

Numéro unique de document : GT192018043  
Date document : 04/12/2018  
Direction de la Surveillance  
Personne responsable de l'instance : Dr P. Maison

## Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et allaitement GT19201804

Séance du 01 octobre 2018 de 10h30 à 17h00

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"/>	
Judith COTTIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bérénice DORAY	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Elisabeth ELEFANT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie GAUTIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> (aprem)	<input type="checkbox"/>	
Sophie GIL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne-Pierre JONVILLE BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Isabelle LACROIX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Guy MAZUÉ	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)</b>				
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"/>	
Dominique MASSET	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Myriam BOUSLAMA	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>	
<b>DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)</b>				
Lucie SAGOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mathilde CASTOLDI	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Aude LE-MONNIER	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sylvie BENCHETRIT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>EXPERTS EXTERNES</b>				
M. LAPILLONE		<input checked="" type="checkbox"/> (tél)	<input type="checkbox"/>	
Florence GRESSIER	CHU de Bicêtre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

## Programme de séance

	<b>Sujets abordés</b>	<b>Action</b> (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 <i>et</i> allaitement N°GT19201803	Adoption
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	Antidépresseurs – troubles neuro-développementaux – revue systématique (hors TSA et TDAH)	Discussion
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
3.1	Sulfaméthoxazole-triméthoprim (BACTRIM®)	Adoption
3.2	Hydroxychloroquine (PLAQUENIL®)	Adoption
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>	
4.1	Paracétamol et fermeture du canal artériel	Discussion
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>	

## 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°GT19201803

Les membres qui ont participé à la réunion du 31 juin 2018, étaient absents lors de l'adoption en séance. Par conséquent, l'adoption a été procédée par écrit avec aucune remarque formulée par les 4 membres concernés.

## 2. Dossiers Thématiques

### 2.1 Antidépresseurs – troubles neuro-développementaux (hors TSA et TDAH)

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 :

La plupart des études observationnelles estiment l'incidence de la dépression gravidique à 15% (Yonkers *et al.*, 2009). Sans traitement, ces femmes présentent un risque accru de mauvais suivi obstétrical et de multiples complications : risque suicidaire, diabète gestationnel, hypertension artérielle et pré-éclampsie, ainsi que des complications post-natales (Gentile, 2015). Chez le nouveau-né, une augmentation du risque de naissance prématurée et des retards de croissance avec faible poids de naissance, ainsi que des troubles neuro-développementaux à plus long terme ont été décrits (Gentile, 2015). La dépression gravidique est le principal facteur de risque de dépression du post-partum (Leigh and Milgrom, 2008). Celle-ci peut entraîner des difficultés dans le lien mère-enfant (Dubber *et al.*, 2015), ainsi que des troubles du comportement (Biederman *et al.*, 2001).

Ainsi, le traitement d'un épisode dépressif caractérisé en per-partum s'avère être nécessaire, tant pour la mère que pour l'enfant. La psychothérapie est primordiale. Les antidépresseurs (AD) sont le traitement de première intention pour les épisodes dépressifs caractérisés d'intensité sévère en population générale (APA, 2010 ; NICE, 2009).

La prise d'AD pendant la grossesse pourrait avoir des effets à long terme sur le cerveau et le neurodéveloppement.

Une revue systématique des études publiées jusqu'en août 2018 explorant l'association entre l'exposition fœtale aux AD et les troubles neuro-développementaux, indépendamment des troubles du spectre autistique (TSA) et du trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (déjà expertisés précédemment) a été réalisée et présentée lors du GT.

#### Résultats principaux :

Trente-sept études et 12 revues de la littérature ont été trouvées (Hanley et Oberlander, 2012 ; 2014 ; Millard *et al.*, 2017 ; Rotem-Kohavi et Oberlander, 2017 ; Gemmel *et al.*, 2018 ; Grove *et al.*, 2018 ; Suri *et al.*, 2014 ; Previti *et al.*, 2014 ; El Marroun *et al.*, 2014 ; Gentile et Galbally, 2011 ; Oberlander *et al.*, 2009 ; Prady *et al.*, 2018) ont été incluses.

Développement cognitif : 18 études ont été analysées. Aucune association statistiquement significative n'a été observée chez les enfants de 1 à 3 ans par rapport aux contrôles (Batton *et al.*, 2013 ; Galbally *et al.*, 2011 ; Nulman et Koren, 1997; Nulman *et al.*, 1997; 2002; Austin *et al.*, 2013 ; Santucci *et al.*, 2014) et aux exposés à la dépression non traitée (Casper et coll., 2003 ; 2011 ; Santucci *et al.*, 2014). La durée de l'exposition aux AD ne serait pas associée à l'IDM (Casper *et al.*, 2011). Concernant l'âge préscolaire, plusieurs études n'ont pas montré de différence entre les enfants exposés aux AD pendant la grossesse et les contrôles avec le test de Mc Carthy et au WPPSI.

Langage : 8 études ont été analysées. Chez des bébés de 6 à 10 mois, des altérations de développement du langage ont été rapportées en lien avec l'exposition in utero aux AD et la dépression : les AD seraient associés à une accélération du développement du langage et la dépression prénatale non traitée à un ralentissement (Weikum *et al.*, 2012). Le développement du langage a été évalué chez des enfants de 16 à 86 mois par le test de Reynell et n'a pas été montré de différence entre les enfants exposés aux AD et les contrôles (Nulman *et al.*, 1997). Par ailleurs il a été rapporté, chez des enfants de 15 à 71 mois, une corrélation négative entre le développement du langage et le nombre d'épisodes dépressifs caractérisés après l'accouchement (Nulman *et al.*, 2002).

Développement psycho-moteur : 21 études ont été analysées. Les bébés exposés aux AD en prénatal ne présentent pas un risque majoré de troubles du développement au Bayley PDI à 2 mois par rapport aux contrôles non exposés (Reebye *et al.*, 2002 ; Oberlander *et al.*, 2004), à 3-6 mois (Weikum *et al.*, 2013b) et 8 mois (Oberlander *et al.*, 2004). Entre 1 et 3 ans, plusieurs études n'ont également pas montré d'association (Nulman *et al.*, 2002 ; Austin *et al.*, 2013 ; Galbally *et al.*, 2011 ; Galbally *et al.*, 2015 ; Batton *et al.*, 2013 ; Johnson *et al.*, 2012 (INFANIB ; en comparaison avec

une exposition à la dépression sans traitement)). Dans leur meta-analyse (Grove *et al.*, 2018) ont montré une association significative entre l'exposition aux AD pendant la grossesse et un moindre développement moteur (effet = 0.22; 95% IC= 0.07-0.37) avec une hétérogénéité modérée entre les études ( $I^2 = 56.6\%$ ). Ils ont souligné cependant les différences méthodologiques des études.

**Développement émotionnel** : 18 études ont été analysées. Plusieurs auteurs n'ont pas retrouvé de différence dans le tempérament : Nulman *et al.* (2002) à 15-71 mois, Morison *et al.* (2001) à 2-3 ans entre les exposés aux AD in utero et les contrôles. Au niveau des interactions précoces, Reebye *et al.* (2002) à 3 mois et Morison *et al.* (2001) à 2-3 mois n'ont pas retrouvé d'association. Cependant, en analysant des vidéos, Weikum *et al.* (2013b) montraient davantage de comportement maternel perturbateur dans les interactions à 3-6 mois. Les enfants exposés aux ISRS seraient moins aptes à s'occuper d'eux-mêmes, suggérant des difficultés dans l'autorégulation (Pedersen *et al.*, 2010). Au niveau du comportement émotionnel évalué par le Bayley (BRS), il a été rapporté des scores plus faibles chez les exposés au AD (Casper *et al.*, 2003 ; Hanley *et al.*, 2013).

### **Conclusion :**

Il n'existe à ce jour aucune conclusion évidente quant aux conséquences de l'exposition prénatale aux AD sur le développement moteur et cognitif de l'enfant. Méthodologiquement, les caractéristiques de l'enfant, son environnement pré et postnatal, et les interactions entre les deux sont difficiles à prendre en compte dans une même étude.

### **Discussion :**

Cette revue de la littérature présente plusieurs limites : le nombre d'études disponibles, leurs résultats inconsistants, et le potentiel biais de publication (certaines études n'ont peut-être pas été publiées du fait de résultats négatifs). De plus, les méthodes d'évaluation du neuro-développement diffèrent selon les études (échelles utilisées, âge de l'enfant au moment de l'évaluation).

D'autres biais doivent être mentionnés concernant les études publiées. Les effectifs sont le plus souvent relativement faibles. Les études se limitent le plus souvent à la prescription d'AD pendant la grossesse, sans distinguer le trimestre d'exposition, ni la durée de l'exposition, ni la posologie. Les différentes molécules sont rarement analysées individuellement. L'indication de la prise d'AD est rarement prise en compte. La prise d'AD pendant la grossesse est le plus souvent appréhendée par déclaration maternelle, ou des registres de prescription entraînant de possibles biais. L'efficacité des AD est également rarement analysée dans les études. La persistance de symptômes dépressifs joue probablement un rôle majeur dans le développement de l'enfant. Le groupe exposé in utero aux AD est le plus souvent comparé à des contrôles non exposés à la dépression, or il existe des effets directs de la dépression maternelle prénatale sur l'enfant in utero. Enfin, les facteurs possiblement confondants en période périnatale sont rarement pris en compte (alcool, tabac, autres drogues, co-prescriptions, statut social).

Les résultats de cette revue systématique ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque global des antidépresseurs au cours de la grossesse. Il est rappelé qu'aucune prescription pendant la grossesse n'est anodine. Chaque prescription doit donner lieu à une balance bénéfice-risque individuelle. Une patiente enceinte ne doit dans aucun cas prendre, arrêter ou modifier un traitement sans l'avis d'un professionnel de santé.

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

#### 3.1 Sulfaméthoxazole-Triméthoprim (BACTRIM®)

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

#### Présentation de la problématique

##### Contexte :

Une étude québécoise<sup>1</sup> parue début 2018 a mis en évidence un risque d'avortement spontané lié à une exposition au cours du premier trimestre de grossesse à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim (SMX-TMP). La tératogénicité de cette association a été évoquée dans d'autres études récentes, ainsi qu'un risque de fausses-couches. Il a été demandé aux laboratoires titulaires de spécialités à base de SMZ-TMP de fournir une revue complète des données de sécurité et des données de la littérature scientifique concernant les risques liés à l'exposition pendant la grossesse. Une méta-analyse a également été effectuée par l'ANSM sur ces risques.

##### Résultats :

Les ouvrages de référence en matière de risques liés à l'exposition in utero (Briggs, Vial-Jonville-Béra, CRAT) évoquent tous, au minimum, la possibilité d'un effet tératogène, et notamment de malformations cardiaques ou d'anomalies de fermeture du tube neural.

##### 1) Analyse fournie par les laboratoires

##### Malformations congénitales :

- Données de pharmacovigilance : les anomalies congénitales retrouvées sont principalement des anomalies musculo-squelettiques, des anomalies cardiaques et des anomalies du système nerveux.
- Données de la littérature : 24 études pertinentes ont été identifiées par les 2 laboratoires. La majorité des études publiées sur l'association entre une exposition au SMZ-TMP et le risque malformatif est limitée par un manque d'ajustement sur des facteurs confondants importants, par de petits effectifs, de possibles biais de mémorisation, de sélection et d'indication qui ne peuvent être totalement exclus. Bien que les études récentes tendent à minimiser ces risques de biais, les résultats des études demeurent discordants.

##### Avortements spontanés et morts fœtales in utero :

- Données de pharmacovigilance : Parmi les 40 cas de fausses-couches spontanées (FCS) enregistrés par Roche, 6 cas, dont 2 médicalement confirmés, restent suspectés d'être liés au médicament. Quatre cas d'avortements spontanés ont été enregistrés par Teva. Pour 3 de ces cas, l'exposition a eu lieu au premier trimestre. Le lien de causalité n'a pu être établi pour ces 3 cas.
- Données de la littérature : 9 publications ont été analysées par les 2 laboratoires. Roche a estimé que sur la base de 2 publications récentes et robustes (Andersen *et al.* 2013 ; Muanda *et al.* 2018) une association entre l'exposition maternelle à SMZ/TMP et un risque d'avortement spontané augmenté de 2 à 3,5 fois ne peut être exclu. Le laboratoire propose de mettre à jour l'information contenue dans le RCP afin de refléter ces résultats. Teva n'a pas conclu de manière spécifique sur le risque d'avortement spontané mais conclut de manière générale que le rapport bénéfice/risque reste positif et que l'information de leur produit ne nécessite pas de modification.

##### Prématurité, faible poids de naissance, retard de croissance :

- Données de pharmacovigilance : les données fournies par les 2 laboratoires n'ont pas mis en évidence de signal sur le risque de prématurité, faible poids de naissance, ou retard de croissance
- Données de la littérature : sur la base des 12 articles identifiés, les laboratoires concluent que l'association entre une exposition au SMZ-TMP et le retard de croissance, le faible poids de naissance ou la prématurité ne peut être confirmée

##### 2) Méta-analyse

Les données de la littérature étant discordantes, l'ANSM a réalisé des méta-analyses à partir de la revue de la littérature effectuée par les laboratoires Roche et Teva.

<sup>1</sup> Muanda, F. T., Sheehy, O., and Bérard, A. (2018): Use of trimethoprim-sulfamethoxazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion: a nested case control study. Br J Clin Pharmacol, doi: [10.1111/bcp.13542](https://doi.org/10.1111/bcp.13542)

On retrouve un risque augmenté d'anomalies de fermeture du tube neural (ORc = 2.97 ; IC95%= 1.64-5.37 ; I<sup>2</sup>= 0% ; n = 3 études), de fentes orales (ORc =2.12 ; IC95%= 1.04-4.32; I<sup>2</sup>= 55% ; n = 5 études), de pieds bots (ORc = 1.97 ; IC95%= 1.20-3.23 ; I<sup>2</sup>= 0% ; n = 2 études) pour une exposition au SMZ-TMP au moins au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Le risque global de malformations congénitales majeures n'est pas augmenté (OR=0.99 ; IC95%=0.40-2.47 ; I<sup>2</sup>= 78%). Les risques de malformations cardiaques (ORc =1.36 ; IC95%= 0.77-2.40 ; I<sup>2</sup>= 71%), d'hypospadias (ORc= 1.16 ; IC95%= 0.76-1.76 ; I<sup>2</sup>= 0%), d'anomalie de l'appareil urinaire (OR= 1.43 ; IC95%= 0.98-2.08 ; I<sup>2</sup>= 0%), et d'anomalies des membres (ORc= 1.54 ; IC95%= 0.57-4.13 ; I<sup>2</sup>= 0%) ne sont pas augmentés suite à une exposition en début de grossesse au SMZ-TMP. Deux études retrouvent un risque augmenté pour certains types de malformations pour une exposition au trimestre précédent la grossesse.

Le risque de fausses-couches spontanées est doublé suite à une exposition au SMZ-TMP (ORc= 2.27 ; IC97%=1.76-3.05 ; I<sup>2</sup>= 21% ; n = 4 études). Le risque de mort fœtale *in utero* n'est pas augmenté (ORc=0.39 ; IC95%=0.02-7.22 ; I<sup>2</sup>=83%) ; n = 2 études).

Les méta-analyses n'ont pas mis en évidence de risque augmenté de prématurité (ORc=1.02 ; IC95%= 0.72-1.43 ; I<sup>2</sup>=61 %) ou de faible poids de naissance (ORc=1.12 ; IC95% =0.83-1.51). Deux études ont évalué le risque de retard de croissance et retrouvent un risque augmenté (ORc= 1.54 ; IC95%=1.13-2.12 ; I<sup>2</sup>=0%).

### **Conclusion :**

Ces méta-analyses sont sujettes à différents biais et limites, discutés en séance. Toutefois, les résultats de ces méta-analyses sur l'exposition *in utero* au SMZ-TMP sont en faveur d'un risque augmenté d'anomalies du tube neural, de fentes oro-faciales et de pieds bots. Une augmentation des avortements spontanés a également été constatée, de même qu'un risque de retard de croissance. Ces effets délétères sur les issues de grossesse pourraient être dus à l'action antagoniste des folates du triméthoprime, justifiant la préconisation d'une supplémentation en acide folique en cas d'exposition d'une femme enceinte, sans qu'à ce jour, l'efficacité de celle-ci n'ait été évaluée.

### **Questions posées**

#### **Avis relatif aux questions posées**

**Les données disponibles vous semblent-elles suffisantes pour mentionner le risque d'avortement spontané dans les RCP des spécialités à base de SMZ-TMP ?**

*Avis majoritaires* : oui à l'unanimité, en précisant que le risque lié à l'indication du médicament ne peut être exclu

*Avis minoritaires*

**Les données disponibles vous semblent-elles suffisantes pour mentionner le risque de retard de croissance intra-utérin dans les RCP des spécialités à base de SMZ-TMP ?**

*Avis majoritaires* : non à l'unanimité (5 votants)

*Avis minoritaires*

**Concernant le risque malformatif, déjà évoqué dans le RCP, une modification du libellé vous apparaît-elle nécessaire afin de préciser la nature du risque malformatif ?**

*Avis majoritaires* : oui à l'unanimité (5 votants)

*Avis minoritaires*

**Si oui à la question précédente, quels risques sont à mentionner (Malformations cardiaques, fermeture tube neural, fentes orales, pied bot) ?**

*Avis majoritaires* : Malformations cardiaques, fermeture tube neural, fentes orales à mentionner, à l'unanimité (5 votants)

*Avis minoritaires*

**Le risque d'une exposition au cours du trimestre précédent la grossesse doit-il être mentionné dans le RCP ?**

*Avis majoritaires* : non à l'unanimité. (5 votants)

*Avis minoritaires*

**Le niveau de recommandation pour une exposition au 1<sup>er</sup> trimestre (« ne doit pas être utilisé par mesure de précaution ») doit-il être modifié ?**

*Avis majoritaires* : oui à l'unanimité. (5 votants)

*Avis minoritaires*

**Le niveau de recommandation pour une exposition aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres (« l'utilisation peut être envisagée si besoin. Néanmoins, durant le dernier trimestre de grossesse, [SMZ-TMP] doit être évité autant que possible») doit-il être modifié ?**

*Avis majoritaires* : non à l'unanimité. (5 votants)

*Avis minoritaires*

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

#### 3.2 Hydroxychloroquine (PLAQUENIL®)

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	SANOFI
Liens d'intérêt	Mme POROKHOV Béatrice n'a pas participé à la présentation, ni aux délibérations relatives à ce dossier en raison de l'existence d'un risque de conflit d'intérêt.

#### Présentation de la problématique

##### Contexte :

En 2015-2016, les autorités japonaises ont identifié le potentiel génotoxique de la primaquine. A partir de cette information et sur l'hypothèse d'un effet de classe pour les aminoquinoléines, Sanofi a effectué une revue de la littérature et de sa base de pharmacovigilance et a déposé une demande de modification de l'information de sa spécialité contenant de l'hydroxychloroquine, PLAQUENIL®.

##### Indications de la spécialité PLAQUENIL

- **En rhumatologie:** Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde.
- **En dermatologie:** Lupus érythémateux discoïde ; Lupus érythémateux subaigu ; Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques ; Prévention des lucites.

##### Données non clinique – Reprotoxicité (rubrique 5.3 du RCP)

- **Prise en compte des données disponibles avec la chloroquine en raison de données limitées avec l'hydroxychloroquine**
  - Similarité structurale (4-aminoquinoline compounds)
- **Données évaluées préalablement pour la chloroquine (Nivaquine®)**
  - Génotoxique
  - DART – études issues de la littérature, non conformes aux BPL, obtenues chez le rat
    - Effet fœto-létal et tératogène (malformations oculaires)
    - Diminution de la fertilité avec modifications paramètres spermatiques (morphologie, viabilité), diminution de la testostérone, et du poids des testicules / épидидymes / prostate / vésicules séminales

##### Données cliniques (rubrique 4.6 du RCP)

Le laboratoire souhaite notamment préciser les éléments suivants en rubrique 4.6 du RCP :

*Pour l'hydroxychloroquine, lors d'un traitement à moyen ou long cours avec de fortes doses pour traiter les maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux discoïde, subaigu et systémique) : les études observationnelles, ainsi qu'une méta-analyse incluant des études prospectives avec une large exposition (800 grossesses exposées dont la moitié lors d'études prospectives) en traitement au long cours n'ont pas montré une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales ou de conséquences néfastes sur la grossesse.*

Les données de la littérature fournies sont :

- Une méta-analyse (Kaplan *et al.*, 2015)
- 3 études de cohortes rétrospectives (Leroux *et al.*, 2015 ; Mekinian *et al.*, 2015 ; Sciascia *et al.*, 2016)
- Une étude de cohorte (Viktil *et al.*, 2012)
- Une étude cas-témoin (Klinger G, *et al.* 2001)
- 3 études de série de cas (Parke *et al.*, 1996, Koh JH *et al.*, 2015 ; Buchanan *et al.*, 1995)

La méta-analyse de Kaplan *et al.*, 2015 répertorient un total de 698 grossesses collectées de façon prospectives ou rétrospectives. Par ailleurs, toutes ne correspondent pas à une exposition au premier trimestre confirmée. Les résultats de l'article et le nombre de grossesses exposées au premier trimestre décrit dans chacun des articles composant la méta-analyse de Kaplan *et al.* 2015 sont précisés dans le tableau ci-dessous.

Publications	Articles inclus dans la méta-analyse / Nb de G exposées au 1 <sup>er</sup> trimestre (prospectives)	Critères étudiés	Groupe exposé HCQ	à	Groupe contrôle	RR / OR
Kaplan <i>et al</i> , 2015	194 - 95 118 49 - 30 7	Major congenital malformation	26/698		32/1026	1,13 (0,59-2,17)
		<i>craniofacial malformation</i>	1/476		4/743	0,62 (0,13 - 3,03)
		<i>cardiovascular malformation</i>	6/476		9/743	1,06 (0,29 - 3,86)
		<i>genitourinary malformation</i>	7/476		5/743	1,38 (0,42-4,53)
		<i>nervous system malformation</i>	2/359		2/684	1,81 (0,31 - 10,52)
		Spontaneous abortion	41/373		41/717	1,85 (1,10 - 3,13)
		Stillbirth	13/571		29/916	0,69 (0,35-1,34)
		Low birth weight	24/110		47/189	0,69 (0,21-2,27)
		Prematurity	124/515		136/828	1,75 (0,95-3,24)
		Levy <i>et al.</i> , 1991 <sup>2</sup>	7	Termination	4/8	
Spontaneous abortion	1/4				3/17	
normal full term	3/4				11/17	
Stillbirth	0/4				3/17	
Evidence of visual or hearing loss	0/3				0/11	
Anomalie congénitale	0				0	

Tableau 1 : Nombre de grossesses confirmées exposées au premier trimestre par hydroxychloroquine (en rouge celles collectées de façon prospective) décrite dans l'article de Kaplan *et al.*, 2015 et dans l'article de Levy *et al.* 1991 ainsi que les résultats décrits dans ces articles.

En conclusion, à partir des données fournies par le laboratoire, les grossesses exposées au 1<sup>er</sup> trimestre, colligées prospectivement et pour lesquelles le statut malformatif du fœtus / nouveau-né est connu sont à un nombre inférieur de 300 grossesses.

Concernant les cas de malformation décrit dans ces articles, ils sont au nombre de 25 :

Articles	Nombre de malformations dans le groupe HCQ	Malformations
Costedoat-Chalumeau <i>et al.</i> , 2003	3	hypospadias ; cranioleptosis ; transposition of the great arteries with interventricular communication and pulmonary stenosis
Diav-Citrin <i>et al.</i> , 2013	5	Spina bifida ; developmental dysplasia of hip (2) ; ventricular septal defect ; Congenital hypothyroidism
Frassi <i>et al.</i> , 2004	2	cardiac complex malformation (associated to deletion of short arm chrs 6) ; patent foramen ovale
Clowse <i>et al.</i> , 2006	1	cleft lip and palate
Cooper <i>et al.</i> , 2014	13	Ventricular septal (2) ; Pulmonary stenosis ; Complete heart block ; Congenital hydrocephalus ; club feet ; Pyloric stenosis ; Hypospadias (4) ; Meatal stenosis ; Ambiguous genitalia
Klinger G. <i>et al.</i> 2001	1	Patent ductus arteriosus, atrial septal defect

Les deux principaux sous-groupes décrits sont le sous-groupe Cardiaque et le sous-groupe Genital

Dans les données issues de la base de pharmacovigilance du laboratoire, les principales classes d'organe (SOC) des cas d'anomalies congénitales rapportés prospectivement et rétrospectivement sont : SOC « Musculoskeletal and connective tissue disorders », « cardiac disorders » et « gastrointestinal disorders ». Les malformations les plus fréquemment rapportées dans la base de données du laboratoire sont « atrial or ventricula septal defect » and « cleft

<sup>2</sup> Lors de l'étude des données fournies : 1 article trouvé Levy *et al.*, 1991, cohorte prospective canadienne

lip and/or palate ». Des demandes d'informations complémentaires ont été formulées au laboratoire concernant les données issues de sa base de pharmacovigilance.

**Comparaison des RCP dans d'autres pays européens :**

Pays	Libellé du RCP
Canada	<p>daté du 29 janvier 2018 :</p> <p>« <u>Rubrique 4.6</u> Grossesse L'hydroxychloroquine franchit la barrière placentaire. Les données concernant l'utilisation de PLAQUENIL durant la grossesse sont limitées. On devrait éviter d'utiliser PLAQUENIL durant la grossesse. Il convient de noter que les amino-4 quinoléines à doses thérapeutiques ont été associées à des lésions du système nerveux central, en particulier d'ototoxicité (toxicité auditive et vestibulaire, surdité congénitale), d'hémorragies rétinienne et d'anomalie de la pigmentation rétinienne chez le fœtus. On a constaté des décès embryonnaires et des malformations oculaires chez la progéniture suivant l'administration de fortes doses de chloroquine à des rates gravides (voir la section TOXICOLOGIE, Toxicité liée à la reproduction et au développement). »</p>
Belgique	<p>daté du 15 février 2018</p> <p>« <u>Rubrique : 4.3</u> <u>Contre-indications</u> - L'usage de Plaquenil pendant la grossesse doit être évité. <u>Rubrique 4.6</u> Grossesse Il convient d'éviter d'utiliser l'hydroxychloroquine pendant la grossesse, sauf si le médecin estime que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques potentiels. L'hydroxychloroquine franchit la barrière placentaire. Il y a peu de données sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine durant la grossesse. Il convient de souligner que l'usage des 4-aminoquinoléines à doses thérapeutiques a été associé à des lésions du système nerveux central, notamment des phénomènes d'ototoxicité (toxicité auditive et vestibulaire, surdité congénitale), ainsi qu'à des hémorragies rétinienne et des anomalies de la pigmentation rétinienne. »</p>
Roumanie	<p>daté d'avril 2016 :</p> <p>« <u>Rubrique : 4.3</u> <u>Contre-indications</u> - Grossesse et allaitement <u>Rubrique 4.6</u> Grossesse L'hydroxychloroquine traverse la barrière fœtoplacentaire. Les données sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine pendant la grossesse sont limitées. Il convient de noter que les 4-aminoquinoléines à des doses thérapeutiques étaient associées à des lésions du système nerveux central, notamment une ototoxicité (toxicité auditive et vestibulaire, surdité congénitale), des hémorragies rétinienne et des anomalies de la pigmentation rétinienne. Par conséquent, l'hydroxychloroquine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse. »</p>

**Questions posées**

**Avis relatif aux questions posées**

**Etes-vous d'accord qu'au vu des données présentées, le libellé présenté par le laboratoire comme rassurant ne peut être accepté ?**

Avis majoritaires : oui à l'unanimité (6 votants)

Avis minoritaires

**Au vu des libellés décrits dans les autres RCP de PLAQUENIL, êtes-vous d'accord pour revoir le niveau de recommandation et de se rapprocher des libellés décrits dans les autres pays ?**

Avis majoritaires : oui à l'unanimité (6 votants)

Avis minoritaires

#### 4. Dossiers Produits – Substances (Europe)

##### 4.1 Paracétamol et fermeture du canal artériel

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" 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 à deux récentes publications rapportant des cas de fermeture prématurée du canal artériel après une exposition in utero au paracétamol (Becquet *et al.* 2018<sup>3</sup>, Schierz *et al.* 2018<sup>4</sup>), un signal européen a été ouvert par la Belgique et la France en septembre 2018. Le Pr Lapillonne, auteur d'une de ces publications (Becquet *et al.* 2018), a été invité à présenter ces cas et discuter du lien de causalité possible.

Chez le prématuré, la persistance du canal artériel est une complication courante. Le traitement habituel repose sur l'administration d'indométacine ou d'ibuprofène, avec une efficacité de 60-70%. Le mécanisme d'action de ces substances passe par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique via les cyclo-oxygénases (Cox). Ils peuvent entraîner des effets indésirables, notamment des troubles digestifs et rénaux. Des études cliniques, de méthodologie variable, ont également montré que le paracétamol avait un taux de réussite dans la fermeture du canal artériel similaire à celui des AINS, avec des effets indésirables moindres.

Becquet *et al.* ont publié deux cas de fermeture prématurée du canal artériel chez des fœtus dont les mères avaient reçu du paracétamol pendant la grossesse. La relation de cause à effet a été évaluée par un système de graduation, développé par le centre de collaboration de l'OMS pour la surveillance internationale de médicaments. Le suivi régulier de ces deux cas pour un autre problème cardiaque (n'ayant pas de conséquence sur la fermeture du canal artériel) a permis de déterminer une chronologie précise entre l'effet et le traitement (Echographie normale, prise de paracétamol, échographie anormale). L'interrogatoire n'a pas permis de trouver d'autres facteurs de risque. Dans un des cas, la mère avait pris 1000 mg plusieurs jours de suite pour lombalgie, la question de l'effet-dose s'est donc posée.

A l'issue de ces observations, une revue de la littérature a été effectuée, afin d'avoir une revue exhaustive des cas de fermeture prématurée du canal artériel après exposition *in utero* au paracétamol (Allegaert *et al.* 2018<sup>5</sup>). Au total, 12 articles avec 25 cas décrits ont été recensés. En utilisant le même système de graduation pour évaluer la relation de cause à effet, on a :

- 1 cas peu probable
- 9 cas possibles,
- 11 cas probables
- 4 cas certains du fait d'une chronologie précise. La régression des signes à l'arrêt du traitement n'a pu être constatée pour les deux cas observés dans l'étude de Becquet *et al.* (puisqu'ayant conduit à une césarienne). En revanche, pour les deux autres cas de la littérature classés comme ayant une causalité certaine, une réouverture du canal artériel a été constatée après l'arrêt du traitement dans le cadre du suivi des grossesses.

Face à une large utilisation du paracétamol pendant la grossesse et la rareté de l'incidence des cas de fermeture anténatale du canal artériel, la relation de causalité n'est pas évidente. Plusieurs hypothèses peuvent être soulevées. Y'a-t-il des conditions favorisant la fermeture du canal artériel ?

- 1) La fermeture ou la striction du canal artériel pourrait être plus fréquente qu'on ne pense mais sous-diagnostiquée. En effet, la fermeture du canal est difficile à diagnostiquer sauf si le stade est suffisamment avancé pour avoir une traduction clinique telle qu'une défaillance cardiaque droite. Il n'y a pas par ailleurs de recherche systématique de sténose anténatale à l'échographie, ce qui rend difficile la mise en évidence d'une fermeture partielle du canal.
- 2) Plusieurs facteurs pourraient contribuer à ces observations : le statut de la mère (volume de distribution, susceptibilité interindividuelle, statut en acide arachidonique), l'influence des régimes alimentaires, l'effet dose, la répétition des prises. Concernant l'effet dose, il a été souligné que dans les cas rapportés les fortes doses sont rarement utilisées, puisque d'autres anti-douleurs de palier 2 (codéine / tramadol) sont utilisés en cas d'échec du paracétamol. Si le paracétamol a un rôle dans la synthèse des prostaglandines au niveau central, il peut également avoir une action au niveau périphérique au-delà de 4 g. En pédiatrie, la posologie habituelle pour fermer le canal artériel chez le prématuré est de 60 mg/kg/j pendant 3 jours, ce qui équivaut à 4 g/j. Ces observations pourraient donc être expliquées par un métabolisme particulier des acides arachidoniques de la mère et un effet dose. Il a été également évoqué la difficulté d'interroger les femmes enceintes de manière précise sur la prise de médicament pour exclure tout risque de confusion entre les médicaments.

En conclusion, la causalité entre la fermeture prématurée du canal artériel et la prise de paracétamol pendant la grossesse ne peut être écartée, mais du fait de la rareté des cas et d'une gravité peu importante, le paracétamol reste l'antalgique de premier choix et il paraît difficile de restreindre son utilisation pendant la grossesse. Une étude

<sup>3</sup> Becquet O, Bonnet D, Ville Y *et al.* Paracetamol/Acetaminophen During Pregnancy Induces Prenatal Ductus Arteriosus Closure. *Pediatrics*. 2018 ; 142 (1)

<sup>4</sup> Schierz IAM, Giuffrè M, Piro E *et al.* A Case of Cardiomyopathy Due to Premature Ductus Arteriosus Closure: The Flip Side of Paracetamol. 2018 ; 141 (2).

<sup>5</sup> Allegaert K, Mian P, Lapillonne A, van den Anker JN. Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction or closure: a case series analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2018, in press.

prospective avec échographie anténatale permettrait de conclure sur le lien entre l'exposition *in utero* au paracétamol et la fermeture prématurée du canal artériel.