

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 02 FEVRIER 2021 *En téléconférence*

Ordre du jour de la séance

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	
1.2	Approbation du compte-rendu de la séance du 08 Décembre 2020	/Pour adoption
2	Dossiers thématiques	
2.1	Campagne « Médicaments et Grossesse » Pour avis	Pour avis
3.	Dossiers Produits – Substances	
3.1	Retour du CSP « adhoc » isotrétinoïne	Pour information
3.2	Vaccins COVID à ARN et grossesse	Pour information
3.3	Distilbène	Pour information
3.4	Utilisation de l'Herceptin chez la femme enceinte	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		☒	☐
PERCHAISSophie	Membre		☒	☐
TELLEZ Stéphane	Membre		☒	☐
THOMPSON-BOS Marie-Andrée	Membre		☒	☐
ANSM				
MOUNIER Céline	Directrice		☒	☐
AJJI Priscilla	Etudiante Thèse		☒	☐
BERBAIN Thomas	Evaluateur		☒	☐
LAVERGNE Fabien	Evaluateur		☒	☐
MASSET Dominique	Coordonnateur		☒	☐
RIPOCHE Emmanuelle	Evaluateur/Modérateur		☒	☐
VIAL Thierry	Conseiller Médicale		☒	☐
VITTAZ Emilie	Evaluateur/Modérateur		☒	☐
			☐	☐
BRUNEL Liora	Cheffe d'équipe (Herceptin)		☒	☐
INGOUF Camille	Cheffe d'équipe Communication		☒	☐
SITRNWEISS Jeanne			☒	☐
VOISIN Séverine	Directrice AdjointeCommunication		☒	☐
LEVACHE Gwénaëlle			☒	☐

Introduction

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

Adoption du Compte Rendu de la séance du 8 décembre 2020

Le compte rendu du CSP RGA du 8 décembre 2020 a été adopté à l'unanimité par les membres présents du CSP

Dossiers

Campagne « Médicaments et Grossesse »

Numéro/type/nom du dossier	
Laboratoire(s)	
Direction produit concernée	Direction de la communication
Expert	

Présentation du dossier

Contexte :

En 2021, l'ANSM souhaite lancer une campagne sur la thématique « Médicaments et grossesse ». L'objectif de cette campagne est d'informer et sensibiliser sur les risques liés à la prise ou à l'arrêt, sans avis médical, de médicament pendant la grossesse, d'inciter au dialogue avec les professionnels de santé, de modifier les comportements, déclencher un réflexe équivalent à celui de l'alcool et du tabac pendant la grossesse et mettre en avant les missions de l'ANSM sur les problématiques de santé publique via notamment le travail du CSP.

Le dispositif de la campagne (cibles, calendrier, outils...) a été présenté le 8 décembre 2020 aux membres du CSP qui avaient fait certaines remarques, notamment sur l'affiche qui doit accompagner cette campagne.

La Direction de la communication a pris en compte ces remarques et a présenté la nouvelle affiche qu'ils ont approuvée à l'unanimité.

Conclusions du CSP

Votes du CSP :

Question 1 : êtes vous d'accord avec la nouvelle proposition d'affiche pour la campagne médicaments et grossesse faite par la Direction de la communication ?

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

Retour du CSP « adhoc » isotrétinoïne

Numéro/type/nom du dossier	Retour du CSP « adhoc » isotrétinoïne
Laboratoire(s)	Bailleur, Pierre Fabre, Arrow générique, Expanscience, SERP
Direction produit concernée	Direction Médicale 2 pôle gastro-entérologie
Expert	

Présentation du dossier

Suite à plusieurs enquêtes en cours sur l'isotrétinoïne concernant différents signaux, un CSP ad'hoc Isotrétinoïne a été créé regroupant 3 formations de CSP existants :

- CSP surveillance et PV, formation expertise
- CSP RGA
- CSP Dermatologie

La séance a eu lieu le 26 janvier 2021. Les présentations suivantes ont été réalisées :

- Données d'utilisation de l'isotrétinoïne (GIS-EPIPHARE)
- Enquête de PV sur les survenues de Grossesse sous isotrétinoïne (CRPV de Tours)
- Enquête de PV sur le risque psychiatrique sous isotrétinoïne (CRPV de Marseille).

Concernant plus particulièrement l'enquête de pharmacovigilance sur les survenues de grossesse sous isotrétinoïne :

Le recueil a porté sur les grossesses lors de l'administration d'isotrétinoïne per os ayant fait l'objet d'un appel ou d'une déclaration à un CRPV, au CRAT ou à un des exploitants, et ayant débuté entre le 01/01/2012 et le 31/12/2019. Seules les grossesses avec une exposition maternelle pendant la période à risque tératogène (grossesse débutée pendant le traitement par isotrétinoïne, dans les 30 jours suivant son arrêt, ou déjà en cours au moment de l'instauration du traitement) ont été retenues.

Ce 6ème suivi confirme qu'il persiste un nombre non négligeable et stable de grossesses exposées à l'isotrétinoïne en France. Les circonstances se sont modifiées avec une diminution importante des grossesses débutant dans le mois suivant l'arrêt du traitement, des grossesses déjà en cours au début du traitement et des femmes sans contraception, ce qui témoigne probablement d'une meilleure compréhension des patientes et d'une meilleure application du PPG.

Cependant, l'utilisation de méthodes contraceptives peu efficaces persiste et pour les méthodes plus efficaces, une mauvaise observance est encore souvent en cause en l'absence de seconde méthode associée. La question d'une éventuelle diminution de l'efficacité des DIU mérite d'être posée. Le nombre de grossesses menées à terme reste très préoccupant à la lumière des données récentes sur le risque de trouble du neuro-développement même en l'absence de malformation.

A l'issue de ce CSP ad'hoc, les discussions en lien avec l'enquête de pharmacovigilance sur les survenues de grossesse sous isotrétinoïne étaient notamment :

- Besoin d'investiguer le risque de diminution de l'efficacité du DIU alors que c'est la contraception préconisée par le PPG.
- Piste de la prescription de préservatif et d'une contraception d'urgence, en plus de la contraception en cours ou prescrite, dès l'instauration du traitement.
- Des experts, pharmaciens d'officine, partagent la possibilité de pratiquer une éducation thérapeutique avec un entretien avec la patiente pour lui rappeler les risques et les conditions du PPG.
- Retour des boîtes/comprimés non utilisés par les patients à la fin du traitement qui, en pratique, n'est pas fait.
- Poursuite de l'enquête de pharmacovigilance

Note Post CSP

Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/actualites/acne-severe-la-video-du-comite-dedie-au-renforcement-de-linformation-sur-les-risques-associes-a-lisotretinoine-est-disponible>

Vaccins COVID à ARN et grossesse

Numéro/type/nom du dossier	Comirnaty, Vaccins Moderna,
Laboratoire(s)	Pfizer/BioNtech Moderna, As
Direction produit concernée	Direction Médicale 2 pôle Anti-infectieux, Vaccins

Présentation du dossier

A la date de la séance du CSP RGA du 02 février 2021, deux vaccins sont commercialisés et disponibles sur le territoire national : COMIRNATY et MODERNA et sont des vaccins à ARNm. Les données issues des essais cliniques chez la femme enceinte sont très limitées. Les données animales ne mettent pas en évidence de risque.

Les libellés des RCP sont les suivants :

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de [XXX] chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryo-foetal, la mise-bas ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). L'utilisation de [XXX] chez la femme enceinte doit être envisagée seulement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si [XXX] est excrété dans le lait maternel.

L'ANSM souhaite partager une information transparente sur la vaccination des femmes enceintes par des vaccins à ARNm. La proposition est la suivante :

Vaccination par des vaccins à ARNm (Comirnaty® et Moderna®) chez les femmes enceintes ou allaitantes :

ce qu'il faut savoir

Les femmes enceintes qui présentent des comorbidités (surpoids, hypertension, diabète,...) semblent présenter un risque accru de développer une forme sévère de la COVID-19. Ceci justifie de s'interroger sur la vaccination chez ces femmes.

Actuellement, il n'existe pas de donnée suffisante chez la femme enceinte. Le manque de donnée clinique de sécurité durant la grossesse invite à la prudence quant aux recommandations de vaccination dans ce contexte. On note cependant que les études conduites chez l'animal avec les vaccins contre la COVID-19 autorisés aujourd'hui n'ont pas montré de conséquence néfaste sur le déroulement de la grossesse ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Au vu des données actuelles, la vaccination est à considérer chez les femmes enceintes, d'autant plus si elles présentent une comorbidité ou sont susceptibles d'être en contact avec des personnes infectées du fait de leur activité professionnelle.

En pratique :

- Chez une femme enceinte, l'ANSM leur recommande donc de discuter cette décision en étroite concertation avec leur médecin habituel ou leur gynécologue afin d'évaluer individuellement le bénéfice de la vaccination.

- Si une vaccination a été réalisée alors que la grossesse était encore méconnue, il n'existe aucun élément inquiétant à ce jour pour la mère et pour l'enfant à naître.

Il n'existe pas d'étude sur le passage dans le lait ou chez la femme allaitante mais sur la base des mécanismes biologiques, il n'y a pas d'effet attendu chez le nourrisson et l'enfant allaités par une femme vaccinée. Une vaccination est donc possible dans ce contexte, surtout s'il existe des facteurs de risque. Cette information sera régulièrement mise à jour avec l'arrivée des autres vaccins et notamment ceux à Adenovirus.

Concernant la surveillance de l'utilisation de ces vaccins chez la femme enceinte, à la date du 02 février 2021 :

- Pas de cas à ce jour déclaré au système de pharmacovigilance => en cas de cas déclaré chez une femme enceinte, celui-ci sera inclus dans le système de surveillance actuellement en place c'est-à-dire dans les rapports de PV des CRPV

- Etude épidémiologique mise en place par EPIPHARE qui inclura également des données chez la femme enceinte vaccinée
- Les membres du CSP RGA n'ont pas émis de commentaires sur l'information délivrée concernant les vaccins à ARNm chez la femme enceinte.

Note post CSP

Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-vaccins-et-femmes-enceintes>

Distilbène

Numéro/type/nom du dossier	Distilbène
Laboratoire(s)	UCB Pharma
Direction produit concernée	Direction Médicale 1 pôle endocrinologie
expert	

Présentation du dossier

Pour rappel, le diéthylstilbestrol (DES) est un œstrogène non stéroïdien commercialisé en France de 1948 à 1977 dans l'indication « prévention des avortements spontanés, des accouchements prématurés et des hémorragies gravidiques ». Il a été retiré du marché après observation d'adénose vaginale et d'adénocarcinome à cellules claires (ACCC) du vagin chez les filles exposées in utero. Dès les années 1970, d'autres complications graves ont été observées chez ces enfants (appelés « deuxième génération ») et notamment des malformations de l'appareil génital, une infertilité et des troubles neuropsychiatriques.

En 1983, une enquête de l'INSERM estimait que le nombre d'enfants nés exposés in utero au DES en France s'élevait à 160 000 (soit 80 000 filles et 80 000 garçons).

En 2010, une enquête de l'Agence avait été réalisée auprès des gynécologues médicaux et gynéco-obstétriciens afin d'appréhender leurs connaissances sur les complications liées au DES. L'analyse des réponses recueillies faisait apparaître que :

- la majorité des praticiens ne connaissaient pas précisément l'ensemble des conséquences chez les filles exposées in utero au DES,
- la recherche d'une exposition in utero n'était pas systématique dans les situations évocatrices,
- les atteintes de l'appareil uro-génital chez les garçons exposés in utero étaient peu connues des gynécologues.

Il avait alors été conclu que la mémoire sur les conséquences de l'exposition au DES se perdait avec la nouvelle génération de médecins, motivant la publication d'une « mise au point » actualisée sur les complications liées à l'exposition in utero au diéthylstilbestrol (DES) en 2011, à l'issue d'une réunion d'échange en présence d'experts et de Réseau DES France.

Notre objectif pour 2021 est de fournir une documentation actualisée à l'attention des professionnels de santé et des patients. Cela correspondra à une mise à jour de la « mise au point » de 2011. Cela permettra de communiquer auprès des professionnels de santé et du grand public notamment au travers de fiches d'information synthétiques.

Un partenariat étroit sera mis en place avec les associations concernées et notamment l'association réseau DES France.

Ce travail qui s'appuiera sur un rapport d'expertise fait par le CRPV de BORDEAUX à partir des déclarations issues du Réseau DES France recueillies avant la mise en place de la déclaration patient en 2011 et des cas enregistrés dans la BNPV ainsi que les articles de la littérature dont celles publiées par le réseau DES France. Seront également colligées les données des laboratoires concernés.

Un plan d'action est en cours de discussion/validation au niveau de la direction générale.

Des experts, membres du CSP RGA partagent leur intérêt pour participer à ce travail.

Utilisation de l'Herceptin chez la femme enceinte

Numéro/type/nom du dossier	Herceptin
Laboratoire(s)	Roche, Biogen, Amgen, Mylan, Samsung, Pfizer, Accord
Direction produit concernée	Direction Médicale 1 pôle oncologie
expert	

Présentation du dossier

Contexte :

Lors du précédent CSP RGA du 08/12/2020, il a été évoqué qu'un travail était actuellement en cours sur une recommandation de l'utilisation du trastuzumab HERCEPTIN® (traitement pivot dans le cancer du sein) chez les femmes enceintes. Ce travail est mené par le réseau CALG (Cancer associé à la grossesse) à l'hôpital Tenon situé à Paris. Il a été décidé de faire un récapitulatif des données d'utilisation du trastuzumab au cours de la grossesse, travail qui pourra servir à établir ces recommandations.

Trastuzumab est un anticorps monoclonal recombinant « humanisé » anti-HER-2. Actuellement sur le marché, on retrouve le trastuzumab en association avec emtansine (inhibiteur des microtubules) (KADCYLA®) ou seul (HERCEPTIN®; HERZUMA®; KANJINTI®; OGIVRI®; ONTRUZANT®; TRAZIMERA®). Il s'administre en perfusion intraveineuse, et seule la spécialité HERCEPTIN® possède une formulation additionnelle pour injection sous-cutanée. Sa principale indication est le cancer du sein HER-2 positif.

Actuellement en **section 4.6** du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de HERCEPTIN, il est mentionné un risque d'altération de la fonction et/ou de la croissance rénale fœtale avec oligoamnios pouvant être associé à une hypoplasie pulmonaire fœtale suite à l'utilisation du trastuzumab au cours de la grossesse.

Ont été présentées aux membres du groupes une analyse quantitative des cas de pharmacovigilance enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) ainsi que dans la Base Internationale de Pharmacovigilance (VigiBase), les résultats d'un registre de grossesse établie au Etats-Unis (Registre MoTHER), les conclusions issues du dernier Periodic Safety Update Report (PSUR) concernant le trastuzumab (EMA/H/C/PSUSA/00003110/201809), des recommandations actuelles issues du Briggs (A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk : Drugs in Pregnancy and Lactation, 11^e Edition). L'ensemble de ces éléments n'apportent d'éléments sur un nouveau risque ou n'apportent pas des informations qui seraient contradictoires à ce qui est actuellement présenté dans le RCP du trastuzumab. Il est constaté que l'information et le niveau de recommandation concernant l'utilisation du trastuzumab établie dans le RCP est à jour et de ce fait, il devra être suivi dans le cadre de ce travail mené par le réseau CALG.

Cas marquant : Il a été jugé opportun de présenter dans le cadre du CSP RGA un cas marquant relatif au trastuzumab déclaré en décembre-2020. Il s'agissait d'une grossesse sans complications menée à terme exposée au trastuzumab au cours des 4 premiers mois de grossesse dans le cadre d'un carcinome du sein chez une patiente de 31 ans. La patiente n'a pas eu l'information qu'une contraception était recommandée tout au long du traitement et jusqu'à 7 mois après l'arrêt. Ce cas pose la question du défaut d'information des recommandations de contraception établie dans le RCP. Ce cas est à garder en mémoire car mise à part cette unique notification, il n'existe pas de donnée soutenant que les mesures contraceptives ne soient pas suivies en pratique.

Discussion

Les membres du groupe ont remarqué que le libellé présenté en section 4.6 du RCP du trastuzumab n'est pas clair, notamment sur le fait que le trastuzumab est un anticorps monoclonal et de ce fait, il devrait être présenté au clinicien que son passage placentaire se situe lors du second et troisième trimestre de grossesse. D'autre part, qu'une hypothèse pharmacologique (récepteur HER-2 présent à la surface du placenta et du tissu rénal) soutient le rôle du trastuzumab dans le risque d'oligoamnios. Enfin, qu'il semble pertinent de rajouter dans le RCP la fréquence des oligoamnios suite à l'utilisation du trastuzumab en fin de grossesse. Ce dernier avis n'est pas partagé par tous les membres car il pourrait être difficile d'établir cette fréquence. Le trastuzumab est soumis à une procédure centralisée, Dans ce cadre, un PSUR est attendu pour la fin de l'année 2021 et une information consolidée devra être fournie au Rapporteur (Allemagne) avant septembre 2021 si et seulement si il est décidé de saisir de cette opportunité pour implémenter la fréquence des oligoamnios dans le RCP.

Conclusions du CSP

Il a été proposé au groupe qu'une réunion interne à l'ANSM soit programmée afin de définir les objectifs et moyens qui pourront être utilisés et que, le cas échéant, des membres de groupe soient sollicités.

Tour de Table

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS/IRSNA) : hémorragie du post-partum

Numéro/type/nom du dossier	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
Laboratoire(s)	
Direction produit concernée	

Présentation du dossier

En février 2020, un signal européen a été lancé sur la base de l'étude de Palmsten et al. 2013 sur HPP et les substances : Paroxétine, sertraline, fluoxétine, escitalopram, citalopram, amitriptyline, venlafaxine, trazodone, bupropion, mirtazapine.

A la suite des discussions européennes, il a été décidé de faire une revue complète de ce risque avec toutes les études disponibles et incluant toutes les substances SSRI et non-SSRI. A cette date, seule la duloxétine avait l'information sur ce risque dans son RCP.

En juin 2020, une revue de la littérature a été effectuée et discutée au niveau européen avec une première proposition de libellé. Puis en septembre 2020, les réponses des laboratoires ont été évaluées et de nouvelles propositions de libellé avec adoption de libellés finaux en octobre 2020¹. Voir annexe 1

1

https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwifnoCbzbvAhUh5eAKHTzCAnMQFjABeQIARAD&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fprac-recommendation%2Fprac-recommendations-signals-adopted-28-september-1-october-2020-prac-meeting_en.pdf&usq=AOvVaw3xkynTIWqlsUxY52RKvGUd

ANNEXE 1

« The PRAC considered the known association between bleeding events with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor (SNRIs), as well as with vortioxetine and further evidence from several observational studies (namely in reviews by Bruning et al 2015 and Jiang et al 2016, as well as from Heller et al 2017, Huybrechts et al 2020, Palmsten et al in 2013 and 2020 and Skalkidou et al in 2020) about occurrence of postpartum haemorrhage in association with antidepressants' use by pregnant women, particularly SSRIs and SNRIs.

No updates of the product information of mirtazapine, trazodone, amitriptyline and bupropion (including its combination with naltrexone) are warranted at present.

The innovator MAH of amitriptyline (Lundbeck) is requested to monitor haemorrhage and post-partum haemorrhage events in its next PSUSA procedure.

The wording already agreed for duloxetine remains adequate.”

Citalopram, desvenlafaxine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, milnacipran, paroxetine, sertraline, venlafaxine

Summary of product characteristics

4.4. Special warnings and precautions for use
SSRIs/SNRIs may increase the risk of postpartum haemorrhage (see sections 4.6, 4.8).

4.6. Fertility, pregnancy and lactation
Observational data indicate an increased risk (less than 2-fold) of postpartum haemorrhage following SSRI/SNRI exposure within the month prior to birth (see sections 4.4, 4.8).

4.8. Undesirable effects
Reproductive system and breast disorders:
postpartum haemorrhage*; frequency not known

* This event has been reported for the therapeutic class of SSRIs/SNRIs (see sections 4.4, 4.6).

Vortioxetine

Summary of product characteristics

4.4. Special warnings and precautions for use
Haemorrhage
[...] SSRIs/SNRIs may increase the risk of postpartum haemorrhage, and this risk could potentially apply also to vortioxetine (see section 4.6). [...]

4.6. Fertility, pregnancy and lactation
Observational data have provided evidence of an increased risk (less than 2-fold) of postpartum haemorrhage following exposure to an SSRI or SNRI within the month prior to birth. Although no studies have investigated an association between vortioxetine treatment and postpartum haemorrhage, there is a potential risk, taking into account the related mechanism of action (see section 4.4).

Package leaflet

2. What you need to know before you take Brintellix

Package leaflet

2. What you need to know before you take medicine <product name>

Warnings and precautions

Talk to your doctor before taking <product name>, especially if you have:

- History of bleeding disorders [...], or if you are pregnant (see 'Pregnancy'2)

Pregnancy

If you take <product name> near the end of your pregnancy there may be an increased risk of heavy vaginal bleeding shortly after birth, especially if you have a history of bleeding disorders. Your doctor or midwife should be aware that you are taking <product name> so they can advise you.

4. Possible side effects

Frequency not known

- Heavy vaginal bleeding shortly after birth (postpartum haemorrhage), see Pregnancy2 in section 2 for more information

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before taking Brintellix if you:

- have a tendency to bleed or bruise easily, or if you are pregnant (see 'Pregnancy, breast-feeding and fertility')

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you take Brintellix near the end of your pregnancy there may be an increased risk of heavy vaginal bleeding shortly after birth, especially if you have a history of bleeding disorders. Your doctor or midwife should be aware that you are taking Brintellix so they can advise you.

Compte-rendu