

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 22 juin 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	
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Antiépileptiques : Présentation des Résultats des méta-analyses metaPreg	pour avis
2.2	Présentation des résultats des analyses APESAC sur les antiépileptiques	Pour information
2.3	Discussion et un vote sur les signaux potentiels	Pour avis

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
BAUDRU Patrick	Suppléant (association)	☐	☒
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 (association)	☐	☒
MARTIN Marine	Membre (association)	☒	☐
MASSARDIER Jérôme	Membre	☒	☐
NGUYEN Kim An	Membre	☒	☐
PERCHAIS Sophie	Membre	☐	☒
TELLEZ Stéphane	Membre	☒	☐
THOMPSON-BOS Marie-Andrée	Membre	☒	☐
ANSM			
MOUNIER Céline	Directrice SURV	☒	☐
AJJI Priscilla	Évaluatrice	☒	☐
BERBAIN Thomas	Évaluateur	☒	☐
LAVERGNE Fabien	Évaluateur	☐	☒
MASSET Dominique	Modérateur/Coordonnateur	☒	☐
RIPOCHE Emmanuelle	Évaluatrice	☒	☐
VIAL Thierry	Conseiller Médicale	☒	☐
VITTAZ Emilie	Évaluatrice	☒	☐
DEGUINES Catherine	Cheffe de pôle (Neuro)	☒	☐

PERSONNES AUDITIONNEES

PERON Audrey	Antiépileptiques : Présentation des Résultats des méta-analyses metaPreg	☒	☐
HILL Catherine	Présentation des résultats des analyses APESAC sur les antiépileptiques	☒	☐

1. Introduction

1.1. Point sur les Déclarations Publiques Intérêts 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, signale la situation de conflit d'intérêts suivante concernant le dossier « Anti-épileptiques, présentation des résultats de MetaPreg » : Monsieur Baudru Patrick, nature du lien d'intérêt de niveau 1: *direction d'activités qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif en 2017 avec le laboratoire UCB et Eisai, pour des montants respectifs de 50 et 650 euros* cependant Monsieur Baudru Patrick n'est pas présent à la séance du CSP.

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
	Baudru Patrick	direction d'activités qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif	1	2017	Sorti ☐ Absent ☒ Présent ☐

2. Dossiers thématiques

2.1. Antiépileptiques (AED) : présentation des résultats des méta-analyses (Equipe metaPreg)

Numéro/type/nom du dossier	NA
Laboratoire(s)	NA
Direction produit concernée	Neurologie psychiatrie
Expert(s)	Audrey Perron, Catherine Hill

Introduction :

Face aux enjeux de santé publique que représentent les risques potentiels liés à l'exposition prénatale aux antiépileptiques, une évaluation de l'ensemble de cette classe thérapeutique avait fait l'objet d'un rapport par l'ANSM. Celui-ci se base principalement sur les données disponibles jusqu'en 2015 et a été publié en avril 2019 (pour les études publiées entre 2015 et 2018, seules les études d'intérêt susceptibles de modifier le niveau de recommandation ont été prises en compte). Il s'agissait d'une revue de la littérature, parfois complétée par des données de pharmacovigilance issues de la BNPV et/ou fournies par les laboratoires, lorsque les données publiées étaient limitées. Les données de la littérature n'ont pas été synthétisées sous forme de méta-analyse.

Afin de prendre en compte les nombreuses données publiées depuis ce dernier rapport, l'ANSM a souhaité que soit réalisée une méta-analyse (MA) sur les AED, afin de fournir à un instant donné, une vision globale des données de la littérature disponibles sur les risques de ces substances pendant la grossesse.

Méthode :

MetaPreg est une base de connaissance destinée à rendre accessibles les résultats publiés dans la littérature scientifique sur les risques liés à l'exposition à des médicaments au cours de la grossesse, en les synthétisant sous forme de méta-analyses. Il s'agit d'une approche classique de méta-analyse. La méthodologie a été la suivante :

- La stratégie de recherche des études a été effectuée en 2 étapes : études présentes dans les méta-analyses (MA) déjà publiées puis mise à jour à partir de la date de la MA la plus récente (i.e. 2015).
- Les chevauchements des publications ont été pris en compte.
- L'exposition à l'antiépileptique a été considérée uniquement dans l'indication de l'épilepsie et seules les études en monothérapie ont été prises en compte.
- Les périodes d'expositions d'intérêt ont été définies en fonction des critères de jugement.
- Pour les groupes contrôles, certaines études ont considéré différents groupes comparateurs, leur utilisation s'est faite dans l'ordre préférentiel suivant :
 - non exposés et malades ;
 - non exposés et sans spécifier la présence/absence de maladie ;
 - non exposés et non maladie ;
 - exposés à d'autres traitements, malades.
- Des analyses de sensibilité et en sous-groupes ont été réalisées afin d'évaluer la robustesse du résultat principal

Dans un objectif de priorisation de traitement des résultats et d'optimisation des échanges au cours du CSP, l'ANSM a souhaité classer le niveau de preuve des associations statistiquement significatives des signaux potentiels comme suit : risques très probants (avérés), risques potentiels, risque insuffisamment probants (non avérés) en tenant compte notamment du biais de publication, des effectifs et de l'intervalle de confiance (IC).

La totalité des résultats ont été mis à disposition des membres du CSP en amont de la séance. Seules les associations statistiquement significatives de niveaux de risques ressortant comme « avérés » ou « potentiels » et non déjà mentionnés dans les RCP des produits ont été présentées et discutées.

Résultats :

Les résultats des différents signaux discutés en CSP sont résumés ci-dessous en 2.3

2.2. Analyse des travaux de l'APESAC Audition de Catherine Hill

Numéro/type/nom du dossier	NA
Laboratoire(s)	NA
Direction produit concernée	Neurologie psychiatrie
Expert(s)	Catherine Hill

Madame Catherine Hill a présenté les résultats de ses travaux à la demande de l'APESAC. Ce travail a été initié devant la demande des patientes d'avoir des informations sur le risque de l'utilisation des antiépileptiques chez la femme enceinte dans un objectif de permettre un choix éclairé des patientes. L'objectif de ce travail ne se limite pas à la recherche des signaux potentiels mais cherche à quantifier les risques afin de comparer les différents antiépileptiques entre eux.

Ces résultats sont retranscrits dans un flyer de l'association APESAC.

Dans sa présentation, Madame Hill reprend les risques relatifs de malformations majeures présentés pour les différents antiépileptiques et les utilise pour estimer le nombre de malformations majeures attribuables à ces antiépileptiques en 2019. En ce qui concerne les troubles neurodéveloppementaux, les critères de jugements étant nombreux et variés Madame Hill préconise de regarder tous les risques relatifs et de les résumer en montrant la proportion de critères dont le risque est augmenté.

2.3 Discussion et un vote sur les signaux potentiels

Suite aux discussions sur les résultats des méta-analyses de l'équipe MetaPreg, les membres du CSP se sont positionnés sur la pertinence de signaux potentiels à investiguer retenus et présentés.

Au total, 18 résultats ont été présentés aux membres du CSP et soumis au vote.

Substance	Risque avéré ou potentiel (selon algorithme) non mentionné dans le RCP et discutés en séance	Résultats des votes en séance : Considérez-vous le résultat suivant comme un signal potentiel ?			
		OUI	NON	Abstention	Nb de votants
Carbamazepine	Score d'Apgar < 7 (5min): OR = 1.77 [1.11; 2.81] k=5 ; I2=0 ne=1138	3	10	1	14
	TDAH : OR= 1.41 [1.06; 1.88] k=6 ; I2=0 ne=755	10	2	2	14
	Retard développement cognitif (3-6 ans) : OR = 3.13 [1.31; 7.50] k=4 ; I2=37 ne=216	11	2	1	14
Gabapentine	Prématurité (< 37 semaines) : OR = 1.54 [1.10, 2.16] ; k=4 ; I2=0 ne=453	10	3	1	14
Lamotrigine	Fente oro-faciale : OR = 4.91 [1.05, 23.08] ; k=2, I2=79% ne= 1768	6	6	2	14
	Décès intra-utérins (FCS/ MFIU* non précisé) : OR = 4.61 [1.27, 16.68] ; k=4, I2=7 ne=580	3	8	3	14
Oxcarbazepine	Fente oro-faciale : OR= 5.70 [1.13, 28.61], k=3, I2=0%, ne=391	3	5	6	14
	Polydactylie : OR : 21.81 [3.32;143.12], k=3, I2= 0%, ne= 475	NSV***	NSV***	NSV***	NSV***
Phenobarbital (PHB)/ primidone (PRM)	Retard/troubles du langage (PHB) : OR = 4.28 [1.39, 13.20]; k=3 ; I2=63% ne=101	11	1	2	14
	Petit pour l'âge gestationnel (PHB et PHB/PRM) : OR = 2.29 [1.48, 3.54] ; k=3, I2=25% ; ne= 264	7	3	4	14
	Polydactylie (PHB/PRM) : OR = 20.42 [3.25, 128.21] ; k=3, I2=0%, ne=378	NSV***	NSV***	NSV***	NSV***
Phénytoïne	Score d'Apgar < 7 (5 min) : OR = 22.18 [2.31, 213.27] ; k=2 ; I2=0 ne=55.	2	9	3	14
	Décès intra-utérins (FCS/MFIU non précisé): OR= 4.81 [1.66, 13.92] ; k=5 ; I2=0 ne=233	5	7	1	13**
Topiramate	Décès intra-utérins (FCS/MFIU non précisé) : OR = 9.39 [2.18, 40.53] ; k=4 ; I2=7 ne=70	6	7	0	13**
	Retards/troubles du langage : OR = 1.64 [1.07, 2.52] ; k=4, I2=0%, ne=517	9	2	2	13**
Valproate	Décès infantile : OR= 3.01 [1.62, 5.60] ; k=2 ; I2=0 ; ne=1694	7	3	3	13**
	Décès intra-utérins (FCS/MFIU confondus) : 1.46 [1.01, 2.11] ; k=7 ; I2=36, ne=3144	5	5	3	13**
	Mort fœtale in utero (>22SA) : 1.83 [1.01, 3.31] ; k=5 ; I2=0 ; ne=2475	7	3	3	13**

OR=Odd ratio ; k= nombre d'études ; I2 = hétérogénéité ; ne= nombre d'exposées.

*FCS : fausse-couches spontanées (<22SA) ; MFIU : mort fœtale in utero (> 22SA)

** Madame Sophie Gautier a quitté la séance

*** Non Soumis au Vote suite aux discussions sur un artéfact méthodologique

Conclusions du CSP

Madame Marine Martin fait part d'une position minoritaire. Madame Martin conteste l'absence de conclusion sur la lamotrigine et estime que les données présentées montrent une augmentation du risque de malformation majeure. D'après une analyse rapide des données présentées, faite par

Catherine Hill, à partir de 10 études rassemblant 4800 grossesses exposées, ce risque serait une augmentation de 22% du risque de base observé dans la population générale (2-3%). C'est d'autant plus important que cet antiépileptique est celui auquel le plus de femmes enceintes sont exposées à l'heure actuelle.. Elle précise qu'il est nécessaire d'investiguer plus en avant les signaux émergents sur cette substance. Madame Marine Martin souhaite que le travail réalisé sur la révision de la toxicité du Valproate par l'ANSM soit étendu à tous les antiépileptiques, et qu'une révision des Informations dans les RCP soient revue à l'EMA Pour les associations statistiquement significatives retenues comme signaux potentiels, les membres du CSP préconisent :

- Pour chaque signal potentiel validé, de vérifier l'ensemble des données qui contribuent au signal ;
- De consulter les registres d'épilepsie ;
- Pour les troubles du neuro-développement, de faire une revue de la qualité des données ;
- Pour certains signaux potentiels comme le score Apgar ils devraient être interprétés au regard d'autres paramètres pour en évaluer la pertinence clinique.

S'agissant de la Lamotrigine un plan d'action spécifique sera proposé par l'ANSM.

Pour certains signaux disposant d'un niveau de preuve peu probant et qui sont difficiles à discriminer car sous-évalués, les membres du CSP recommandent notamment :

- De sensibiliser les professionnels de santé sur la remontée des notifications spontanées avec ces AED ;
- De solliciter EpiPhare pour analyser la faisabilité de la réalisation d'une étude sur les consultations pour troubles du neuro-développement des enfants nés de femmes enceintes exposées aux AED.

L'ANSM reviendra vers les membres du CSP avec un plan d'action pour chaque signal potentiel identifié.