, dépendant principalement du type d'agent chimiothérapeutique et de la dose administrée. La majorité des données disponibles sur la fonction ovarienne post-chimiothérapie a comme principal indicateur l'aménorrhée, qui est un facteur très imparfait, souvent synonyme d'insuffisance ovarienne extrême. Les paramètres d'évaluation les plus objectifs seraient le taux de grossesses cliniques et le taux de naissances vivantes, chez les patientes désirant une grossesse après chimiothérapie. Cependant, ces paramètres sont difficilement évaluable. La plupart des études ont une période de suivi trop courte pour atteindre cet objectif.

Techniques de préservation de la fertilité

Il en existe plusieurs :

- Prévention médicamenteuse par les agonistes de la GnRH
- Protocoles de stimulation ovarienne en vue de cryopréservation ovocytaire et/ou embryonnaire
- Maturation ovocytaire *in vitro* (MIV)
- Cryopréservation de tissu ovarien

Actuellement chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie récemment (moins de 6 mois), on ne pratique pas de congélation ovocytaire⁴. La seule technique envisageable est le prélèvement de cortex ovarien se basant sur le fait que les follicules primordiaux seraient moins impactés par la chimiothérapie.

Projet parental :

Un délai est nécessaire entre la fin de la chimiothérapie et le début d'un projet parental : d'une part du fait d'une période de sur-risque de rechute évaluée entre 2 et 5 ans selon le type de pathologie et d'autre part à cause de l'altération génétique des gamètes avec un risque tératogène persistant pendant environ 6 mois après la fin de la chimiothérapie toujours d'après les différents travaux de Meiorow⁵. D'autres auteurs préconisent un délai de 2 ans⁶.

Avis du groupe de travail (GT)

Les membres du GT ont pris connaissance de ses données. Ces éléments présentés sont à prendre en considération pour les prochaines évaluations des dossiers et notamment lors de la réflexion pour les délais entre la fin d'arrêt d'un traitement (présentant un potentiel tératogène, génotoxique, etc...) et la conception.

Les membres du GT souhaitent préciser que ces délais sont des principes de précautions à adapter selon les substances et peuvent être indépendants des recommandations individuelles de prise en charge en cas d'exposition accidentelle au cours d'une grossesse à ses substances.

Les membres du GT proposent la mise en place de fiches pratiques sur cette thématique.

Questions posées

Sujet pour discussion

⁴ Chung K, Donnez J, Ginsburg E, Meiorow D. Emergency IVF versus ovarian tissue cryopreservation: decision making in fertility preservation for female cancer patients. *Fertil Steril*. 2013 May;99(6):1534–42.

⁵ Meiorow D, Schiff E. Appraisal of chemotherapy effects on reproductive outcome according to animal studies and clinical data. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):21–5.

⁶ Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Jun;26(3):379–90.

2. Dossier Thématique

2.3 Pictogrammes « Femmes enceintes »

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

Présentation de la problématique

Suite aux vives inquiétudes remontées par les membres du GT sur le décret ministériel n° 2017-550 relatif au pictogramme « Femmes enceintes », et d'autant plus depuis son entrée en vigueur au 16 octobre 2017, une réflexion a été engagée avec les membres du GT, afin de recueillir leurs avis et propositions sur cette réglementation et sa possibilité évolution.

Avis du groupe de travail (GT)

Les 4 membres du GT présents lors des discussions ont été d'accord sur les principes généraux suivants :

- Avant toute prise de médicament (y compris ceux vendus sans ordonnance) par une femme enceinte, il est nécessaire qu'elle demande systématiquement conseil à un professionnel de santé, afin que la nécessité du traitement médicamenteux soit (ré)évaluée. Cela étant valable quel que soit le médicament, il apparaît justifié que le pictogramme « Femmes enceintes », soit présent sur l'ensemble des médicaments (évitant de surcroît d'être faussement rassurant pour les médicaments n'ayant pas de pictogrammes comme c'est le cas actuellement) ;
- Il est nécessaire de faire la distinction entre un risque identifié chez l'animal et celui identifié chez l'être humain ;
- Une des difficultés soulevées par le décret, tel qu'actuellement rédigé, est la dysharmonie des pictogrammes entre spécialités contenant une même substance active. Celle-ci résulte notamment du fait que le choix du pictogramme est laissé à l'appréciation du laboratoire au regard de l'information contenue dans le RCP. Afin de limiter cet écueil, il apparaît nécessaire de guider le choix du pictogramme à apposer, de la manière la plus robuste et précise possible, en se basant sur :
 - l'information réglementairement opposable, à savoir l'information contenue dans le RCP ;
 - une méthodologie validée et utilisée pour rédiger l'information contenue dans le RCP, à savoir la ligne directrice de l'Agence européenne des médicaments « Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling (EMA/CHMP/203927/2005) »
- S'agissant des niveaux de pictogrammes :
 - 2 pictogrammes : instaurer une dichotomie apparaît dangereux. En effet, si un pictogramme signifiant un « Danger » n'est instauré que pour les substances ayant fait la preuve d'une toxicité chez la femme enceinte, le risque est qu'il soit interprété, qu'*a contrario* les autres ne sont pas à risque et que le pictogramme sur ces spécialités soit banalisé puisque celles-ci représenteront la majorité des spécialités ;
 - 3 pictogrammes : cette proposition est privilégiée puisqu'elle permet de délivrer un message en adéquation avec le niveau de risque et de connaissance du risque (avéré / non connu / peu probable), ce qui apparaît plus informatif et permet de ne pas banaliser l'information en mettant le même pictogramme sur la grande majorité des spécialités ;
 - Au-delà de 3 pictogrammes : la mise en œuvre et la lisibilité d'un tel système de gradation semblent difficiles.

Ainsi afin de permettre une information systématique et graduelle sur les risques liés à l'exposition au cours de la grossesse et interpeller les patientes lors de chaque prise de médicaments, 3 niveaux de pictogramme apparaissent nécessaires et justifiés avec un système de gradation défini de la façon suivante :

- ❶ Risque avéré dans l'espèce humaine (ou molécules apparentées) : A risque pendant la grossesse– Dangereux pour le fœtus
- ❷ Risque non connu dans l'espèce humaine : Attention – A discuter impérativement avec votre médecin
- ❸ Données nombreuses et rassurantes dans l'espèce humaine : Demandez conseil à un professionnel de santé

Le choix du niveau de pictogramme est à baser sur l'information de référence (le RCP) et est à guider de manière très précise en se référant au « Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling (EMA/CHMP/203927/2005) » A noter que les mentions sont données à titre indicatif et doivent être testées.

Note post-GT : après la réunion, parmi les membres ayant assisté aux discussions en séance, un membre a indiqué qu'un système à 2 pictogrammes, tels que « Attention si vous en êtes enceinte, parlez-en à un professionnel de santé » et un pictogramme « Interdit » pour les contre-indications formelles (indiquées dans le RCP) était préférable.

* les termes "risque non connu" et « attention » doivent encore être réfléchis et amendés au besoin.

Questions posées	Sujet pour discussion
------------------	-----------------------

2. Dossiers Thématiques

2.4 Cartographie des risques liés à l'exposition aux médicaments au cours de la 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)	Non applicable
Liens d'intérêt	Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié.

Présentation de la problématique

Contexte :

L'ANSM a financé en 2015, dans le cadre d'un appel à projet, une étude menée par l'Inserm⁷ sur l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaire (EGB) afin de déterminer le niveau d'exposition aux médicaments des femmes enceintes. Par ailleurs, l'agence a établi en février 2016 une liste des médicaments les plus tératogènes et fœtotoxiques, et souhaite à présent croiser les données d'exposition avec la liste des substances les plus à risque afin d'établir une cartographie des risques liés à l'exposition médicamenteuse au cours de la grossesse.

Méthode :

50 substances tératogènes et 111 cytotoxiques anticancéreux ont été retenus parmi les substances les plus à risque au cours de la grossesse. Une extraction de la base de données ePITT sur tous les sujets de catégorie « in pregnancy » a permis d'identifier les substances considérées comme des « concerns ». Les données d'utilisation pendant la grossesse sont issues de l'EGB. Toutes les grossesses débutées entre le 1er Janvier 2011 et le 31 Décembre 2014 dans le PMSI ont été incluses, quelle que soit l'issue. Sont pris en compte tous les médicaments (codés selon la classification Anatomical Therapeutic Chemical) prescrits à partir du trimestre précédent la conception (T0) jusqu'au 3^{ème} trimestre de grossesse à au moins une femme entre 2011 et 2014. Pour les substances connues comme tératogènes avérés, seules les prescriptions au premier trimestre de grossesse (T1) ont été prises en compte. Pour les substances fœtotoxiques, les prescriptions aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres (T2-T3) ont été considérées. Pour toutes les autres substances, l'exposition au cours de la grossesse tous trimestres confondus (T1 à T3) a été prise en compte.

Résultats :

843 substances d'ATC différentes ont été prescrites à au moins une femme enceinte entre 2011 et 2014, entre le trimestre précédant la grossesse (T0) et la fin de la grossesse, selon l'EGB. Après dédoublement, on retrouve 770 substances de libellés différents, parmi lesquelles 31 sont tératogènes (dont 4 cytotoxiques), 52 sont fœtotoxiques et 37 ont fait l'objet d'une discussion au niveau européen (enregistrée dans la base ePitt). Le détail par substance en niveau de risque « rouge », « orange » et « jaune » a été présenté en séance.

Discussion :

La méthodologie de cette cartographie a été élaborée de manière à être reproductible et la plus objective possible. Limites : L'utilisation d'une base de prescription ne permet pas de déterminer avec précision l'exposition des femmes enceintes. Pour les substances connues comme tératogènes avérés, seules les prescriptions au premier trimestre de grossesse (T1) ont été prises en compte. Pour certains médicaments, de demi-vie longue, la prise en compte du T0 aurait pu s'avérer pertinente mais un tel niveau de détail n'était pas le but recherché pour cette cartographie. Pour les substances fœtotoxiques, les prescriptions aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres (T2-T3) ont été considérées, c'est-à-dire qu'une femme ayant eu une prescription au 2^{ème} et au 3^{ème} trimestre sera comptabilisée deux fois. De plus, il est possible que le risque ne soit établi que pour un seul de ces deux trimestres, mais la prise en compte des 2 trimestres permet d'être plus conservateur en augmentant le niveau de risque.

Perspectives : Chaque année, cette méthodologie pourra être réutilisée afin de déterminer le programme de travail de l'ANSM sur la thématique « grossesse ». La liste des substances tératogènes, fœtotoxiques et concern sera actualisée en fonction des résultats des évaluations de 2018. Il serait nécessaire d'avoir des données actualisées de l'EGB sur la prescription de médicaments aux femmes enceintes. Cette actualisation, si possible annuelle, servira également à mesurer l'impact des mesures prises sur la prescription de médicaments aux femmes enceintes. Un outil d'automatisation / d'aide à la recherche documentaire et aux analyses statistiques paraît indispensable au vu du nombre de substances dont le risque au cours de la grossesse est inconnu ou peu documenté à ce jour.

Avis du groupe de travail (GT)

Les membres présents ont relevé la limite supplémentaire suivante : Toutes les grossesses débutées entre 2011 et 2014 ont été incluses, quelle que soit l'issue. Or, il est admis qu'environ une grossesse sur 4 n'aboutit pas à une naissance (IMG, IVG, fausse-couches, etc). Il aurait été intéressant de pouvoir déterminer si l'exposition au cours de la grossesse est due à l'indication de la substance (exemple : misoprostol). Les résultats de l'étude permettent de confirmer des risques déjà connus, permettant de valider l'approche méthodologique.

Questions posées	Sujet pour discussion
-------------------------	-----------------------

⁷ Demailly et al. (2017)

3. Dossiers Produits – Substances (National)

3.1 Essai clinique Pessar'One

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	Promoteur et investigateur de l'essai : CHU de Toulouse
Liens d'intérêt	Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié.

Présentation de la problématique

Contexte :

Essai clinique chez la femme enceinte : Evaluation du Pessaire dans la prévention de la prématurité pour les grossesses gémellaires à col court.

Objectifs : 1) diminuer la morbi mortalité néonatale (critère composite) dans le groupe pessaire par rapport au groupe contrôle - 2) comparer les taux d'accouchement à 34 SA, prolongation de la grossesse en jours, coût-efficacité, tolérance du dispositif médical (DM).

Schéma d'étude : Etude prospective nationale multicentrique (18 centres) randomisée. Randomisation stratifiée sur âge gestationnel à l'inclusion. Inclusion des grossesses gémellaires biamniotiques (exclusion des grossesses monoamniotiques) à col court, entre 16 et 24 SA. 162 patientes dans chaque bras d'inclusion sont attendues.

Les résultats du rapport annuel de sécurité N°3 couvrant la période novembre 2016 à novembre 2017 et des échanges ultérieurs avec l'investigateur sur les données de décès ont été présentés.

Résultats principaux :

- 410 EVIG déclarés depuis novembre 2014, dont 248 sur la dernière période (novembre 2016 à novembre 2017)
- 49,4 % des patientes ont présenté au moins un EVIG (les concernant elle ou leurs bébés) sur la période totale
- 3 EVIG sur 248 ont été considérés comme possiblement reliés au DM expérimental: leucorrhée (attendu selon la notice d'instruction du pessaire), cystite aigue gravidique (inattendu), chorioamniotite (inattendu) ayant conduit à une IMG
- Depuis le début de l'étude jusqu'en février 2018 : 25 décès dans le bras Pessaire (dont 2 liés à l'IMG induite par la chorioamniotite) survenus entre 21 SA et 25+1 SA et 19 décès dans le bras contrôle survenus entre 19+3 SA et 27+5 SA

Avis du groupe de travail (GT)

Les données ne sont pas consolidées (périodes différentes considérées en fonction des données, les bases promoteur et CRF n'ont pas encore été rapprochées, manque de fiabilité du suivi des événements indésirables au vu des échanges avec l'investigateur), ne permettant pas de conclure avec certitude sur la sécurité de l'essai. Plusieurs échanges avec l'investigateur ont été nécessaires afin de s'assurer de l'adéquation des données. Un comité de surveillance indépendant (CSI) a été nommé lors de la 2^{ème} année de l'étude suite à une demande de l'ANSM liée notamment à la non déclaration la première année de certains événements indésirables. Ce comité, qui s'est réuni au premier trimestre 2018, indique que:

- « Les évènements entraînant les décès des enfants concernent des âges gestationnels de très grande prématurité et ne sont pas de caractère inattendu ni de nature à incriminer une responsabilité directe du dispositif de l'étude »
- Une vigilance particulière est nécessaire pour documenter les infections et notamment les chorioamniotites
- Il n'y a pas d'élément remettant en cause la poursuite de l'essai

Les membres du GT considèrent que les données de vigilance ne sont pas suffisamment consolidées et que compte tenu des signaux importants relatifs à la gestion des événements indésirables de cet essai, une inspection de vigilance de cet essai devrait être diligentée.

Questions posées	Sujet pour discussion
-------------------------	-----------------------

4. Dossiers Produits – Substances (Europe)

4.1 Cas marquant PROGRAF® et génériques (tacrolimus)

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	ASTELLAS PHARMA, SANDOZ, EG LABO
Liens d'intérêt	Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié

Présentation de la problématique

Le tacrolimus est un médicament immunosuppresseur inhibant notamment la formation des lymphocytes cytotoxiques qui sont principalement responsables du rejet du greffon. Il est indiqué dans la prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques et dans le traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs. Le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) mentionne qu'étant donné la nécessité d'un traitement, son usage au cours de la grossesse peut être envisagé s'il n'existe pas d'alternative plus sûre et si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus. De plus, les données de sécurité précliniques révèlent une toxicité embryofœtale (diminution de la viabilité, de la croissance et du poids de naissance de la progéniture) chez l'animal à des doses maternotoxiques.

Suite à un cas marquant de neuroblastome de la surrenale gauche, avec amplification du gène MYCN, découvert chez un nouveau-né de 1 mois ayant été exposé *in utero* à PROGRAF®, une analyse de l'ensemble des données disponibles a été confiée à un expert du groupe de travail (GT). La question posée dans le cadre du présent GT est de savoir si l'immunosuppression maternelle a pu entraîner une amplification de l'expression du gène MYCN et donc quelle est l'imputabilité potentielle du tacrolimus dans la survenue de la tumeur ?

Les sources de données suivantes ont été consultées et analysées : le RCP, le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), la Base de pharmacovigilance spécifique à la grossesse (TERRAPEL), Base nationale de pharmacovigilance (BNPV), les données de la littérature, The european League against rheumatism (EULAR), Mother risk.

Au total, les données sont nombreuses et semblent rassurantes sur la tératogénicité du tacrolimus. L'hypothèse de l'immunosuppression induite par le tacrolimus qui aurait favorisé l'amplification du gène MYCN n'est pas soutenue par une étude sur ce gène dans les cancers pancréatiques. En effet, il est montré qu'il existe une inhibition de l'activation du gène MYCN par inhibition du signal Ca²⁺/calcineurine. Or le tacrolimus est un inhibiteur de la calcineurine. Il est à noter que le neuroblastome est la tumeur maligne du nourrisson la plus fréquente : 50% des enfants touchés ont moins de 2 ans.

Avis du groupe de travail (GT)

A l'unanimité, les membres du GT s'accordent sur le fait que les données sur le tacrolimus pendant la grossesse ne comportent pas d'éléments pouvant expliquer ce tableau. Au contraire, le mécanisme d'action du tacrolimus ne va pas dans le sens d'une amplification du gène MYCN en rapport avec le neuroblastome.

4. Dossiers Produits – Substances (Europe)

4.2 Publication Lamotrigine et Allaitement

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE, ARROW BIOGARAN, EG LABO, MYLAN, SANDOZ, TEVA
Liens d'intérêt	Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié

Présentation de la problématique

A été présentée en séance, la publication d'un case report⁸ concernant nouveau-né allaité par une mère traitée par aripiprazole, sertraline et lamotrigine, ayant présenté, à 12 jours de vie, une Coagulation Intravasculaire Disséminée (CIVD). L'article décrit que l'enfant a dormi 8 à 12 heures consécutives trois jours avant l'hospitalisation et a présenté une perte de poids de 30% par rapport au poids de naissance. Il a été admis en soins intensifs pour choc hypovolémique ainsi qu'apparition d'une gangrène du membre inférieur droit nécessitant l'amputation des 5 orteils et le débridement chirurgical des métatarses. Cette nécrose est consécutive à la CIVD apparue après une déshydratation sévère. Les auteurs concluent que l'association des 3 psychotropes a potentialisé l'effet sédatif, ce qui a conduit à une alimentation insuffisante de l'enfant entraînant une déshydratation hypernatrémique qui s'est compliquée d'une CIVD.

⁸ Morin C, Chevalier I. 2017. Severe Hypermotremic Dehydration and Lower Limb Gangrene in an Infant Exposed to Lamotrigine, Aripiprazole, and Sertraline in Breast Milk. *Breastfeed Med.*, 12(6):377-380

La CIVD est un effet indésirable, de fréquence très rare, décrit chez les patients traités par lamotrigine (RCP) ; et la lamotrigine passant fortement dans le lait maternel, il a été évoqué une étude descriptive (Abstract de congrès⁹) ayant suivi 136 patientes sous lamotrigine, dont 88 ayant initié un allaitement sous lamotrigine. A la date du suivi, cette étude ne rapporte pas de cas de rash ou d'autres effets indésirables graves. Néanmoins, des effets indésirables possiblement causés par l'exposition à la lamotrigine sont rapportés chez 15 (17 %) des enfants allaités : sédation / prise de poids anormale (n = 7) ; perturbation des enzymes hépatiques (n = 4) ; pleur / irritabilité (n = 2) et thrombocytose asymptomatique (n = 1).

Avis du groupe de travail (GT)

Il s'agit d'un cas de CIVD chez un nouveau-né de 12 jours faisant suite à une déshydratation sévère suite à une dénutrition. L'alimentation insuffisante de l'enfant est la conséquence de l'effet sédatif lié aux 3 psychotropes (lamotrigine, aripiprazole et sertraline) pris par la mère.

A l'unanimité, les membres du GT sont en accord avec la conclusion des auteurs, à savoir que l'association des 3 psychotropes a potentialisé l'effet sédatif, qui a conduit à une alimentation insuffisante de l'enfant entraînant une déshydratation hypernatrémique qui s'est compliquée d'une CIVD. Les membres du GT ne sont donc pas en faveur de l'ajout de cet effet (CIVD) dans l'information produit, puisque n'étant pas un effet direct de l'une des substances (lamotrigine, aripiprazole et sertraline).

En outre, s'agissant de la lamotrigine, les membres du GT proposent de retirer la phrase « Parmi un groupe restreint de nourrissons exposés à la lamotrigine via l'allaitement, aucun effet indésirable n'a été observé. » figurant dans la rubrique 4.6 « Grossesse et allaitement » du RCP des spécialités à base de lamotrigine. En effet, au vu des cas d'effets indésirables qui ont été rapportés chez des nouveau-nés allaités et du passage important de la lamotrigine dans le lait maternel, cette phrase apparaît inexacte et faussement rassurante.

⁹ Boidin C., Atzenhoffer M., Cottin J., Paret N., Vial T., Gouraud A. 2017. Lactation on lamotrigine therapy: Descriptive study on 136 follow-ups. *Reproductive Toxicology*, 72; 203–221.