

Numero unique de document : GT252015043
Date document : 14/10/2015
Direction de la Surveillance
Pôle : Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Personne responsable de l'instance : Dr P. Maison

Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement

GT25201504

Séance du 13 Octobre 2015 de 9h30 à 13h00

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
MEMBRES DE L'INSTANCE				
Delphine BEGHIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marianne BENOIT-TRUONG CANH	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nathalie BERNARD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sylvain BOUQUET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Patrick CARLIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bérénice DORAY	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie GAUTIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie GIL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Isabelle LACROIX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-Pierre MENARD	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Michel TOURNAIRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Paul VERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)				
Patrick MAISON	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Corinne FECHANT	Directeur Adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Florence CARDONA	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Arnaud BATZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Rym YODARENE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Isabelle ROBINE	Chargée de mission	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)				
Dominique MASSET	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Elodie SOLE	Evaluateur DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Carole GILLES	Evaluateur DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nathalie DUMARCET	Evaluateur DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Adoption	Non	Non
1.2	Adoption du CR du Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement <N° 25201502>		Adoption	Non	Non
2.	Dossiers thématiques				
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	Paracétamol				
3.2	Rétinoïdes (voie topique)				
3.3	Antidépresseurs ISRS (paroxétine, fluoxétine, sertraline, citalopram, escitalopram, fluvoxamine)				
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1	Mycophénolate		Discussion	Non	Non
5.	Tour de table				

PhVWP : Pharmacovigilance Working Party
 ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

1. Introduction

1.2 Adoption du compte rendu du Groupe de Travail (GT) Reproduction, Grossesse et Allaitement <N° 25201502>

Le compte rendu est adopté à l'unanimité sous réserve des modifications demandées par certains membres du groupe.

3. Dossiers Produits – Substances (Européen) :

3.1 Paracétamol

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	Sanofi, UPSA, Grunenthal, Bristol Myers Squibb, Actavis, Almus, AHCL Alter, Arrow, B Braun, Biogaran, Cristers, Sandoz, Teva, EG Labo, GNR, Isomed, Kabi, Macopharma, Mylan, Panpharma, Ratiopharm, Renaudin, RPG, Ranbaxy, Zentiva, Zydus
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

Présentation de la problématique

Dans le cadre de l'évaluation du PSUSA paracétamol IV pour lequel la France est rapporteur, les données précliniques et cliniques disponibles sur les points suivants ont été revues :

- 1) Perturbation endocrinienne
- 2) Asthme chez l'enfant
- 3) Troubles neuro-développementaux

Perturbation endocrinienne :

Données précliniques :

Les études in vitro, ex vivo et in vivo évaluées tentent d'expliquer le mécanisme de la survenue de cryptorchidies pouvant être décrites lors d'exposition in-utero au paracétamol (diminution de la testostérone, de l'INSL3, de certaines prostaglandines). En général, ces études comportaient certaines limites méthodologiques ne permettant pas d'accepter les conclusions telles que formulées par leurs auteurs (notamment Jegou 2015 ; Mazaud Guittot et al. 2013 ; Van Den Driesche et al. 2015 ; Kristensen et al. 2012; Kristensen et al. 2011). Les études in vivo sont limitées par le faible nombre d'animaux inclus dans chaque groupe, et donc par la puissance statistique de leurs résultats. Ainsi, il ne peut être exclu que les variations rapportées comme statistiquement significatives sur certains paramètres d'intérêt (concentration de testostérone, distance ano-génitale) soient plus attribuables à des variations biologiques qu'à un effet du traitement, les variations étant proches de celles admises physiologiquement.

A l'issue des discussions, il a été conclu qu'il serait nécessaire, avant d'aller plus loin sur l'interprétation de ces données précliniques, de pouvoir disposer d'une étude sur modèle validé permettant d'investiguer l'activité anti-androgénique du paracétamol (p.ex. le test de Hershberger, qui est un test de screening validé par l'OCDE).

Données cliniques :

Les études publiées depuis la précédente évaluation européenne ont été revues. Les limites déjà évoquées lors de la revue des données en 2010 et 2012 au niveau européen s'appliquent aux dernières études publiées : biais de mémorisation du fait du recueil des données par auto-questionnaires, manque de données sur les doses, la durée et la période d'exposition fœtale au paracétamol. Le critère d'évaluation (cryptorchidie) n'était pas suffisamment défini avec un manque de précision et de reproductibilité de la période d'évaluation de ce critère.

Par ailleurs l'experte a souligné une hétérogénéité des facteurs d'ajustement selon les études, et l'absence d'ajustement sur l'environnement (décrit comme un facteur important à prendre en compte dans le risque de survenue de cryptorchidie).

Les limites présentées ont été approuvées et il a été conclu que ces données cliniques ne permettaient pas de mettre en évidence, à ce jour, une relation entre paracétamol et cryptorchidie.

Asthme :

Données précliniques :

Les résultats de l'étude de Lee 2015, ne décrivant pas d'augmentation du risque de troubles allergiques respiratoires chez la souris exposée in-utero au paracétamol, ont été discutés. Cette étude unique, sur un modèle animal spécifique, ne permet pas de conclusions formelles.

Données cliniques :

Les données assez nombreuses, ne permettent pas d'apporter la preuve d'un lien entre l'exposition au paracétamol pendant la grossesse ou la petite enfance et la survenue d'un asthme. La présence d'un biais d'indication majeur et d'un critère d'évaluation très variable selon les études (asthme, rhinite allergie, respiration sifflante...) ont été soulignés. L'absence de prise en compte des facteurs environnementaux dans la plupart des études a également été soulignée.

Troubles neurocomportementaux :

Données précliniques :

Il a été souligné qu'il n'existait pas de test chez les animaux permettant de prédire spécifiquement la survenue de troubles autistiques et d'hyperactivité suite à une exposition in utero.

Données cliniques :

Trois études de cohorte et une étude écologique rapportent des données décrivant une association entre l'exposition au paracétamol in utero et le développement psychomoteur des enfants. Trois portent sur l'association exposition au paracétamol in utero / hyperactivité ou autisme (Liew, Thompson et Bauer). La quatrième sur diverses mesures du développement neurocomportemental (Brandlistuen).

Deux de ces quatre études (Brandlistuen et Liew) avaient été revues par le PRAC en 2014. Le PRAC avait conclu que le lien entre « exposition au paracétamol in utero » et « troubles du développement psychomoteur » n'était pas établi. Les recommandations restaient donc les mêmes, l'utilisation du paracétamol étant possible avec des posologies efficaces et durée de traitement les plus faibles possibles.

Depuis, deux études ont été réalisées et publiées. L'étude écologique de Bauer ne peut établir un lien de causalité entre « exposition au paracétamol in utero » et « troubles de déficit de l'attention/hyperactivité », du fait de sa méthodologie critiquable pour évaluer ce risque.

L'autre étude (Thompson) comporte de nombreux biais et montre une différence de score sur une échelle d'évaluation du développement neurocomportemental minime et non une augmentation du risque de TDAH.

Avis du Groupe de Travail (GT)

Il a été souligné que même si les études précliniques avaient des facteurs limitants, elles suggèrent que le paracétamol pourrait avoir un rôle, même minime, de perturbateur endocrinien. Les données cliniques présentes depuis 2012 ne permettent pas d'affirmer qu'à ce jour le paracétamol pourrait être à l'origine de cryptorchidie.

Le groupe a confirmé que les résultats et les interrogations sur les études pré-cliniques justifiaient de poursuivre les investigations. Dans ce contexte, il sera recommandé dans le rapport d'évaluation du PSUSA de solliciter l'avis du groupe de travail pré-clinique du CHMP, le SWP. L'objectif étant de pouvoir demander aux principaux titulaires d'AMM de paracétamol en Europe, de conduire une étude sur des modèles validés visant à déterminer l'activité anti-androgénique du paracétamol.

- Concernant le risque d'asthme chez les enfants exposés in-utero au paracétamol ou dans la petite enfance, le groupe était d'avis que les dernières données ne permettaient pas de modifier les précédentes conclusions qui soulignaient la présence de données contradictoires et la limite des études épidémiologiques pour répondre à cette problématique, au vu des facteurs confondants.

- Au vu des dernières études publiées sur le risque de troubles neurocomportementaux des enfants exposés in-utero au paracétamol, le groupe a conclu que ces données ne permettaient pas d'établir un lien de causalité entre une exposition au paracétamol in utero et des troubles neurocomportementaux et que les conclusions du PRAC de 2014 restaient inchangées.

Dans le cadre de l'implémentation des conclusions du PRAC, les membres du GT se sont exprimés favorablement pour une communication nationale succincte et visant à rappeler que le paracétamol devait être utilisé à la dose efficace la plus faible possible durant la grossesse. Les membres ont rappelé que le paracétamol restait l'antalgique de choix pendant la grossesse.

3. Dossiers Produits – Substances (Européen) :

3.2 Rétinoïdes

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	Société d'Etudes et de Recherches Pharmaceutiques, Bailleul, Galderma, Meda Pharma, Pierre Fabre Dermatologie, Sanofi, Stiefel, Teva
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

Présentation de la problématique

Le CRPV de Dijon a mis en lumière une hétérogénéité des informations dans les rubriques « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement » dans les RCP des différentes spécialités de rétinoides à usage topique. Les rétinoides sont des molécules présentant un fort pouvoir tératogène lorsqu'elles sont administrées par voie orale. Les questions d'une contre-indication au cours de la grossesse et d'une précision sur la période à risque ont été posées afin d'aboutir à une harmonisation de l'information de la rubrique « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement ».

Données Grossesse et Allaitement disponibles

Ont été analysées les données provenant :

- des données cumulées de pharmacovigilance de la Base Nationale de Pharmacovigilance,
- de la littérature scientifique.

Analyse des données Grossesse disponibles

- Informations des RCP

Les RCP des spécialités suivantes ont été comparées :

- ROACCUTANE 0,05 POUR CENT, gel pour application locale (isotrétinoïne)
- EFFEDERM 0,05 POUR CENT, crème et EFFEDERM solution pour application cutanée (trétinoïne)
- KETREL 0,050 POUR CENT, crème (trétinoïne)
- LOCACID, crème dermatologique (trétinoïne)
- RETACNYL 0,025 POUR CENT, crème et RETACNYL 0,05 POUR CENT, crème (trétinoïne)
- DIFFERINE 0,1 POUR CENT, crème et DIFFERINE 0,1 POUR CENT, gel (et génériques) (adapalène)
- ERYLIK, gel pour application cutanée (trétinoïne – érythromycine)
- EPIDUO, gel (adapalène - peroxyde de de benzoyle)
- ZANEA 10 mg/0,25 mg par g, gel (trétinoïne – clindamycine)

Les rubriques comparées étaient les rubriques 4.3 Contre-indication, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement, 5.2 Propriétés pharmacocinétiques et 5.3 Données de sécurité précliniques.

Seules certaines de ces spécialités sont contre-indiquées au cours de la grossesse et le niveau d'information sur le risque tératogène de ces spécialités est très variable allant d'une utilisation déconseillée chez la femme enceinte à une contre-indication au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace.

- Données cumulées de pharmacovigilance

Une requête faite dans la BNPV le 07 octobre 2015 (*Critères de la requête : <spécialité>/<molécule>+ suspect + cas grossesse*). Il a été retrouvé 10 cas en cumulé impliquant les spécialités comparées. Pour 8 de ces cas, il y a eu une exposition aux rétinoïdes au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, pour 1 cas, l'exposition a eu lieu tout au long de la grossesse et pour 1 cas il s'agissait d'une exposition accidentelle (en début de grossesse).

Les issues de ces grossesses ont été pour 2 cas des interruptions médicales de grossesse et pour les autres cas des naissances d'enfants présentant des malformations dont certaines concordent avec le tableau typiques des malformations dues aux rétinoïdes.

- Littérature scientifique

Les données de la littérature comportent plusieurs études, menées entre 1976 et 2006, prospectives cas/témoins incluant plus de 600 cas d'exposition in-utéro aux rétinoïdes topiques au premier trimestre et plus de 1300 témoins. Ces études ne montrent pas d'augmentation des malformations majeures ou mineures spécifiques aux rétinoïdes chez les enfants de mères traitées par rétinoïdes topiques.

Comme le souligne une méta-analyse réalisée en 2015 (*Kaplan et al.*), la puissance statistique reste faible et ces données permettent surtout d'être rassurant dans les cas d'exposition par inadvertance en cours de grossesse.

Cependant, en raison du fort caractère tératogène de ces molécules par voie systémique, l'avis du groupe de travail grossesse est sollicité sur la conduite à tenir à recommander dans les RCP des spécialités concernées.

Avis du Groupe de Travail (GT)

Les données pharmacocinétiques présentées dans les RCP font état d'un passage systémique faible après applications cutanées. Cependant, au vu du caractère inflammatoire de la pathologie traitée et de la grande hétérogénéité des surfaces corporelles pouvant être traitées, le passage systémique après application cutanée semble difficilement évaluable. Par ailleurs, le groupe rappelle que la dose seuil en-deçà de laquelle il n'existerait pas de risque tératogène n'est pas connue.

En ce qui concerne l'interprétation des données de la littérature, les avis des experts sont divergents.

Pour certains d'entre eux, les conclusions selon lesquelles il n'y a pas d'augmentation du risque malformatif suite à une exposition aux rétinoïdes topiques sont acceptables.

D'autres experts s'appuient sur des cas publiés de malformations, typiques des rétinoïdes, après application topique au cours de la grossesse et sur le manque de puissance des études présentées pour conclure que bien que les données semblent rassurantes il n'est pas possible d'écarter tout risque malformatif.

Certains experts rassurèrent qu'au vu du risque tératogène prouvé avec ces molécules en utilisation par voie orale, et du risque existant basé sur quelques cas publiés (cf références documentaires dans note post-GT), avec les rétinoïdes topiques, une contre-indication au cours de la grossesse est justifiée, mais qu'une contre-indication chez les femmes sans contraception n'est pas adaptée. Il leur paraît cependant nécessaire de déconseiller l'utilisation de ces médicaments chez les femmes sans contraception afin d'ouvrir la discussion avec les patientes (en cas de survenue d'une grossesse au cours du traitement).

Cet avis n'est pas partagé par d'autres experts pour lesquels une contre-indication au cours de la grossesse devrait s'accompagner d'une contre-indication chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception efficace afin d'éviter les situations à risque d'exposition pendant la grossesse.

Pour d'autres, il a été avancé qu'une contre-indication au cours de la grossesse pourrait inquiéter les patientes mais

aussi les prescripteurs et aboutir à des interruptions volontaires de grossesse non justifiées. Selon eux, les données de la littérature sont suffisamment rassurantes pour ne pas aboutir à une contre-indication.

Les discussions au cours du groupe de travail n'ont pas permis d'aboutir à un avis unanime sur les recommandations à faire dans les RCP des spécialités à base de rétinoïdes topiques.

Afin de préciser la place des rétinoïdes par voie topique dans la stratégie thérapeutique de l'acné et l'impact d'une éventuelle recommandation de contraception à associer chez les femmes, et notamment chez les adolescentes, les membres ont proposé que soit demandé l'avis du groupe de travail Dermatologie qui a lieu prochainement.

A la suite du groupe Dermatologie, les membres du GT grossesse, seront sollicités pour accord sur un libellé devant être implémenté dans les spécialités topiques à base de rétinoïdes.

Note post-GT :

Avis du groupe dermatologie du 15 octobre 2015 - conclusion

Rétinoïdes locaux et grossesse

Le GT rappelle que les rétinoïdes locaux sont recommandés en première intention dans la prise en charge de l'acné à prédominance rétentionnelle. Il recommande de les contre-indiquer pendant la grossesse. Cependant, prenant en compte le risque thromboembolique lié aux oestroprogestatifs, le GT ne souhaite pas imposer une contraception chez les femmes en âge de procréer, notamment chez les jeunes adolescentes qui sont le plus souvent atteintes d'acné de type rétentionnel.

Références documentaires

Les publications évoquées lors du groupe de travail grossesse sont les suivantes :

- Camera G, Pregliasco P. Ear malformation in baby born to mother using tretinoin cream. Lancet 1992; 339:687.

- Lipson AH, Collins F, Webster WS. Multiple congenital defects associated with maternal use of topical tretinoin. Lancet 1993; 341:1352-53.

- Autret E, Berjot M, Jonville-Béra AP, Aubry MC, Moraine C. Anophthalmia and agenesis of optic chiasma associated with adapalene gel in early pregnancy. Lancet 1997; 350:339.

- Colley SM, Walpole I, Fabian VA, Kakulas BA. Topical tretinoin and fetal malformations. Med J Aust 1998; 168:467.

- Navarre-Belhassen C, Blanchet P, Hillaire-Buys D, Sarda P, Blayac JP. Multiple congenital malformations associated with topical tretinoin. Ann Pharmacother 1998; 32:505-6.

- Selcen D, Seidman S, Nigro MA. Otocerebral anomalies associated with topical tretinoin use Brain Dev 2000; 22:218-20.

- De Wals P, Bloch D, Calabro A et al. Association between holoprosencephaly and exposure to topical retinoids: Results of the EUROCAT Survey. Paediatr Perinat Epidemiol. 1991; 5:445- 47. (étude suite à 3 cas reçus par FDA qui sont cités)

3. **Dossiers Produits – Substances (Européen) :**

3.3 Antidépresseurs ISRS (paroxétine, fluoxétine, sertraline, citalopram, escitalopram, fluvoxamine)

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	Lilly, GSK, Pfizer, Lundbeck, Abbott, Actavis, Alter, Almus, Arrow, Bluefish, Biogaran, Cristers, EG, Evolugen, Gerda, Intas pharmaceuticals, Isomed, Mbr, Mylan, PHR lab, Qulimed, Ranbaxy, Ratiopharm, Sandoz, Teva, Zentiva, Zydus
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

Présentation de la problématique

Le risque de malformation chez les enfants exposés in-utero à un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) est un sujet régulièrement publié et ayant déjà fait l'objet de discussions européennes au Pharmacovigilance Working Party. Le risque de malformations cardiovasculaires a été implémenté dans l'information produit des spécialités contenant de la paroxétine en 2008 et de la fluoxétine en 2010.

En juillet 2015 un article¹ décrivant un risque de malformations après exposition in utero aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : citalopram, escitalopram, fluoxétine, paroxétine et sertraline, a été publié dans le BMJ.

Cette publication décrit des risques non mentionnés dans les RCP/notices des spécialités contenant un ISRS et identifie la paroxétine et la fluoxétine comme plus à risque que les autres ISRS.

Sur la base de cette publication et compte tenu de la présence d'autres publications décrivant également des risques de malformations pour les ISRS, la France a décidé d'initier un signal au PRAC. L'objectif étant d'analyser les données disponibles sur le risque malformatif des ISRS, de discuter la nécessité de mettre à jour l'information produit des ISRS sur ce risque ou de mettre en place d'autres mesures de minimisation du risque.

Par ailleurs, le risque de troubles neuro-développementaux et notamment le risque d'autisme ont déjà fait l'objet de discussions européennes. En 2015, une première méta-analyse² sur le risque d'autisme a été publiée et décrit un sur risque d'autisme chez les enfants exposés in-utero à un ISRS. Un signal au PRAC sur ce risque a été initié de façon concomitante au signal sur le risque malformatif.

Ces signaux seront discutés lors du PRAC de novembre 2015.

Avis du Groupe de Travail (GT)

L'initiation de ce signal a été présentée pour information aux membres du GT.

Références documentaires citées

¹ Reefhuis J, Devine O, Friedman JM, Louik C, Honein MA; National Birth Defects Prevention Study. Specific SSRIs and birth defects: bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports..*BMJ*. 2015 Jul 8; 351:h3190

² Man K.C. et al. Exposure to SSRI during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 49 (2015) 82–89

4. Dossiers Produits – Substances (Européen) :

4.1 Mycophénolate

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	Roche et Novartis Génériques : Accord, Actavis, Arrow, Biogaran, EG, Mylan, Ranbaxy, Ratiopharm, Sandoz, Teva, Zentiva, Zydus
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

Présentation de la problématique

En l'absence de la majorité des membres du GT, l'avis du GT RGA précédent (25201503) a été communiqué aux membres présents. Un retour sur les discussions du PRAC d'octobre 2015 a également été fait, sachant que les recommandations du PRAC seront transmises au CHMP prévu 15 jours après.

Les membres du GT ont été informés de la recommandation du PRAC de contre-indiquer le mycophénolate chez les femmes en âge de procréer en l'absence d'un test de grossesse à l'initiation, chez celles n'utilisant pas de méthodes contraceptives efficaces, et de contre-indiquer le mycophénolate pendant la grossesse sauf en l'absence d'alternative thérapeutique chez les patientes transplantées. Le PRAC s'est exprimé, en plus des modifications du RCP et de la notice, en faveur de la mise en place d'un matériel éducatif à destination des patients et des professionnels de santé et en faveur de la diffusion d'une lettre aux professionnels de santé pour les informer du risque et des nouvelles mesures mises en place. Le PRAC n'a pas retenu la position de la France, de mettre en place un formulaire de consentement afin de formaliser l'échange entre le prescripteur et la patiente.

Les membres du GT ont ensuite été questionnés sur les destinataires nationaux de cette lettre aux professionnels de santé.

Avis du Groupe de Travail (GT)

Les membres du GT ont souligné l'importance d'inclure les médecins généralistes et les médecins gynécologues dans les destinataires.

Certains membres du GT ont également insisté sur la nécessité de ne pas contre-indiquer le mycophénolate à toutes les femmes enceintes afin de ne pas créer de situation où une contre-indication totale du mycophénolate pendant la grossesse pourrait induire une perte de chance thérapeutique pour la femme.

5. Tour de table

Dans le contexte d'arrêts de prescription de la bromocriptine suite aux communications sur les risques cardiovasculaires, un des membres a fait part d'un sentiment d'augmentation des ré-hospitalisations dues à d'importantes montées de lait, pouvant aller jusqu'à l'apparition d'abcès ; en précisant qu'il était envisagé de documenter ce sentiment par une étude auprès des sages-femmes.

Certains membres du groupe ont précisé que dans certains centres français et dans d'autres pays, la bromocriptine n'était pas utilisée et qu'il n'y avait pas de ré-hospitalisation liées à une montée de lait. Une étude sur une cohorte de 200 femmes avait été réalisée dans un centre hospitalier et les résultats ont montré que les douleurs étaient plus fréquentes chez les femmes non traitées par bromocriptine mais sans augmentation du risque d'abcès à 3 semaines, en revanche le niveau de satisfaction des femmes non traitées par bromocriptine était plus important en l'absence d'effets indésirables (à type de vertiges, d'hypotensions...) liés à la bromocriptine.

Un des membres signale que suite à l'enquête nationale de pharmacovigilance de la bromocriptine indiquée dans l'inhibition de la lactation, il avait été suggéré que soit réévaluée la place de la bromocriptine par rapport aux différentes stratégies médicamenteuses ou non médicamenteuses dans cette indication.