

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 07 décembre 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	Adoption du compte rendu du CSP RGA des 13/04 et 22/06/2021	Pour adoption
2	Dossiers thématiques	
2.1	Retour sur Enquête Vaccins-COVID-19 chez la femme enceinte	Pour information
2.2	Organisation de l'instruction des Cas Marquants chez la femme enceinte	Pour information
3.	Dossiers Produits – Substances	
3.1	Essais Clinique BBQ Prévention des Fausses Couches Spontanées Répétées par Hydroxychloroquine	Pour avis
3.2	Actualisation des données sur la Lamotrigine : Etudes MetaPreg, Regards	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		☒	☐
PERCHAISS Sophie	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		☒	☐
			☐	☐
TARDIEU Marie	Cheffe d'équipe (Hydroxychloroquine)		☒	☐
VIDIL Faustine	Evaluateur pharmacovigilance (Hydroxychloroquine)		☒	☐
DEGUINES Catherine	Cheffe d'équipe (Lamotrigine)		☒	☐
VELLA Philippe	Directeur DMM2 (Lamotrigine)		☒	☐
SHAIM Youssef	Evaluateur Pharmacovigilance (Vaccins)		☒	☐
CROMMELYNCK Samuel	Evaluateur Pharmacovigilance (Vaccins)		☒	☐
Invités				
HILL Catherine	Conseillère scientifique APESAC (Lamotrigine)		☒	☐

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 13/04/2021 et du 22/06/2021

Les comptes rendus du CSP RGA du 13/04/2021 et 22/06/2021 ont été adoptés à l'unanimité par les membres présents du CSP

Dossiers

2.1- Retour sur Enquête Vaccins-COVID-19 chez la femme enceinte

Numéro/type/nom du dossier	Enquête vaccins Covid-19
Laboratoire(s)	Pfizer Moderna Astrazeneca Janssen
Direction produit concernée	Direction de la Surveillance
Experts	Judith Cottin Isabelle Lacroix

Présentation du dossier

Une surveillance renforcée des vaccins anti-Covid-19 mis à disposition en France s'appuyant notamment, sur des enquêtes de pharmacovigilance, a été mise en place depuis décembre 2020. Dans ce cadre, un suivi particulier, transversal à tous les vaccins, est déployé afin d'identifier des effets indésirables inattendus (en termes de nouveauté ou de gravité) survenus chez la femme enceinte ou allaitante. Il permet, après analyse collégiale entre les centres régionaux de PV et l'ANSM, d'identifier des signaux potentiels qui feront l'objet, si nécessaire, de mesures de réduction du risque.

Ce rapport est accessible dans le dossier thématique « COVID-19 – Vaccins et femmes enceintes » du site officiel de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-vaccins-et-femmes-enceintes>

Résultats :

A ce jour, 426 notifications d'effets indésirables « grossesse » ont été enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), dont 293 (69 %) rapportant au moins un effet indésirable considéré comme grave. Près de 84,3 % des effets indésirables rapportés concernent le vaccin Cominarty® Pfizer qui fait partie des vaccins recommandés (ARNm) chez les femmes enceintes et qui est le vaccin le plus administré, à ce jour, en France.

Les fausses couches spontanées représentent la majorité des effets indésirables enregistrés dans la BNPV. Il s'agit d'un événement relativement fréquent en population générale. Un risque lié à la vaccination ne peut être établi, d'autant que des facteurs de risques étaient associés dans 30 % des cas. Néanmoins, les données récentes de la littérature sur d'importants effectifs n'orientent pas vers une augmentation du risque de fausse couche. Deux études se sont particulièrement intéressées à

ce risque de fausse couche spontanée et ne retrouvent pas de lien avec la vaccination contre la COVID-19.

Il n'y a pas de signal retenu à ce jour avec la vaccination chez les femmes enceintes mais certains effets indésirables tels que les effets thromboemboliques, les morts in utero, les HELLP syndromes (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets count) et des cas de contractions utérines et de métrorragies sont plus particulièrement surveillés.

Il n'y a pas de signal particulier sur les données de la littérature concernant la vaccination contre la COVID-19 et l'allaitement, mais la survenue de mastite est à surveiller. Les effets rapportés sur la lactation sont assez hétérogènes et en faible pourcentage dans une étude peu robuste méthodologiquement. Un lien avec la vaccination ne peut donc pas être établi.

En conclusion, les données de la littérature et de l'enquête de pharmacovigilance ne mettent pas en évidence, à ce jour, un risque de la vaccination contre la Covid-19 chez la femme enceinte et allaitante. Par ailleurs, il faut souligner que les données actuelles de la littérature internationale concluent, de manière concordante, que l'infection maternelle au SARS-CoV-2 augmenterait le risque de complications fœtales, maternelles, et néonatales. Ce risque pourrait être majoré par l'arrivée des variants. Il paraît donc important de rappeler les recommandations actuelles de vacciner toutes les femmes enceintes quel que soit le stade de grossesse.

Discussion lors CSP

Les membres considèrent qu'à défaut d'information sur le nombre de femmes enceintes vaccinées (données non disponibles à ce jour), il est difficile de relativiser les données rapportées dans ce suivi de pharmacovigilance.

Les membres ont discuté de la survenue de troubles menstruels chez les femmes non enceintes. A la date de la tenue de ce CSP-RGA, ce signal potentiel est toujours en cours d'expertise par l'ANSM en collaboration avec les CRPVs et le CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français).

D'une manière plus générale, les membres du CSP ont été informés de la reprise des inclusions dans la cohorte COVACPREG afin de relayer cette information.

Ont été évoqués les nouveaux traitements antiCovid-19 notamment le molnupiravir et l'association de nirmatrelvir et de ritonavir (Paxlovid) qui sont en cours d'évaluation au niveau Européen pour une autorisation prochaine de mise sur le marché.

2.2- Organisation de l'instruction des Cas Marquants chez la femme enceinte

Numéro/type/nom du dossier	azathioprine
Laboratoire(s)	Aspen pharma
Direction produit concernée	Direction de la surveillance
Expert	

Présentation du dossier

Introduction :

Il est rappelé aux membres du CSP qu'un cas marquant (CM) est signalé par un centre régional de pharmacovigilance (CRPV) à partir d'une ou plusieurs notifications d'effets indésirables et selon

plusieurs critères dont les principaux sont : la gravité du cas et le caractère attendu ou inattendu de l'effet indésirable déclaré. Chaque CM est investigué par l'agence afin qu'elle puisse prendre ou proposer des mesures de maîtrise du risque (MMR) si nécessaire. Chaque CM peut-être présenté au cours du Comité Scientifique Permanent (CSP) de Pharmacovigilance (formation SIGNAL). Les CM relatifs à la grossesse rentrent dans ce cadre ; néanmoins, les membres du CSP-RGA peuvent être sollicités dans le cadre d'une investigation complémentaire.

Présentation :

A été présenté le cas marquant rapportant une cholestase gravidique chez une patiente de 30 ans enceinte (38 SA) traitée par azathioprine depuis le début de sa grossesse dans le cadre de son traitement pour une maladie de Crohn. Suite à la prise du traitement par la patiente, le fœtus a présenté un trouble du rythme cardiaque fœtal motivant la programmation d'une césarienne trois jours plus tard aboutissant à une mort fœtal *in utero*.

La cholestase gravidique concerne environ 1 % de l'ensemble des grossesses¹. C'est une pathologie survenant le plus souvent au cours du troisième trimestre de grossesse dont les potentielles conséquences sont un risque accru de prématurité, de syndrome de détresse respiratoire et de mort fœtal *in utero*². Une publication française récente³ collige huit cas de cholestase gravidique sous azathioprine apparue chez six femmes. Il semble d'après celle-ci que l'atteinte hépatique chez une femme enceinte est biologiquement plus sévère et apparaît plus précocement sous traitement par azathioprine. Une recherche de cas similaire dans les bases de pharmacovigilance retrouve 17 cas au niveau international (VigiLyze) et 5 cas au niveau national (BNPV). Ainsi, une cholestase gravidique est un effet indésirable possiblement lié à la prise d'azathioprine. Néanmoins c'est un effet qui n'est actuellement pas référencé dans le Résumé des Caractéristiques du Produits (RCP).

En conséquence, l'ANSM a demandé aux laboratoires détenteurs d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de médicament à base d'azathioprine une revue complète des cas de pharmacovigilance rapportant une cholestase gravidique sous azathioprine issues de leur base de données en s'attachant à décrire les éventuelles complications fœtales, ainsi qu'une revue de la littérature relative à cette problématique.

Conclusions du CSP

Lors des discussions, ont été évoqués l'hépatotoxicité d'un des métabolites de l'azathioprine (6-MMPN) et l'effet de l'azathioprine elle-même sur les transporteurs hépato-biliaire et sur l'importance de les considérer dans l'analyse des cas et de la littérature qui sera faite.

Dans le cadre de cette soumission, des membres du CSP-RGA ont été sollicités pour analyser les données qui seront fournies par les laboratoires. Une présentation de leurs résultats aura lieu lors d'un prochain comité. NGUYEN Kim An et COULM Bénédicte sont deux membres experts du comité se portant volontaires pour cette analyse.

¹ Marshall HU. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9:1273-9.

² Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;124:120-33.

³ Céruti H, Kayem G, Guilbaud L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with azathioprine. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021 Apr; 50(4):102083.

3.1- Essais Clinique BBQ Prévention des Fausses Couches Spontanées Répétées par Hydroxychloroquine

Numéro/type/nom du dossier	Essai clinique BBQ
Laboratoire(s)	Aucun
Direction produit concernée	DMM1
Expert	

Présentation du dossier

1- Contexte

L'essai clinique BBQ qui vise à investiguer la Prévention des Fausses Couches Spontanées Répétées (FCSR) par hydroxychloroquine, est autorisé depuis novembre 2016 par l'ANSM. Il s'agit d'un essai multicentrique, randomisé, en double insu, contre placebo. Il est promu par le CHU de Brest.

Son objectif est de déterminer si l'administration orale d'hydroxychloroquine à la dose de 400 mg/jour, débutée avant la conception et poursuivie jusqu'à 10 SA, augmente le taux de naissances vivantes et viables chez les femmes souffrant de FCSR inexplicables avec ou sans thrombophilie connue.

En date du 19/08/2021, une déclaration d'un EvIG (Evénement Indésirable Grave) « Hexadactylie bilatérale + antéposition anale » survenus chez l'enfant d'une patiente. Cet événement porte l'occurrence de la polydactylie à 2 cas sur le nombre total de naissances à ce jour. Par conséquent, le promoteur, en concertation avec la cellule de vigilance, le coordonnateur du projet et le comité de surveillance indépendant (CSI), a décidé de suspendre temporairement les inclusions de toute nouvelle patiente dans l'essai dès le 20/08/2021, avec poursuite du traitement chez les patientes en cours de suivi et cela jusqu'à réévaluation complète de la balance bénéfice/risque du projet.

Le CSI a été informé dès le 19/08/2021 de la survenue de ce nouveau cas et celui-ci a été saisi afin de se prononcer sur les conditions de poursuite de l'étude. A la date du 26/08/2021, à la question « Faut-il modifier les documents de l'étude (notice d'information et consentement notamment) au regard des derniers événements déclarés », le CSI a répondu d' « Ajouter un paragraphe dans la fiche d'information de l'étude mentionnant qu'il est attendu environ 2% de malformations majeures comme pour toute grossesse normale. » et a précisé : « Après revue des données de l'étude BBQ (DSUR (Development Safety Update Report) n°4 et dernier SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) : « Hexadactylie bilatérale et antéposition anale. »), le CSI a émis la recommandation suivante : » poursuite du protocole sans modification. »

Dans le cadre de cette procédure, l'ANSM a pris connaissance des résultats intermédiaires de cette étude et a sollicité l'avis du CSP RGA.

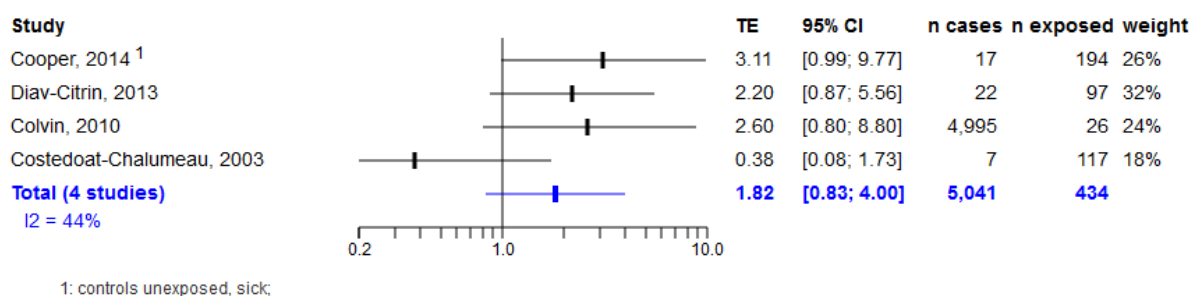
2- Hydroxychloroquine

L'état des connaissances actuelles sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine pendant la grossesse est :

- Toxicité chez l'animal sur la reproduction et notamment un risque de malformations oculaires,
- Chez l'Homme, le risque de malformations congénitales n'apparaît pas augmenté dans les différentes études épidémiologiques publiées à ce jour (nombre modéré de grossesses prospectives 1er trimestre + nombre important de grossesses exposées rétrospectives),

- L'absence d'un profil malformatif spécifique au regard des cas de pharmacovigilance rapportés par le laboratoire commercialisant l'hydroxychloroquine (analyse 2019 sur 100 cas de malformations rapportés),
- L'absence de risque foetotoxique et néonatal décrite dans la littérature,
- Une méta-analyse par Metapreg sur hydroxychloroquine au cours de la grossesse réalisée en 2020 a conclu à l'absence d'effet malformatif statistiquement significatif attribuable à la molécule.

Forest plot



<http://metapreg.org/viewMA.aspx?exposition=459&expositionPeriod=0&displaySingleStudy=yes&snapshot>

Les RCP et notice ont été revus fin 2021 au niveau européen (implémentation en cours au niveau français) et conclu à l'absence de risque statistiquement augmenté à partir d'un nombre modéré de grossesses exposées.

3- Essai clinique BBQ

- Prévention des Fausses Couches Spontanées Répétées par Hydroxychloroquine. Essai thérapeutique multicentrique, randomisé, en double insu, contre placebo.
- Critère de jugement principal : une naissance vivante et viable.
- Efficacité minimale attendue : une augmentation de 15 % du taux absolu de naissances vivantes avec l'hydroxychloroquine (réduction du risque relatif de 50%).
- Inclusion : femmes de 18 à 37 ans en désir de grossesse ayant subi au moins 3 FCS du premier trimestre consécutives et de cause indéterminée.

L'analyse des résultats préliminaires a montré qu'il y a un nombre comparable de grossesses rapportées, d'absence de grossesses à la fin de l'étude et de nombre de naissances vivantes dans les 2 bras de l'étude. En effet, dans le bras placebo on dénombre 51 grossesses dont 15 FCS et 19 naissances vivantes et dans le bras « hydroxychloroquine » 53 grossesses dont 16 FCS et 21 naissances vivantes.

Conclusions du CSP

La survenue de malformations des membres inférieurs (polydactylie) a été discutée. En effet, au-delà des 2 cas rapportés, il est à noter que le cas de poly-malformations présente également une malformation des membres.

L'ensemble des membres du CSP partagent la difficulté de conclure sur le risque sans tenir compte des données d'efficacité. Tous s'accordent sur le manque d'efficacité apparente du traitement par hydroxychloroquine et sur le fait que le rationnel sur lequel repose l'utilisation de cette molécule dans les FCS répétées sans étiologie identifiée pose question.

Certains membres s'interrogent sur la survenue des cas de MFIU et de malformation dans le bras traité. D'autres membres estiment n'avoir pas assez d'éléments sur les cas de malformations/MFIU et sur le contexte de leur survenue pour se positionner sur ce point.

L'ensemble des membres du CSP RGA estiment que les éléments précités n'incitent pas à la poursuite de cette étude.

3.2- Actualisation des données sur la Lamotrigine : Etudes MetaPreg, Regards

Numéro/type/nom du dossier	Lamotrigine
Laboratoire(s)	Glaxosmithkline
Direction produit concernée	DMM2
Expert	Judith Cottin Isabelle Lacroix

Présentation du dossier

1. Introduction :

Suite à la présentation lors du CSP-RGA du 22 Juin 2021 des résultats issus des méta-analyses MetaPreg sur l'ensemble des médicaments composant la classe des antiépileptiques, l'ANSM a souhaité mener des investigations supplémentaires sur la lamotrigine. Celles-ci prévoyaient une analyse complémentaire par l'équipe de MetaPreg en tenant compte de toute indication connue de la lamotrigine ainsi qu'une analyse critique approfondie des études incluses dans la méta-analyse. Dans un objectif d'exhaustivité, il a également été demandé des investigations supplémentaires dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et dans la cohorte de femmes enceintes (EFEMERIS).

2. Présentation :

2.1. Risque malformatif

BNPV, EFEMERIS, Rapports Européens

Au 6 juillet 2021, 76 cas de malformation majeure chez des fœtus exposés à la lamotrigine en monothérapie au cours du 1er trimestre ont été rapportés dans la BNPV. Les malformations le plus souvent rapportées sont les malformations cardiaques et du système nerveux central. Dans la répartition des cas de malformation, on observe une fréquence de malformations du système nerveux et de fentes oro-faciales plus élevée que celle observée en population générale (données EUROCAT).

D'après les données de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB), 68 femmes ont été exposées à la lamotrigine pendant la grossesse sur 36 979 femmes enceintes ayant eu une grossesse entre 2015 et 2018 soit 0,2 %. D'après les données de la cohorte EFEMERIS, sur une période allant de 2004 à 2018, le taux de femmes enceintes exposées à la lamotrigine était de 0,18 %.

Jusqu'ici les conclusions des différents rapports européens relatifs à la lamotrigine (dernier rapport PSUSA datant de Juillet-2018) ne retiennent pas un sur-risque malformatif d'une exposition à la lamotrigine.

MetaPreg

Cette analyse suit une approche standard de méta-analyse (MA) à savoir une revue de toutes les études comparatives disponibles dans la littérature. La stratégie de recherche dans PubMed et Embase se passe en deux étapes : études présentes dans les MA déjà publiées (i), puis mise à jour à partir de la date de la MA la plus récente (ii). Les critères d'éligibilités étaient : exposition en monothérapie ; expositions dans l'indication de l'épilepsie ; périodes d'expositions jugées pertinentes en fonction des événements. Secondairement, une MA a été réalisée en tenant compte de toutes les indications afin de pouvoir identifier un sur-risque qui n'aurait pas été identifié par manque de puissance. Certaines études ont considéré différents groupes comparateurs ; leur utilisation se fait dans l'ordre préférentiel suivant : non-exposé et malade ; non-exposé et sans spécification sur la présence de la maladie en question (épilepsie) ; non-exposé et non malade ; exposé à d'autres traitements et malade. Des analyses de sensibilité ont été effectuées selon le type d'étude, le choix du groupe témoin et la réalisation d'ajustements dans les études analysées. Une analyse en sous-groupe a été réalisée selon le type de groupe témoin.

La méta-analyse (MA) limitée à l'indication de l'épilepsie (12 études incluses) met en évidence un risque à la limite de la significativité statistique (1.27 ; [1.00 ; 1.61]) de malformation congénitale majeure. En tenant compte de l'ensemble des indications de la lamotrigine, deux nouvelles études ont été incluses à la MA qui ne met pas en évidence de sur-risque de malformation congénitale majeure mais reste proche de la significativité statistique (1.19 ; [0.97 ; 1.45]).

L'analyse de sensibilité dans le sous-groupe non-exposé et malade ne montre pas de sur-risque de malformation congénitale majeure (1.18 ; [0.88 ; 1.57]). Il n'a pas été mis en évidence un risque spécifique sur une malformation particulière. En tenant compte de tous les types de malformation (majeure et mineure), l'analyse n'apporte pas de nouveaux éléments.

2.2. Risque de troubles du neurodéveloppement

BNPV, EFEMERIS, Rapports Européens

Au 6 juillet 2021, un total de 40 notifications rapportant un trouble du neurodéveloppement chez des fœtus exposés à la lamotrigine au cours de la grossesse ont été rapportés, dont 17 cas rapportant une exposition à la lamotrigine en monothérapie. Les types de troubles le plus souvent rapportés sont les troubles du spectre autistique et des retards psychomoteurs.

MetaPreg

Quatre résultats jugés statistiquement significatifs ont été discutés lors de ce CSP-RGA. Il s'agissait des résultats portant sur le risque de trouble du déficit de l'attention avec/sans hyperactivité (TDAH) ; sur le risque de troubles du développement psychomoteur ; sur le risque de retard du développement cognitif (< 3 ans) ; sur le risque de diminution du Quotient Intellectuel (QI).

Concernant le trouble du déficit de l'attention avec/sans hyperactivité (TDAH), la MA limitée à l'indication de l'épilepsie (deux études incluses) ne met pas en évidence un risque statistiquement significatif de TDAH (1.42 ; [0.72 ; 2.78]). En tenant compte de l'ensemble des indications, une nouvelle étude a été incluse à la MA. Celle-ci met en évidence un sur-risque de TDAH (1.81 ; [1.17 ; 2.79]). Etant donné le nombre limité d'études, les analyses de sensibilité réalisées sont peu ou pas contributives.

Cependant, en incluant à cette MA les études évaluant le diagnostic de TDAH sur base d'échelle de diagnostic ou basé sur un proxy (prescription d'un traitement pour le TDAH), deux études supplémentaires sont incluses dans l'indication restreinte à l'épilepsie et trois études supplémentaires incluses dans l'indication non-restreinte à l'épilepsie. Cette inclusion ne met pas en évidence de sur-risque de diagnostic de TDAH.

Concernant les troubles du développement psychomoteur, la MA limitée à l'indication de l'épilepsie (quatre études incluses) met en évidence un risque statistiquement significatif (2.68 ; [1.29 ; 5.56]) de trouble psychomoteur. Aucune nouvelle étude supplémentaire n'a pu être incluse à la MA lors de l'extension de l'analyse à l'ensemble des indications. Compte tenu du faible nombre d'études, les analyses de sensibilité réalisées sont peu ou pas contributives. D'autre part, étant donné les effectifs très limités rapportés dans chacune de ces études (163 grossesses exposées sur l'ensemble de ces quatre études), ces résultats paraissent fragiles statistiquement. Néanmoins, une étude (Rihtman, 2013) paraît plus robuste méthodologiquement que les autres et mentionne un sur-risque de trouble psychomoteur (2.79 ; [1.31 ; 5.92]).

Concernant le retard du développement cognitif (< 3 ans), la MA limitée à l'indication de l'épilepsie (deux études incluses) met en évidence un risque statistiquement significatif (3.42 ; [1.17 ; 9.98]) de retard du développement cognitif chez des enfants de moins de 3 ans. Aucune nouvelle étude supplémentaire n'a pu être incluse à la MA lors de l'extension de l'analyse à l'ensemble des indications. Étant donné le nombre limité d'études, les analyses de sensibilités réalisées sont peu ou pas contributives. Compte tenu des effectifs très limités rapportés dans chacune de ces études (42 grossesses exposées en tout et 7 cas), ces résultats paraissent fragiles statistiquement. D'autre part, les MA concernant le risque de retard du développement cognitif chez les enfants de 3 à 6 ans (trois études) et chez des enfants de plus de 6 ans (trois études également) ne mettent pas en évidence de sur-risque, que cela soit en considérant la seule indication de l'épilepsie ou toutes indications confondues de la lamotrigine.

Concernant la diminution du Quotient Intellectuel (QI), la MA limitée à l'indication de l'épilepsie (trois études incluses) ne met pas en évidence un risque statistiquement significatif (3.39 ; [0.56 ; 20.57]) de baisse du QI chez des enfants exposés in utero. En tenant compte de l'ensemble des indications, une seule étude supplémentaire (Coste, 2020) a été incluse à la MA, avec un poids prépondérant (98 %), modifiant le résultat de façon significative (2.53 ; [1.15 ; 5.56]). Il s'agit d'une étude sur le Système National des Données de Santé (SNDS) avec un grand nombre de patientes exposées (2 813 patientes) mais dont la méthode paraît peu robuste pour ce type d'évènement : abaissement du QI défini par un diagnostic de retard mental. Se rajoute à ceci la problématique de l'utilisation de proxy non adapté pour les ajustements sur des facteurs de risque essentiels et de la perte d'un groupe contrôle cliniquement plus pertinent comparé au rapport préliminaire posant la question de la prise en compte des facteurs de confusion. D'autre part, les études incluses dans la MA limitée à l'indication de l'épilepsie, en particulier les études de Rihtman et al. 2013 et de Cummings et al. 2011, possèdent une méthode plus adaptée à cette évaluation et paraissent plus pertinentes dans l'évaluation de l'abaissement du QI. Celles-ci sont basées sur de véritables résultats de tests de QI chez des enfants de 4 à 5 ans ou des enfants de plus de 3,5 ans et rapportent des résultats de tests réalisés par des évaluateurs en condition de « double-aveugle ». Ces études ne montrent pas de sur-risque d'abaissement du QI (1.65 ; [0.78 ; 3.49] et 1.10 ; [0.10 ; 13.70], respectivement).

3. Plan d'action proposé par l'ANSM:

L'agence propose un plan d'action basé sur trois actions :

1 - Partage de ces résultats au niveau européen (Rapporteur : Pays-Bas).

2 - Engagement de l'équipe MetaPreg de mettre à jour ces résultats dès mise en évidence d'une nouvelle publication sur ce sujet avec information des membres du CSP-RGA.

3 - Mise à jour de la synthèse du rapport : « Etat actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux. Synthèse de Avril 2019 » et publication sur le site de l'ANSM lors du 1er semestre de l'année 2022.

Conclusions du CSP

La discussion a porté principalement sur les résultats de l'étude menée par l'équipe MetaPreg.

C.HILL préconisait de considérer toutes les études en ne se limitant pas aux critères d'inclusion appliqués par l'équipe MetaPreg. Cela a conduit à une augmentation du risque « faible » (un risque de base malformatif multiplié par 1,2 environ) et de ce fait, il faut inclure davantage de grossesses exposées à la lamotrigine pour obtenir une puissance convenable.

A été évoqué par d'autres membres le fait que les analyses de sensibilité présentées apportent des éléments qui ne vont pas dans le sens de la mise en évidence d'un sur-risque malformatif jugé comme pertinent cliniquement. Ainsi sur 12 études, 11 études sont non-ajustées et 1 considérée incomplètement ajustée, c'est-à-dire ajustée sur des éléments considérés comme non pertinents. L'analyse de sensibilité ne montre pas de sur-risque de malformation congénitale majeure par rapport au groupe non-exposé et malade qui reste le groupe pour lequel on a le plus de données et est considéré comme le plus pertinent pour cette évaluation.

C.HILL précise que le choix de la population contrôle dans l'ordre : épileptique non traitée, puis population générale ne tient pas compte des effectifs. Dans les études avec les deux groupes contrôle, cette stratégie peut représenter une perte de puissance importante, au prix d'un risque de biais qui peut être étudié.

M.MARTIN évoque que ces résultats ne sont pas concordants avec son ressenti à partir des « données de terrain ».

M.MARTIN préconise de considérer un critère global de trouble du neurodéveloppement et de ne pas le découper en sous-catégories de troubles tels que l'autisme, le trouble du comportement, etc... L'équipe MetaPreg répond qu'elle a utilisé des critères qui répondent à une catégorisation faite au préalable de l'étude et celle-ci a été validée par un expert. S.BOUQUET rajoute que l'ensemble des pathologies du comportement ne peuvent pas être regroupés car relèvent de symptômes, critères de diagnostic et conséquences différentes.

En dehors des avis minoritaires rapportés ci-dessus, la majorité des experts estime que ces résultats ne permettent à ce stade pas de conclure sur l'association entre lamotrigine et les malformations congénitales et les troubles du neurodéveloppement. Le plan d'action proposé est adopté à la majorité sans modification suggérée.

Tour de Table

Pas de sujet