

Numero unique de document : GT252013023  
Date document : 02/01/2014  
Direction de la Surveillance  
Pôle : Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Personne responsable de l'instance : Dr E. Falip

## Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement

### GT25201302

Séance du 22 Octobre 2013 de 13h30 à 17h30 en salle 2

| Nom des participants                       | Statut (mentionner si<br>Président, membre,<br>/secrétaire, rédacteur,<br>évaluateur) | Présent                             | Absent<br>/excusé                   | Copie |
|--|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| <b>MEMBRES DE L'INSTANCE</b>               |   |                                     |                                     |       |
| Delphine BEGHIN                            | Membre  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Nathalie BERNARD                           | Membre  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |       |
| Marianne BENOIT-TRUONG CANH                | Membre  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Patrick CARLIER                            | Membre  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Christine DAMASE-MICHEL                    | Membre  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Bérénice DORAY                             | Membre  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input 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 type="checkbox"/>            | <input checked="" 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"/>            |       |
| <b>EXPERTS INVITES</b>                     |   |                                     |                                     |       |
| Antoine PELISSOLO                          | Expert extérieur  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Marie-France POIRIER                       | Expert extérieur  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| <b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)</b> |   |                                     |                                     |       |
| Evelyne FALIP                              | Directrice  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Patrick MAISON                             | Directeur Adjoint   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |       |
| Florence CARDONA                           | Chef de pôle  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Myriam MALOTAUX                            | Evaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Cyndie PICOT                               | Evaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| <b>DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)</b>          |   |                                     |                                     |       |
| Catherine DEGUINES                         | Chef de pôle DP NEURHO  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Khodor CHATILA                             | Evaluateur DP NEURHO  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Mélanie LEPLAY                             | Evaluateur DP NEURHO  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Marie PAREL                                | Evaluateur DP NEURHO  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |

| Points    | Sujets abordés   | Initiales<br>évaluateur | Action :<br><i>mentionner</i><br>pour audition,<br>information,<br>adoption ou<br>discussion | Avis EU<br>nécessaire<br>avant<br>publication<br><i>Mentionner</i><br>Oui<br>non | Liens<br>DPI<br><i>Mentionner</i><br>Oui<br>non |
|-----------|--|-------------------------|--|--|---|
| <b>1.</b> | <b>Introduction</b>  |                         |  |  |   |
| 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° 25201301> |                         | Adoption   | Non  | Non   |
| 1.3       | Modalités de fonctionnement : sujets transversaux  |                         | Discussion   | Non  | Non   |
| <b>2.</b> | <b>Dossiers thématiques</b>  |                         |  |  |   |
| 2.1       | Antidépresseurs et hémorragie du <i>post partum</i> (Palmsten <i>et al.</i> , 2013)      |                         | Discussion   | Non  | Non   |
| 2.2       | Article 31 Valproate   |                         | Discussion   | Non  | Non   |
| <b>3.</b> | <b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>   |                         |  |  |   |
| 3.1       | TERALITHE (Lithium)  |                         | Adoption   | Non  | Non   |
| 3.2       | HOLOXAN (Ifosfamide)   |                         | Adoption   | Non  | Non   |
| <b>4.</b> | <b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>   |                         |  |  |   |
| 4.1       | NERVENTRA (Laquinimod)   |                         | Discussion   | Non  | Non   |
| <b>5.</b> | <b>Tour de table</b>   |                         |  |  |   |

ANSM : Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé  
DMI : Demande de modification de l'information  
EUROCAT : European surveillance of congenital anomalies  
GT : Groupe de travail  
IRS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine  
NA : Non applicable  
RCP : Résumé des caractéristiques du produit

### **1. Introduction**

#### **1.2 Adoption du compte rendu du Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement <N° 25201301>**

Le compte rendu est adopté à l'unanimité.

#### **1.3 Modalités de fonctionnement : sujets transversaux**

Il est proposé aux membres du groupe de travail d'apporter leur expertise sur des sujets transversaux :

- Fertilité et troubles de la fertilité
- Sclérose en plaques et grossesse
- Méthodes contraceptives

## 2. Dossiers thématiques

### 2.1 Antidépresseurs et hémorragie du *post partum* (Palmsten et al., 2013)

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| Dossier thématique                        | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input type="checkbox"/>            |
| Dossiers Produits – Substances (Europe)   | <input type="checkbox"/>            |
| Lien(s) d'intérêt                         | Néant                               |

### Références documentaires

Palmsten K, Hernández-Díaz S, Huybrechts KF, Williams PL, Michels KB, Achtyes ED, Mogun H, Setoguchi S. 2013. Use of antidepressants near delivery and risk of *postpartum* hemorrhage: cohort study of low income women in the United States. *British medical journal*, 347:f4877.

Risque d'hémorragie du *postpartum* et exposition aux antidépresseurs en fin de grossesse : Analyse de l'article.

### Présentation de la problématique

En août 2013, l'équipe de Palmsten a publié une étude de cohorte conduite aux Etats-Unis sur la base des données « Medicaid ». Les auteurs montrent une augmentation de risque d'hémorragie du *post-partum* chez les femmes enceintes ayant été traitées par antidépresseurs en fin de grossesse. Cette publication pose donc la question de la conduite à tenir pour l'utilisation de ces médicaments chez les femmes enceintes et potentiellement du besoin d'une information des professionnels de santé sur ce risque.

### Remarques du groupe :

Les éléments de cette étude sont présentés et discutés en groupe de travail. Il a été conclu que :

- il s'agit de la première étude retrouvant une association entre exposition aux antidépresseurs en fin de grossesse et risque d'hémorragie du *postpartum*. Une étude cas-témoin (Salkeld et al., 2008) ne retrouve pas cette association.
- les résultats de cette étude concernent une population défavorisée et l'association « exposition aux antidépresseurs non inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) et hémorragie du *postpartum* » s'applique uniquement aux femmes de cette population de moins de 30 ans. Ces résultats sont donc difficilement généralisables à la population générale.
- d'autre part, cette étude incluant un grand nombre de sujets et de nombreuses données médicales ne prend toutefois pas en compte certaines variables, facteurs de risque essentiels d'hémorragie de la délivrance, comme la césarienne, les hématomes rétroplacentaires, l'obésité.
- l'on peut noter une plausibilité pharmacologique pour les IRS puisque ces médicaments diminueraient l'agrégation plaquettaire et pourraient interférer avec les effets contractiles de la sérotonine sur le myomètre et augmenter ainsi le risque d'hémorragie par atonie. Néanmoins, il n'y a pas d'explication pharmacologique pour les antidépresseurs non IRS qui pourtant sont eux aussi associés à une augmentation du risque d'hémorragie dans cette étude.
- l'on peut donc s'interroger sur le rôle de facteurs favorisant non pris en compte et présents dans la population de femmes sous antidépresseurs qu'ils soient IRS ou non IRS. Par exemple, les taux de césarienne et d'induction de l'accouchement sont supérieurs chez les femmes sous antidépresseurs et ce sont des facteurs de risque d'hémorragie du *postpartum*.

En conclusion, à ce jour, il n'est pas possible de conclure et d'autres études sont nécessaires pour venir confirmer cette augmentation du risque d'hémorragie du *postpartum*, qui si elle existe reste très faible.

## **2. Dossiers thématiques**

### **2.2 Article 31 Valproate**

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| Dossier thématique                        | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input type="checkbox"/>            |
| Dossiers Produits – Substances (Europe)   | <input type="checkbox"/>            |
| Lien(s) d'intérêt                         | Néant                               |

### **Références documentaires**

PRAC List of questions  
PRAC Notification of referral  
PRAC Timetable for the procedure  
Présentation Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

### **Présentation de la problématique**

L'effet tératogène (malformatif) du valproate est connu depuis de nombreuses années et mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités à base de valproate. Les données colligées depuis la commercialisation, notamment pharmacoépidémiologiques, ont permis de préciser ce risque et de mettre en évidence, outre l'effet tératogène, un risque sur le développement neurologique des enfants exposés pendant la grossesse. A la suite de la publication plus récente d'études suggérant que les troubles neurocomportementaux, incluant l'autisme, pouvaient survenir et persister chez ces enfants exposés pendant la grossesse, le Royaume Uni a souhaité qu'une évaluation européenne soit effectuée sur ce sujet. Ainsi, un arbitrage européen selon un article 31 a été initié afin de réévaluer le rapport bénéfice/risque du valproate lors de son utilisation chez la femme enceinte, en ce qui concerne notamment les troubles neurocomportementaux, incluant l'autisme, chez des enfants exposés au cours de la grossesse. Les Pays-Bas et le Royaume Uni ont été respectivement désignés rapporteur et co-rapporteur dans cette procédure de ré-évaluation. Dans le cadre de cette procédure, une liste de question a été établie. Le calendrier de l'évaluation des réponses aux questions posées est le suivant :

- soumission des réponses par la firme : 03 février 2014 ;
- reprise de la procédure : 10 février 2014 ;
- circulation des rapports d'évaluation des rapporteur / co-rapporteur : 02 mars 2014
- commentaires des états membres : 16 mars 2014.

Afin de pouvoir participer activement à l'évaluation et ainsi faire des commentaires des rapports d'évaluation des rapporteur / co-rapporteur, les membres du groupe de travail sont sollicités afin de réaliser une évaluation au préalable et ainsi, d'anticiper les commentaires à effectuer.

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

| 3.1 TERALITHE® (Lithium)                  | Demande de modification de l'information (DMI) |
|---|--|
| Dossier thématique                        | <input type="checkbox"/>                       |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input checked="" type="checkbox"/>            |
| Dossiers Produits – Substances (Europe)   | <input type="checkbox"/>                       |
| Numéro de dossier NL                      | VNL9521 et NL19177                             |
| Lien(s) d'intérêt                         | Néant  |

| Critères de passage |   |                                     |
|---------------------|---|-------------------------------------|
|                     | Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques   | <input checked="" type="checkbox"/> |
|                     | Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire | <input checked="" type="checkbox"/> |
|                     | Caractère innovant du dossier   | <input type="checkbox"/>            |
|                     | Impact majeur de santé publique   | <input type="checkbox"/>            |

#### Références documentaires

Rapport d'évaluation DMI\_Téralithe\_Lithium\_15102013  
Présentation ANSM

#### Présentation de la problématique

Suite à une mesure d'instruction concernant une DMI portant sur la rubrique 4.6 du RCP de TERALITHE®, il avait été demandé au laboratoire de fournir une revue actualisée de la littérature et des cas de pharmacovigilance relatifs à une exposition au lithium au cours de la grossesse et de l'allaitement, accompagnée d'un rapport d'expert justifiant la proposition de mise à jour de la rubrique 4.6. Ces éléments ont été soumis à l'ANSM et ont conduit la firme à proposer un nouveau libellé pour la rubrique 4.6 et la rubrique correspondante de la notice. Ces nouvelles propositions de libellés font l'objet du passage en groupe de travail.

#### 1. Concernant la conduite à tenir

Le libellé actuel ne mentionne pas de conduite à tenir en cas de grossesse mais distingue 2 situations : possibilité d'arrêt du traitement si l'état maternel le permet ou poursuite du traitement à condition d'un dépistage échocardiographique fœtal. La firme propose d'ajouter la conduite à tenir suivante « Le lithium devrait être évité pendant la grossesse en particulier pendant l'organogenèse c'est-à-dire le 1er trimestre de la grossesse. » en conservant les 2 possibilités « Si le lithium est arrêté » et « Si après avis du prescripteur, l'interruption du lithium risque de compromettre l'équilibre maternel, la poursuite du lithium est possible ». Néanmoins :

- l'ajout de la conduite à tenir apparaît contradictoire par rapport à la phrase « Si après avis du prescripteur, l'interruption du lithium risque de compromettre l'équilibre maternel, la poursuite du lithium est possible » ;
- chez une femme dont l'état ne le permet pas, l'arrêt du traitement peut engendrer un risque élevé de récurrence (durant la grossesse et en postnatale).

#### Proposition de l'ANSM :

La prise en charge et le traitement d'un trouble bipolaire d'une patiente envisageant une grossesse ou durant la période anténatale et postnatale, sont complexes en raison des risques de rechute élevés à l'arrêt des traitements, et des risques tératogènes ou survenant chez le nouveau-né lié aux médicaments (HAS, 2009). Lors de l'évaluation précédente (groupes de travail Grossesse de janvier et février 2005), le lithium avait une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique du traitement du trouble bipolaire. Si tel est toujours le cas, il est proposé de conserver la démarche qui avait été adoptée en 2005, à savoir : i) de décrire les effets tératogènes du lithium ; ii) d'accepter la proposition de la firme quant à la nécessité « d'informer la patiente des effets du lithium en cas de grossesse » ; iii) de ne pas mentionner de conduite à tenir et de laisser au prescripteur les 2 possibilités (arrêt du traitement ou traitement avec suivi spécialisé), qui devra évaluer, en fonction de l'état de la patiente, les bénéfices et les risques liés à la poursuite du traitement et ceux liés à l'arrêt du traitement pendant la grossesse. Toutefois, l'arsenal thérapeutique dans le traitement du trouble bipolaire ayant évolué (olanzapine, lamotrigine, carbamazépine, etc...), des alternatives potentiellement moins risquées pour le fœtus peuvent être utilisées et la place du lithium a potentiellement évolué. Dans ce cas une modification de cette démarche est à envisager. Par conséquent, il est demandé aux experts la place actuelle du lithium dans l'arsenal thérapeutique et la possibilité de substitution du traitement avant une grossesse.

#### Remarques du groupe :

Rappel sur la maladie bipolaire : les troubles bipolaires sont catégorisés en trouble bipolaire de type I, trouble bipolaire

de type II et trouble bipolaire non spécifié.

- type 1 : les troubles bipolaires de type I sont caractérisés par la présence d'au moins un épisode maniaque ou mixte.
- type 2 : les troubles bipolaires de type II sont caractérisés par la survenue d'un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs et d'au moins un épisode d'hypomanie.

Concernant la place du lithium dans l'arsenal thérapeutique, il est à noter :

- que le lithium a l'indication à la fois dans les épisodes maniaques et dépressifs, ce qui n'est, par exemple, pas le cas pour d'autres anti-psychotiques / thymorégulateurs tels que l'olanzapine (qui est indiquée dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque) ou la lamotrigine (indiquée dans la prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs) ;
- qu'il n'existe pas aujourd'hui de modification majeure de la place du lithium dans l'arsenal thérapeutique, justifiant un changement de la conduite à tenir par rapport à l'évaluation réalisée en 2005. Quelques nouveaux produits peuvent être considérés dans certains cas comme alternatives au lithium (lamotrigine, olanzapine, aripiprazole...) mais leurs indications sont mal définies par les AMM et leur efficacité est incertaine pour une patiente donnée, en dehors de quelques profils meilleurs répondeurs potentiels.

S'agissant de la possibilité d'un arrêt du lithium, il est à noter que la grossesse est une période de vulnérabilité en termes de décompensation de la maladie bipolaire. Ainsi, la décision de prolonger ou non le traitement par le lithium en cas de grossesse doit être personnalisée, et avant tout déterminée par la fréquence et la gravité du trouble, les antécédents familiaux de la patiente, l'historique de réponse aux traitements de la patiente, et l'état récent de la patiente. Par conséquent, dans le cas d'une grossesse planifiée, le choix d'arrêter ou non le lithium doit être fait au cas par cas et planifié, notamment par le biais d'une visite pré-conceptionnelle (permettant un dialogue entre la patiente et son médecin sur les différentes possibilités et les risques inhérents à chacune d'elle). Ainsi, l'ajout d'une mention sur la nécessité d'une visite pré-conceptionnelle apparaît souhaitable.

Ainsi, le groupe de travail émet un avis favorable pour :

- l'ajout de la mention : « *Chez une patiente traitée au lithium ayant un désir de grossesse, il est conseillé de réaliser une consultation pré-conceptionnelle.* »
- conserver la démarche actuelle et qui avait été adoptée en 2005 consistant à décrire les effets tératogènes du lithium mais à ne pas mentionner de conduite à tenir afin de laisser au prescripteur les 2 possibilités (arrêt du traitement ou traitement avec suivi spécialisé), prescripteur qui devra évaluer, en fonction de l'état de la patiente, les bénéfices et les risques liés à la poursuite et ceux liés à l'arrêt des traitements pendant la grossesse.

#### **Libellé proposé post- GTRGA 25201302 (faisant la synthèse des discussions) :**

« Si l'état maternel le permet, un arrêt de traitement doit être envisagé jusqu'à la 9<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (fin de l'organogénèse cardiaque). [L'arrêt du lithium devra être progressif...] »

En cas de grossesse débutée sous traitement ou si après avis du prescripteur, l'interruption du lithium risque de compromettre l'équilibre maternel, la poursuite du lithium est possible sous réserve d'une surveillance comprenant :

- Echocardiographie en cas d'exposition au cours des 2 premiers mois de grossesse, à la recherche d'éventuelles malformations ;
- Contrôle accru des lithiémies maternelles tout au long de la grossesse et en particulier au troisième trimestre ;
- Maintien des lithiémies efficaces les plus basses possibles ;
- Surveillance d'une éventuelle déshydratation liée à des vomissements ;
- Surveillance du volume du liquide amniotique (cas d'hydramnios et diabète foetal insipide rapportés).

Dans le *post-partum*, il est souhaitable de réajuster rapidement la posologie maternelle, en fonction des posologies efficaces, antérieures à la grossesse, tout en surveillant la lithiémie. »

## **2. Concernant la progressivité de l'arrêt du lithium**

### **Proposition de l'ANSM :**

Le laboratoire propose, sans argumenter, de supprimer la durée nécessaire pour l'arrêt progressif du lithium (à savoir « sur une dizaine de jours »), cette notion apporte une information supplémentaire au prescripteur. Il est donc demandé au groupe de travail si la durée mentionnée jusqu'à présent dans le RCP est toujours adaptée/justifiée.

### **Remarques du groupe :**

Afin de réduire les risques de récurrence thymique et les dépister au plus vite, il est important que l'arrêt du lithium soit progressif. Une période d'au moins 3 mois apparaît nécessaire, néanmoins, cette durée ne peut être préconisée que dans le cas d'une grossesse planifiée et non dans le cas d'une grossesse débutée sous traitement (puisque la patiente sera exposée pendant la période critique de l'organogénèse cardiaque). Ainsi, il semble nécessaire :

- de distinguer 2 situations différentes en termes de prise en charge de la patiente, à savoir le cas où la grossesse est planifiée et le cas où la grossesse est découverte sous traitement ;
- de préconiser une période plus courte dans le cas d'une grossesse débutée sous traitement (~10 jours), en conservant la notion de demi-vie du lithium actuellement présente dans le libellé actuel, ce qui représente une information utile au prescripteur ;
- de préconiser une période plus longue dans le cas d'une grossesse planifiée.

Libellé proposé post-GTRGA 25201302 (faisant la synthèse des discussions) :

« *L'arrêt du lithium devra être progressif :* »

- en cas de grossesse débutée sous traitement, il est préférable de procéder à un arrêt du lithium sur une dizaine de jours. Compte tenu de la demi-vie du lithium, la dernière prise doit intervenir 5 jours avant le début de l'organogenèse cardiaque, c'est à dire avant le 16ème jour post-conceptionnel (4 semaines d'aménorrhée et 2 jours).  
- dans le cas d'une grossesse planifiée, il est préférable de procéder à un arrêt du lithium sur une période d'au moins 3 mois. ».

### **3. Concernant les malformations globales et cardiaques**

Concernant les malformations globales et cardiaques : les études, bien que non totalement concordantes montrent des résultats suggestifs ou compatibles avec une élévation du risque global de malformations et du risque de malformations cardiaques, associée à l'exposition *in utero* au lithium.

#### **Proposition de l'ANSM :**

A ce titre, il est proposé de demander au laboratoire de conserver la notion d'augmentation de risque ainsi que l'ordre de grandeur de l'incidence qui n'apparaissent plus dans leur proposition de RCP. Il est demandé au groupe de travail si l'incidence mentionnée actuellement paraît toujours adaptée.

#### **Remarques du groupe :**

Concernant les malformations :

- il a été rappelé l'historique du libellé et de l'incidence mentionnée, à savoir inférieur à 10 %. Le taux de 10 % fait référence au taux global de malformations (en non pas aux seules malformations cardiaques) et il avait été formulé de la sorte « en tout état de cause, inférieur à 10 %. » de façon à le remettre en perspective par rapport aux taux bien supérieurs qui avaient été évoqués précédemment et qui étaient remis en question à l'aune des nouvelles données disponibles ;
- il a été considéré comme utile de conserver une valeur d'incidence globale des malformations chez les nouveau-nés exposés *in utero*, en le mettant en perspective avec le taux attendu dans la population générale ;
- par rapport au libellé actuel, il est toujours vrai que les études ont des limites et que leurs résultats sont parfois discordants, cette notion sera donc conservée.

Ainsi, le groupe a émis un avis favorable pour le libellé suivant :

« Une augmentation du taux global de malformations a été observée chez des enfants exposés *in utero* au lithium. Les malformations observées sont principalement cardiaques, dont la maladie d'Ebstein. En raison des limites des études et de leurs résultats parfois discordants, le risque global de malformations ne peut être quantifié précisément, mais serait de l'ordre de 3 fois celui observé dans la population générale qui est d'approximativement 3 %. »

**Remarque post GT :** Jusqu'à lors, il était admis que le taux global de malformations majeures dans la population générale était de 3 %. Actuellement, d'après les données EUROCAT (European surveillance of congenital anomalies) sur la période 2007-2011, ce taux est plutôt de l'ordre de 2-2,5 % (selon si les malformations chromosomiques sont exclues ou non). Ce taux variant en fonction de différents paramètres (selon les études, les types de malformations considérées, les pays, etc.), les membres du groupe de travail émettent un avis favorable à mentionner une fourchette de 2-3 % comme taux de malformations majeures dans la population générale.

Ainsi, le groupe a émis un avis favorable pour le libellé suivant :

« Une augmentation du taux global de malformations a été observée chez des enfants exposés *in utero* au lithium. Les malformations observées sont principalement cardiaques, dont la maladie d'Ebstein. En raison des limites des études et de leurs résultats parfois discordants, le risque global de malformations ne peut être quantifié précisément, mais serait de l'ordre de 3-4 fois celui observé dans la population générale qui est d'approximativement 2-3 %. »

### **4. Concernant les anomalies congénitales autres que cardiaques et de fermeture du tube neural**

#### **Proposition de l'ANSM :**

En l'état actuel des connaissances, les données ne permettent pas de statuer quant à ces risques. Dans l'attente de données plus robustes (et notamment la publication de Diav-Citrin *et al.*), il apparaît prématuré de mentionner ces risques dans le libellé du RCP et il est proposé de ne pas les mentionner.

#### **Remarques du groupe :**

Concernant les anomalies de fermeture du tube neural, il a été mentionné que :

- après recherche dans le registre des malformations congénitales de Strasbourg (période 1995 – 2009), il est à noter que sur les ~ 250 cas d'anomalies de fermeture du tube neural, aucun cas de prise de lithium maternelle n'est rapporté ;
- après recherche dans la base de données du Centre de référence des agents tératogènes, il est à noter qu'aucune anomalie de fermeture du tube neural n'est rapportée après exposition au lithium au cours de la grossesse, que ce soit sur les données prospectives ou rétrospectives (~ 80 expositions recueillies de manière prospective) ;
- les données des « case-report » ne peuvent pas être prises en considération dans le calcul de l'incidence des anomalies de fermeture du tube neural.

Ainsi, le groupe émet un avis favorable sur le fait qu'en l'état actuel des connaissances, les données ne permettent pas de conclure à un sur-risque d'anomalie de fermeture du tube neural après exposition *in utero* au lithium. Ce type de malformation ne sera donc pas mentionné dans le RCP.

## **5. Concernant la surveillance adaptée durant la grossesse**

### **Proposition de l'ANSM :**

La revue bibliographique ainsi que les données de pharmacovigilance ont permis d'identifier plusieurs cas d'hydramnios, incitant à surveiller le liquide amniotique. Ainsi, cette mention devrait être ajoutée au RCP.

A des fins de surveillance, la firme propose de remplacer « une surveillance échocardiographique pourra être proposée si l'exposition a eu lieu pendant l'organogenèse cardiaque (une prise de lithium entre 4 semaines d'aménorrhée et 2 jours et 9 semaines d'aménorrhée). » par « échographie fœtale à la recherche d'éventuelles malformations en particulier cardiaques à 22-24 semaines d'aménorrhée. ». Au vu du profil malformatif du lithium (particulièrement cardiaque), il est proposé de demander à la firme de maintenir la notion « d'échocardiographie », et la période d'exposition à risque « en cas d'exposition au cours des 2 premiers mois de grossesse », qui apportent une information supplémentaire au prescripteur. *A contrario*, l'ajout proposé par la firme, de la période à laquelle elle doit être pratiquée « à 22-24 semaines d'aménorrhée » pose question. En effet, la période à laquelle les anomalies cardiaques peuvent être détectées, fluctue. Ainsi, l'avis du groupe de travail est sollicité sur la pertinence de l'ajout de cette notion.

### **Remarques du groupe :**

Le groupe de travail est favorable au fait de ne pas préconiser le rythme et la date des échocardiographies fœtales et émet un avis favorable au libellé proposé par l'ANSM (à l'exception du terme « polyhydramnios » qui devra être remplacé par le terme « hydramnios »), à savoir :

« En cas de grossesse débutée sous traitement ou si après avis du prescripteur, l'interruption du lithium risque de compromettre l'équilibre maternel, la poursuite du lithium est possible sous réserve d'une surveillance comprenant :

- Echocardiographie en cas d'exposition au cours des 2 premiers mois de grossesse, à la recherche d'éventuelles malformations ;
- Contrôle accru des lithiémies maternelles tout au long de la grossesse et en particulier au troisième trimestre ;
- Maintien des lithiémies efficaces les plus basses possibles ;
- Surveillance d'une éventuelle déshydratation liée à des vomissements ;
- Surveillance du volume du liquide amniotique (cas d'hydramnios et diabète fœtal insipide rapportés). »

## **6. Concernant la toxicité néo-natale**

### **Proposition de l'ANSM :**

Les troubles cardiaques, rénaux et thyroïdiens sont actuellement mentionnés dans le RCP. La revue de la littérature ainsi que les données de pharmacovigilance confirment la survenue de ces troubles et rapportent également des troubles nerveux (hypotonie, léthargie, diminution des réflexes archaïques en particulier du réflexe de succion). Il est proposé de demander au laboratoire de les ajouter.

### **Remarques du groupe :**

Le groupe de travail est favorable au libellé proposé par l'ANSM concernant la toxicité néo-natale, à savoir « Les lithiémies maternelles et néo-natales sont proches. Des troubles néo-nataux réversibles ont été rapportés, notamment cardiaques, rénaux, thyroïdiens et neurologiques (hypotonie, léthargie, diminution des réflexes archaïques en particulier du réflexe de succion). Une surveillance adaptée du nouveau-né sera mise en place. On peut s'aider d'une lithiémie au sang du cordon. »

## **7. Concernant la contraception**

### **Proposition de l'ANSM :**

Le libellé actuel n'évoque pas la contraception chez la femme en âge de procréer. Le laboratoire propose d'ajouter « Avant l'instauration du traitement, on s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte, on instaurera une méthode de contraception efficace. ». Au vu du potentiel malformatif du lithium, l'ajout de cette information apparaît justifié. Il pourrait également être ajouté le besoin de vérifier à intervalles réguliers l'absence de grossesse. Ainsi, il est demandé aux membres du groupe si cette proposition leur apparaît adaptée.

### **Remarques du groupe :**

Le groupe de travail a émis un avis favorable au libellé proposé, avec l'ajout d'une vérification régulière de grossesse.

## **Le libellé suivant fait la synthèse des discussions ayant eu lieu lors du GTRGA 25201302 du 22 octobre 2013 :**

### **4.6 Grossesse et allaitement**

#### **Femmes en âge de procréer :**

Chez la femme en âge de procréer, à l'instauration du traitement, on s'assurera de l'absence de grossesse, de la mise en place d'une contraception efficace et la patiente devra être informée du potentiel tératogène du lithium. L'absence de grossesse sera vérifiée régulièrement.

#### **Grossesse :**

Une augmentation du taux global de malformations a été observée chez des enfants exposés in utero au lithium. Les malformations observées sont principalement cardiaques, dont la maladie d'Ebstein. En raison des limites des études et de leurs résultats parfois discordants, le risque global de malformations ne peut être quantifié précisément, mais serait de l'ordre de 3-4 fois celui observé dans la population générale qui est d'approximativement 2-3 %.

Chez une patiente traitée au lithium ayant un désir de grossesse, il est conseillé de réaliser une consultation pré-conceptionnelle.

Si l'état maternel le permet, un arrêt de traitement doit être envisagé jusqu'à la 9<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (fin de l'organogénèse cardiaque). L'arrêt du lithium devra être progressif :

- en cas de grossesse débutée sous traitement, il est préférable de procéder à un arrêt du lithium sur une dizaine de jours. Compte tenu de la demi-vie du lithium, la dernière prise doit intervenir 5 jours avant le début de l'organogénèse cardiaque, c'est à dire avant le 16<sup>ème</sup> jour post-conceptionnel (4 semaines d'aménorrhée et 2 jours).
- dans le cas d'une grossesse planifiée, il est préférable de procéder à un arrêt du lithium sur une période d'au moins 3 mois.

En cas de grossesse débutée sous traitement ou si après avis du prescripteur, l'interruption du lithium risque de compromettre l'équilibre maternel, la poursuite du lithium est possible sous réserve d'une surveillance comprenant :

- Echocardiographie en cas d'exposition au cours des 2 premiers mois de grossesse, à la recherche d'éventuelles malformations ;
- Contrôle accru des lithiémies maternelles tout au long de la grossesse et en particulier au troisième trimestre ;
- Maintien des lithiémies efficaces les plus basses possibles ;
- Surveillance d'une éventuelle déshydratation liée à des vomissements ;
- Surveillance du volume du liquide amniotique (cas d'hydramnios et diabète fœtal insipide rapportés).

Dans le *post-partum*, il est souhaitable de réajuster rapidement la posologie maternelle, en fonction des posologies efficaces, antérieures à la grossesse, tout en surveillant la lithiémie.

#### Surveillance du nouveau-né :

Les lithiémies maternelles et néo-natales sont proches. Des troubles néo-nataux réversibles ont été rapportés, notamment cardiaques, rénaux, thyroïdiens et neurologiques (hypotonie, léthargie, diminution des réflexes archaïques en particulier du réflexe de succion). Une surveillance adaptée du nouveau-né sera mise en place. On peut s'aider d'une lithiémie au sang du cordon.

#### **Allaitement :**

L'allaitement est contre-indiqué en raison du passage du lithium dans le lait maternel et d'effets rapportés chez les nouveau-nés allaités (hypotonie, hypothermie, cyanose).

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

| <b>3.2 HOLOXAN (Ifosfamide)</b>           | <b>Demande de modification de l'information (DMI)</b> |
|---|---|
| Dossier thématique                        | <input type="checkbox"/>                              |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input checked="" type="checkbox"/>                   |
| Dossiers Produits – Substances (Europe)   | <input type="checkbox"/>                              |
| Numéro de dossier NL                      |   |

**Sujet non abordé. Une demande d'avis sera proposée par écrit.**

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

| <b>4.1 NERVENTRA (Laquinimod)</b>         | <b>Demande d'autorisation de mise sur le marché</b> |
|---|---|
| Dossier thématique                        | <input type="checkbox"/>                            |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input type="checkbox"/>                            |
| Dossiers Produits – Substances (Europe)   | <input checked="" type="checkbox"/>                 |

### **Références documentaires**

Présentation ANSM

### **Présentation de la problématique**

Nerventra est une spécialité pour laquelle une demande d'AMM est en cours d'évaluation au niveau européen pour une autorisation de mise sur le marché, dans la sclérose en plaques. La problématique de la prise de ce traitement au cours de la grossesse ainsi que les mesures de prévention des grossesses envisagées ont été présentées.

