

C

Direction : Surveillance

Pôle : cellule RGA

Personnes en charge : Céline MOUNIER

Comité Scientifique Permanent Reproduction, Grossesse et Allaitement

Compte rendu de la séance du 13 Avril 2021 En téléconférence

Ordre du jour

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	Pour information
1.2	Adoption du compte-rendu de la séance du 08/12/2020	Pour approbation
1.3		
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Campagne Médicaments et grossesse	Pour information
3.	Dossiers Produits – Substances	
3.1	Antidépresseurs et grossesse : présentation des résultats MetaPreg	Pour avis
3.2	Présentation de la mise en place de la Cohorte Vaccins COVID-19 (CovacPreg)	Pour information
4.	Tour de table	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
BAUDRU Patrick	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BOUQUET Sylvain	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COMTET Marjorie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
COTTIN Judith	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COULM Bénédicte	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUGAST Pascale	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FEDRIZZI Sophie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRAS-CHAMPEL Valérie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUNDA NDOBA-MUTABESHA Chantal	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LABBE Séphora	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LACROIX Isabelle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE HENAFF Alain	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MARTIN Marine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSARDIER Jérôme	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NGUYEN Kim An	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERCHAI Sophie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
TELLEZ Stéphane	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THOMPSON-BOS Marie-Andrée	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
MOUNIER Céline	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AJJI Priscilla	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERBAIN Thomas	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAVERGNE Fabien	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MASSET Dominique	Modérateur/Coordonnateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RIPOCHE Emmanuelle	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller Médicale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VITTAZ Emilie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIN Marion	Evaluateur (Neuro)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TADDEI Cecile	Evaluateur (Neuro)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JACQUET Alexis	Evaluateur (Vaccins)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SHAIN Youssef	Evaluateur (Vaccins)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAMBERT Leo	Evaluateur (Vaccins)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
PERSONNES AUDITIONNEES			
DAUBECH-TOURNIER Marie	Antidépresseurs et grossesse : présentation des résultats MetaPreg	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PICOT Cyndie	Antidépresseurs et grossesse : présentation des résultats MetaPreg	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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 08/12/2020

Le compte rendu de la séance du 8 décembre 2021 a été adopté à l'unanimité.

Dossiers

Campagne de communication Médicaments et grossesse

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

L'information est faite au membres du CSP sur le report de date du lancement de la campagne Médicaments et Grossesse pour des raisons d'espaces médias non disponibles et d'une temporalité d'actualités médiatiques pas optimale.

Antidépresseurs et grossesse : présentation des résultats MetaPreg (Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine ISRS)

Numéro/type/nom du dossier	NA
Laboratoire(s)	NA
Direction produit concernée	Direction/ Pôle Psychiatrie Neurologie
Expert	DAUBECH-TOURNIER Marie ; PICOT Cyndie,

Présentation du dossier

1- Présentation des risques liés à la dépression pendant la grossesse par un expert externe. Pr Marie Tournier

La dépression durant la grossesse peut entraîner des risques de troubles affectifs et émotionnels, d'obésité abdominale plus fréquente chez les enfants. Les troubles sont d'autant plus importants selon l'intensité et la durée de l'état dépressif au cours de la grossesse. (S.Gentile et al)

Les données sont discordantes concernant le risque de prématurité, de petit poids de naissance et de retard de croissance intra-utérin. Le risque de pré-éclampsie semble augmenté. (S.Grogoriadis et al 2013), N.K. Grote 2010)

Le risque de dépression à l'âge adulte d'un enfant né d'une mère dépressive au cours de la grossesse est également plus important. Néanmoins, l'association disparaît quand on ajuste sur des facteurs relatifs à la dépression post-natale et aux événements apparus dans l'enfance. (M.Lahti et al 2017 ; T.Taka*Eilola 2019)

D'autre part, le risque de trouble psychotique chez l'adulte augmente aussi avec la présence d'une dépression maternelle au cours de la grossesse et de trouble psychotique chez les parents. (T.Taka-Eilola 2019)

2- Présentation des résultats de la méta-analyse (MA) sur les ISRS par Madame Cyndie Picot (Equipe MetaPreg Lyon)

Introduction :

Les effets indésirables déjà mentionnés dans les RCPs des spécialités à base d'ISRS sont : effets sérotoninergiques et syndrome de sevrage se caractérisant chez le nouveau-né notamment par : détresse respiratoire, cyanose, convulsions, hypotonie, hypertonie, tremblements, somnolence, hypertension artérielle pulmonaire persistante HTAPP du nouveau-né.

Concernant la paroxétine et fluoxétine uniquement : malformations congénitales, en particulier cardiovasculaires (communication interventriculaire et interauriculaire).

L'hémorragies du post-partum est en cours d'implémentation dans les RCPs des ISRS.

Méthode :

L'outil METAPREG est un outil créé au sein du Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie de Lyon qui a vocation à fournir une base de connaissances la plus exhaustive possible des résultats des études analytiques portant sur la sécurité d'utilisation des médicaments pendant la grossesse.

Ces données correspondent à une revue systématique des études épidémiologiques publiées suivie d'une agrégation sous la forme d'une méta-analyse sur le site www.metapreg.org.

Compte-tenu de la littérature très importante sur le sujet, il a été décidé en concertation avec l'ANSM de partir de MA publiées pour identifier les études puis de compléter avec les études publiées depuis la dernière MA publiée.

Une MA sur l'ensemble de la classe des ISRS ainsi qu'une MA par substance ont été réalisées.

Il n'y a pas eu de restriction aux études en monothérapie : ceci est précisé dans les résultats lorsque c'est le cas.

Quand il est disponible, un groupe témoin de femmes malades (femmes ayant arrêté le traitement avant la grossesse, ou diagnostiquées dépressives sans traitement) a été choisi comme groupe de référence.

Une table de correspondance sur les troubles neuro-développementaux a été établie en collaboration avec des spécialistes du domaine.

Pour ces risques, afin de ne pas exclure les études pour lesquelles les critères de jugement étaient sous forme de moyennes ou de scores, des variables continues ont été extrapolées afin de pouvoir estimer un Odd Ratio pouvant être pris en compte dans la MA.

Résultats :

A noter : les données publiées sont très limitées pour fluvoxamine. Aucun résultat ne ressort significatif pour cette substance.

Hors risques déjà mentionnés dans les RCPs pour la classe ainsi que pour plusieurs substances prises individuellement, les MA retrouvent une augmentation du risque de :

- Malformations : malformations majeures (*citalopram* 1.20 [1.10 ;1.31]), anomalies du système respiratoire (*sertraline* 2.30 [1.22 ;4.35]), des yeux (*citalopram* 1.98 [1.02 ;3.83], *paroxetine* 1.87 [1.08 ;3.26]), des oreille/de la face/du cou (*paroxetine* 2.13 [1.01 ;4.51]), atresie de l'œsophage (*fluoxetine* 2.19 [1.19 ;4.04]), dysplasie rénale (classe 3.01 [1.61 ;5.62]), pied bot (classe 1.90 [1.35 ;2.67] sauf *fluoxetine*), craniosynostose (1.88 [1.41 ;2.51] classe sauf *escitalopram*), gastroschisis/ paroi abdominale (classe 1.64 [1.10 ;2.44] et pour le *citalopram* 3.06 [1.23 ;7.61], et la *paroxetine* 2.73 [1.48 ;5.02]) ;
- Paramètres anthropométriques : prématurité (classe sauf *sertraline* 1.41 [1.25 ;1.59]), faible poids de naissance (<2500 g) (classe, sauf *fluoxetine* 1.35 [1.18 ;1.53]), poids élevé pour l'âge gestationnel (classe 1.08 [1.01 ;1.16]) ;
- Fausse-couche spontanée (<22SA) (classe 1.45 [1.30 ;1.63]) , mort fœtale in utero (>22SA) (classe 1.27 [1.07 ;1.51] et mort néonatale ; (*Fluoxetine* 1.83 [1.37 ;2.45], *Paroxétine* 1.43 [1.14 ;1.80])
- Conséquences maternelles : diabète gestationnel (classe 1.33 [1.07 ;1.66], pré-éclampsie (classe 1.64 [1.08 ;2.48]) et oligohydramnios (classe 2.03 [1.14 ;3.64]) ;
- Troubles neuro-développementaux : troubles du spectre autistique (Classe 1.36 [1.13 ;1.63]), retards psychomoteurs (classe 1.36 [1.13 ;1.63]), troubles/retard du langage (classe 1.22 [1.01 ;1.48]).

Discussions :

Les différents biais de chacune de ces MA ont été discutés en séance (effectifs exposés, biais de publication, analyses de sensibilité en fonction du groupe de comparaison, liens entre différents critères de jugement, etc).

Notamment :

- la présence d'un diabète gestationnel et d'un poids élevé pour l'âge gestationnel sont souvent associés et doivent être interprétés avec précaution ;
- les cas de pied bot positionnel et pied bot malformatif ne sont quasiment jamais distingués dans les études ;
- Concernant les troubles neuro-développementaux, la question du rôle de la pathologie peut se poser car l'OR diminue ou devient non significatif quand on compare les femmes exposées à des femmes malades.

Conclusion du CSP :

Un pré-tri des signaux considérés comme potentiels sera effectué par la cRGA et une seconde présentation sera faite lors d'un prochain CSP afin de permettre aux membres du CSP RGA de se positionner sur les risques.

Présentation de la mise en place de la Cohorte Vaccins COVID-19 (CovacPreg)

Numéro/type/nom du dossier	NA
Laboratoire(s)	NA
Direction produit concernée	Direction/pôle Vaccins et antiinfectieux
Expert	

Présentation du dossier

Contexte

Les femmes enceintes semblent présenter plus de risque de formes graves de Covid 19. Depuis le 3 avril 2021, les femmes enceintes, à partir du 2ème trimestre de grossesse, sont prioritaires pour la vaccination contre la Covid 19 avec les vaccins à ARN messager.

Bien que les données animales soient rassurantes, les données cliniques sont limitées. L'ANSM, se propose de financer, en lien avec les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) de Lyon et

Toulouse, une étude de cohorte prospective, intitulée CovacPreg, pour assurer une évaluation de la sécurité d'emploi des vaccins contre la Covid 19 chez les femmes enceintes. Ceci constituerait un complément à l'enquête de pharmacovigilance sur les EI des vaccins COVID.

Objectifs

Les objectifs de l'étude sont les suivants :

1- Principal :

- Évaluer le taux d'interruptions spontanées de grossesse (FCS, MFIU, mort-nés) dans une cohorte de femmes enceintes exposées à un vaccin contre la Covid19.

2- Secondaires :

- décrire la population de femmes enceintes vaccinées contre la covid19
- décrire les issues de grossesses et les nouveau-nés (taux de malformation, pathologies néonatales...)
- Relever les effets indésirables de la vaccination chez la femme enceinte en temps réel (système d'alerte)

Le dossier est en cours d'instruction.