

Compte-rendu

Direction : Surveillance

Pôle : cellule RGA

Personnes en charge : Céline MOUNIER

Comité Scientifique Permanent Reproduction, Grossesse et Allaitement

Compte rendu de la séance du 6 Octobre 2020 *En téléconférence*

Ordre du jour de la séance

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Approbation du compte-rendu de la séance du 23 JUIN 2020	Pour adoption
1.2	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	/
3.	Dossiers Produits – Substances	
3.1	Fosfomycine et infections urinaires : utilisation chez la femme enceinte	Pour avis
3.2	Utilisation du Phloroglucinol : chez la femme enceinte	Pour avis
3.3	Brochure Pharmacie Médicaments et Grossesse	Pour avis
4.	Tour de table	

Participants

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
Membres				
BAUDRU Patrick	Suppléant		☒	☐
BOUQUET Sylvain	Membre		☒	☐
COMTET Marjorie	Membre		☐	☒
COTTIN Judith	Membre		☒	☐
COULM Bénédicte	Membre		☒	☐
DUGAST Pascale	Membre		☒	☐
FEDRIZZI Sophie	Membre		☒	☐
GAUTIER Sophie	Membre		☒	☐
GRAS-CHAMPEL Valérie	Membre		☒	☐
HUNDA NDOBA-MUTABESHA Chantal	Membre		☒	☐
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Membre		☒	☐
LABBE Séphora	Membre		☒	☐
LACROIX Isabelle	Membre		☒	☐
LE HENAFF Alain	Suppléant		☐	☒
MARTIN Marine	Membre		☒	☐
MASSARDIER Jérôme	Membre		☐	☒
NGUYEN Kim An	Membre		☒	☐
PERCHAI Sophie	Membre		☐	☒
TELLEZ Stéphane	Membre		☒	☐
THOMPSON-BOS Marie-Andrée	Membre		☒	☐
ANSM				
MOUNIER Céline	Directrice		☒	☐
AJJI Priscilla	Etudiante Thèse		☒	☐
BERBAIN Thomas	Evaluateur		☐	☒
BABIN Celeste	Stagiaire		☒	☐
LAVERGNE Fabien	Evaluateur		☒	☐
MASSET Dominique	Coordonnateur		☒	☐
RIPOCHE Emmanuelle	Evaluateur/Modérateur		☒	☐
VIAL Thierry	Conseiller Médicale		☒	☐
VITTAZ Emilie	Evaluateur/Modérateur		☒	☐
DHANANI Alban	Directeur (Fosfomycine, Phloroglucinol)		☐	☒
HUEBER Stéphanie	Evaluateur (Phloroglucinol)		☒	☐
DUMARCET Nathalie	Cheffe d'équipe (Phloroglucinol)		☒	☐
PELLANNE Isabelle	Evaluateur (Fosfomycine))		☐	☒
YOLDJIAN Isabelle	Cheffe d'équipe (Phloroglucinol)		☐	☒

Introduction

Approbation du compte-rendu de la séance du 23 JUIN 2020

Le compte rendu est adopté à l'unanimité

Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour



Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

Dossiers

Fosfomycine et infections urinaires : utilisation chez la femme enceinte

Numéro/type/nom du dossier	NA
Laboratoire(s)	NA
Direction produit concernée	Direction Produit INFHEP

Présentation du dossier

Introduction/ contexte

Les infections urinaires sont fréquentes chez les femmes enceintes et sont un facteur de risque de fausses-couches et de prématurité.

La fosfomycine est le traitement de 1^{ère} intention dans les infections urinaires (avant résultats ECBU) alors que peu de données sont disponibles et qu'elle passe le placenta. Seules deux études de sécurité menées sur 183 et 152 femmes exposées au premier trimestre de grossesse ont été publiées et ne retrouvaient pas d'augmentation du risque de malformation.

Une étude a donc été menée sur la cohorte EFEMERIS.

La fosfomycine n'est pas tératogène chez l'animal.

Méthode

La cohorte des femmes enceintes EFEMERIS est composée de 135 576 femmes ayant eu une issue de grossesse entre 2004 et 2017. Elle croise les données de prescription de médicaments pendant la grossesse et les issues de celle-ci. Cette base est constituée par le croisement de 4 sources de données médicales ou administratives en Haute-Garonne : base des assurés du régime général de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM), données de la Protection Maternelle et Infantile (PMI), données du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) et données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations (PMSI) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse. EFEMERIS a été mis en place dans l'objectif d'évaluer les risques potentiels des médicaments chez les femmes enceintes.

L'objectif était de comparer les taux d'interruptions de grossesse chez les femmes exposées in utero à la fosfomycine par rapport à 2 groupes :

- aux femmes exposées à la nitrofurantoïne seule (pas en association avec fosfomycine) ;
- aux femmes non exposées à la nitrofurantoïne ni à la fosfomycine.

Résultats

4,1% des femmes ont eu au moins une prescription de fosfomycine pendant la grossesse.

Concernant les fausses-couches spontanées (FCS) et morts fœtales in utero (MFIU), la fosfomycine ne présente pas plus de risque comparées aux femmes non exposées aux anti-infectieux urinaires. Comparées aux femmes exposées à la nitrofurantoïne, le résultat significatif (OR 3.36 ; IC95 (2.22 ; 5.07)) est expliqué par l'effet « protecteur » de la nitrofurantoïne sur les issues de grossesse (moins de FCS et MFIU par nitrofurantoïne comparé à la fosfomycine ou à la population générale). Une fois ajusté sur l'âge maternel, la prise d'acide folique, le diabète, les ALD, les risques de prématurité, malformations, petit poids de naissance, petite taille et malformatif ne sont pas augmentés par rapport à la nitrofurantoïne ou aux femmes non exposées aux anti-infectieux.

Discussion

La méthodologie de l'étude a été discutée avec les membres du groupe.

Concernant le choix du groupe témoin : le choix de la nitrofurantoïne a été fait car pour les autres anti-infectieux il existe d'autres indications que les infections urinaires. Il n'y avait pas assez de femmes exposées aux céphalosporines dans EFEMERIS pour les choisir comme groupe témoins. Le groupe nitrofurantoïne était le plus adapté.

Il aurait été intéressant de retirer du groupe « non exposé » les femmes traitées par un autre antibiotique (40-50% des femmes dans EFEMERIS ont reçu au moins un antibiotique au cours de la grossesse). Concernant un éventuel effet-dose (résultats non présentés en séance) : en moyenne, entre 1 à 4 délivrances ont eu lieu au cours de la grossesse (max 30). Des analyses ont aussi été faites en fonction du nombre d'unités délivrées, et ne mettent pas en évidence de risque augmenté en fonction de la dose.

Limites :

- Les données sont issues d'une base de prescription. Comme la fosfomycine peut être prescrite avant l'infection, la période de prise (au cours de la grossesse ou après) ne peut être connue avec précision.
- les délivrances pendant toute la grossesse ont été prises en compte même pour les interruptions de grossesse précoces (sur-estimation du nombre de femmes exposées).

Conclusions du CSP

Le CSP considère qu'en l'état des connaissances il n'y a pas de signal, et qu'il n'y a pas lieu de conduire des investigations supplémentaires.

Question posée : **Considérez vous quand l'état des connaissances il n'existe pas de signal avec la fosfomycine ?**

Votes	
Nombre de votants	16
Nombre d'avis favorables	16
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0
Explication des votes	
Avis majoritaires	/
Avis minoritaires	/

Question posée : **Etes-vous favorables à ce que des analyses supplémentaires soient menées ?**

Votes	
Nombre de votants	16
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	16

Utilisation du Phloroglucinol : chez la femme enceinte

Numéro/type/nom du dossier	NA
Laboratoire(s)	NA
Direction produit concernée	Direction Produit INFHEP

Présentation du dossier

1. Contexte

Le phloroglucinol est un antispasmodique musculotrope. Il est largement utilisé en obstétrique pour diminuer les contractions utérines.

L'objectif était de comparer les taux de malformations chez les fœtus/enfants de femmes exposées au phloroglucinol pendant le 1er trimestre de grossesse par rapport à des femmes non exposées à partir de la cohorte EFEMERIS.

Méthodes :

La cohorte des femmes enceintes EFEMERIS est composée de 135 576 femmes ayant eu une issue de grossesse entre 2004 et 2017. Elle croise les données de prescription de médicaments pendant la grossesse et les issues de celle-ci. Cette base est constituée par le croisement de 4 sources de données médicales ou administratives en Haute-Garonne : base des assurés du régime général de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM), données de la Protection Maternelle et Infantile (PMI), données du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) et données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations (PMSI) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse. EFEMERIS a été mis en place dans l'objectif d'évaluer les risques potentiels des médicaments chez les femmes enceintes.

Le critère d'évaluation retenu était le taux de malformations majeures, les malformations étant triées selon la classification EUROCAT.

Résultats :

Au total, 95,1% des femmes ont reçu au moins une prescription et délivrance de médicaments pendant la grossesse et 22,7% ont reçu une prescription de phloroglucinol au premier trimestre de grossesse.

Au total 642 enfants/fœtus ont eu au moins une malformation majeure sur les 22 679 exposés, soit 2,8% de malformations contre 2,4% dans le groupe non exposé. Après une analyse multivariée avec ajustement sur les variables : âge maternel, délivrance d'acide folique, de médicaments tératogènes, présence d'un diabète et d'une ALD ; l'Odds-ratio ajusté (ORa) obtenue est de 1,2 (IC : 1,10-1,33).

L'analyse des grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/fœtus exposés in utero au phloroglucinol ne met pas en évidence un type de malformation plus fréquemment retrouvé que les autres.

L'étude des médicaments co-prescrits, quant à elle, a montré des médicaments classiquement retrouvés dans la population générale et on ne retrouve pas plus de médicaments tératogènes connus.

Discussions :

-Les études réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'effet tératogène pour des doses élevées (400 mg / kg / jour et 800 mg / kg / jour) de phloroglucinol.

- Il n'y a, à ce jour, pas de données sur le risque lié à l'exposition à cette molécule pendant la grossesse hormis une étude également réalisée à partir de la base de données EFEMERIS.

- La prescription de phloroglucinol chez des femmes au cours du premier trimestre de grossesse peut laisser penser que celles-ci présentent des contractions. Or, les contractions en début de grossesse peuvent constituer un facteur de risque de malformations.

Les membres du CSP ont souligné les limites et les points suivants de l'étude :

- Les données d'exposition chez la femme enceinte ont été estimées à partir de données de prescription et délivrance. Il est donc possible que dans l'étude certaines femmes enceintes ayant reçu une prescription n'aient pas pris de phloroglucinol au cours de leur grossesse et aient été considérées à tort comme exposées.
- A l'inverse, le phloroglucinol n'étant pas soumis à prescription médicale, il est par conséquent possible que des femmes enceintes considérées comme non-exposées aient en fait pris du phloroglucinol au moins une fois au cours de leur grossesse sans pour autant que celui-ci ne leur ait été prescrit et délivré durant cette période.
- Dans le dernier PSUR (rapport périodique de sécurité) du phloroglucinol évalué en 2019, aucun risque lié à une exposition in utero n'a été retrouvé.
- Les répartitions des malformations par système/ organes n'ont pas montré de type de malformations particulier, les taux étant globalement superposables à la population générale dans EFFEMERIS.
- La possibilité d'avoir des analyses selon des fenêtres d'exposition (prescription et délivrance) plus précises (réduire à la période d'organogenèse, c'est-à-dire jusqu'à 10 semaines d'aménorrhée) a été discutée.
- La possibilité d'obtenir d'autres études/sources de données est très limitée car ce médicament n'est commercialisé qu'en France. A part une autre étude effectuée en 2011 portant sur la même source de données, il n'existe pas d'étude publiée dans la littérature. Une étude sur le SNDS aurait les mêmes limites que l'étude EFEMERIS.

Conclusion du CSP :

Les membres du CSP ont proposé de réaliser des analyses complémentaires à partir des données EFFEMERIS utilisées ci-dessus en faisant, par exemple, varier les fenêtres d'exposition et en étudiant les malformations associées.

Les membres du CSP ont conclu à la volonté de réaliser davantage d'études sur le sujet en retenant toutefois que cela serait, en pratique, difficilement réalisable. Par exemple, une étude réalisée à partir des données SNDS (Système National des Données de Santé) aurait les mêmes biais que l'étude présentée car il s'agirait des mêmes sources de données.

Votes du CSP :

Question 1 : Estimez- vous qu'au regard de ces résultats il existe un risque d'utiliser le phloroglucinol chez la femme enceinte ?

Votes	
Nombre de votants	16
Nombre d'avis favorables (Oui)	0
Nombre d'avis défavorables	8
Nombre d'abstention	8

Question 2.a : Etes-vous favorables à ce que des investigations supplémentaires soient menées :

Votes	
Nombre de votants	16
Nombre d'avis favorables (oui)	16
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	0

Question 2.b : Si oui, lesquelles ?

Compte-tenu des arguments évoqués ci-dessus (produit commercialisé uniquement en France, pas d'autres études disponibles), aucune proposition concrète n'a émergé.

Brochure Pharmacien « Médicaments et Grossesse »

Numéro/type/nom du dossier	NA
Laboratoire(s)	NA
Direction produit concernée	SURV / Grossesse

Présentation du dossier

Après la brochure « Médicaments et Grossesse » à destination des médecins fait en partenariat avec le Collège de Médecine Générale (CMG) et la brochure à destination des patients, l'ANSM en coopération avec le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) complète cette série avec une brochure à destination des pharmaciens.

Cette brochure sera constituée de 4 parties :

- 1) « Les risques au cours de la grossesse »
- 2) « Lire un RCP : les 6 niveaux de recommandations »
- 3) « Où se renseigner ? »
- 4) Partie détachable : « Les bons réflexes »

L'ANSM rappelle que ce livret ne peut pas être exhaustif. Par exemple, y seront ciblés les plus gros tératogènes mais il n'est pas prévu de fournir une liste. Le but est de créer les réflexes pour aller chercher l'information fiable

En effet, ce travail se fait en parallèle de celui en cours de réalisation sur le site internet de l'ANSM avec la rubrique « médicaments et grossesse » qui à terme, proposera notamment :

- Tableau synthétique et téléchargeable sur les médicaments faisant l'objet d'un PPG
- Information générale sur le risque de malformation et la sensibilisation au risque lié à l'utilisation des médicaments
- Etc...

Le projet de la brochure a été présenté aux membres du CSP RGA pour recueillir leurs avis et leurs commentaires.

Ils seront sollicités prochainement avec une version consolidée pour une relecture finale.

Tour de Table

Information sur la création d'un WP pregnancy & lactation

Numéro/type/nom du dossier	NA
Laboratoire(s)	NA
Direction produit concernée	SURV

Dans le cadre de la réorganisation de ses groupes de travail, l'EMA réfléchit à la création sous couvert du PRAC du Groupe de travail Grossesse et allaitement. Ce groupe a pour objectif d'appuyer le PRAC sur des problématiques de sécurité liées à l'utilisation des médicaments pendant la grossesse et allaitement.

Journée Médicaments et grossesse

Numéro/type/nom du dossier	NA
Laboratoire(s)	NA
Direction produit concernée	SURV

Suite aux conditions sanitaires incertaines, la journée Médicaments et grossesse initialement prévue en mars 2019 sera remplacée par un projet pédagogique dont le format reste à définir, et qui reprendra les mêmes thématiques que la journée. Les membres du CSP qui ont participé à l'organisation de la journée seront sollicités autant que de besoin sur ce projet.