

Direction : Surveillance
Pôle : cellule RGA
Personnes en charge : Céline MOUNIER

Comité Scientifique Permanent Reproduction, Grossesse et Allaitement

Compte rendu de la séance du 01 février 2022 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	
2	Dossiers thématiques	
2.1	Anti Vitamine K – modification de l'information produit	Pour avis
2.2	Risque d'hypertension gestationnelle chez les femmes traitées par antidépresseurs IRSNA pendant leur grossesse : Etude dans EFEMERIS	Pour avis
3.	Tour de table	
3.1	Point d'information Vaccins COVID -19	Pour information

Participants

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Membres			
BAUDRU Patrick	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
NGUYEN Kim An	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERCHAISSophie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
AJJI Priscilla	Etudiante Thèse	<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	Coordonnateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RIPOCHE Emmanuelle	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller Médicale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VITTAZ Emilie	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENSAID-LAKDAR Badis	Cheffe d'équipe (AVK)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GOEBEL Françoise	Evaluateur pharmacovigilance (AVK)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEGUINES Catherine	Cheffe d'équipe (IRSNA)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VELLA Philippe	Directeur DMM2 (IRSNA)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PERRIN Marion	Evaluateur Phamacovigilance (IRSNA)	<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

Dossiers

2.1- Anti Vitamine K – modification de l'information produit

Numéro/type/nom du dossier	Anti Vitamine K – modification de l'information produit
Laboratoire(s)	MERUS Labs LUXCO, MERCK Santé, TEOFAEMA srl
Direction produit concernée	Direction Médicale 1 (pole cardio Hémato)
Experts	ANSM

Présentation du dossier

L'ANSM a été destinataire d'un cas marquant d'une acranie/anencéphalie découverte à 12 SA (semaines d'aménorrhée) chez une patiente exposée à la coumadine jusqu'à 4-5 SA, date de la découverte de la grossesse. Actuellement, il est mentionné dans le RCP de la coumadine des effets embryotoxiques tels qu'un syndrome malformatif décrit dans environ 4 % à 7 % des grossesses exposées entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée. Le dossier a été présenté lors de la séance du CSP Signal du 11/01/2022. La principale conclusion est que la prise en compte de la demi-vie d'élimination n'est pas clairement mentionnée dans le RCP en rubrique 4.6, pour préparer un «switch» par l'héparine : il faut arrêter avant 5 SA pour respecter la non-exposition entre 6 à 9 SA.

Spécialités concernées

Substances	Warfarine	Fluindione	Acenocoumarol
Spécialités	Coumadine	Préviscan	Sintrom, Mini-sintrom
Procédure	nationale	nationale	nationale
Demi-vie d'élimination	35 à 45 heures	31 heures.	8 à 11 heures.

Propositions

Afin de pouvoir proposer un délai d'élimination adéquat, il est nécessaire de prendre 5 demi-vies (5 $t_{1/2}$). Par conséquent les délais nécessaires seraient les suivants :

Substances	Warfarine	Fluindione	Acenocoumarol
5 $t_{1/2}$	225 h = 10 jours	155 h = 7 jours	55 h = 3 jours

Les modifications au niveau des rubriques du RCP et de la notice seraient les suivants : (exemple de la coumadine)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

(...)

Une exposition à COUMADINE pendant la grossesse entraîne une augmentation du risque des malformations congénitales majeures (embryopathie et fœtotoxicité), des hémorragies fœtales et/ou néonatales et un risque accru d'avortement spontané et de mortalité fœtale.

Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent être pleinement informées des risques en cas d'exposition au cours de la grossesse, de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement **et jusqu'à 10 jours après l'arrêt de celui-ci** et d'anticiper un projet de grossesse afin de permettre le relais par une alternative thérapeutique plus sûre (voir rubrique 4.6).

Chez la femme enceinte, la prescription de warfarine est contre-indiquée, sauf situation exceptionnelle (voir rubriques 4.3, 4.4 « Utilisation chez la femme enceinte portant une valve cardiaque mécanique » et 4.6).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

En raison des effets tératogènes, fœtotoxiques et néonataux de la warfarine, les femmes en âge de procréer doivent être pleinement informées des risques en cas d'exposition au cours de la grossesse, de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement **et jusqu'à 10 jours après l'arrêt de celui-ci** et d'anticiper un projet de grossesse afin de permettre le relais par une alternative thérapeutique plus sûre.

Notice proposée

Ne prenez jamais COUMADINE 2 mg, comprimé sécable :

(...)

· en cas de grossesse, sauf si vous êtes porteuse d'une valve cardiaque mécanique (voir rubriques Mise en garde et Grossesse et allaitement).

Mises en garde spéciales

(...)

Femmes en âge de procréer - Grossesse

En cas de prise pendant la grossesse, ce médicament peut nuire gravement à l'enfant à naître (voir rubrique Grossesse et allaitement).

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, votre médecin doit vous informer des risques en cas de prise pendant la grossesse et vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement **et jusqu'à 10 jours après l'arrêt de celui-ci**. Prévenez votre médecin si vous souhaitez être enceinte ou si vous êtes enceinte, sauf cas très particulier, votre traitement sera interrompu avant le début de la grossesse.

N'arrêtez jamais votre traitement sans avis médical (voir la rubrique Grossesse et allaitement).

Grossesse

Ce médicament ne doit jamais être utilisé pendant la grossesse sauf si vous êtes porteuse d'une valve cardiaque mécanique et que vous présentez un risque élevé de thrombose. Dans ce cas, votre médecin peut décider de vous prescrire ce médicament pendant votre grossesse, après vous avoir expliqué les risques pour l'enfant à naître.

La prise de ce médicament pendant votre grossesse peut nuire gravement à l'enfant à naître puisqu'il peut provoquer un taux élevé de malformations congénitales (notamment de la face, du cerveau et du squelette), des hémorragies chez l'enfant à naître ou le bébé, le décès du fœtus ou une interruption spontanée de votre grossesse.

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, votre médecin doit vous informer des risques en cas de prise pendant la grossesse et vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement **et jusqu'à 10 jours après l'arrêt de celui-ci**.

ur

L'information sur l'utilisation des AVK pendant la grossesse disponible sur le site internet de l'ANSM, serait également mise à jour avec mention d'une contraception qui devra être prolongée après arrêt du traitement par AVK pour que son élimination de l'organisme soit complète et éviter une exposition du futur enfant.

Discussion lors CSP

Un expert rapporte qu'il y a un nombre élevé d'expositions aux AVK en début de grossesse chez des femmes qui ignorent être enceintes, et dans des indications qui ne justifient pas leur prise (souvent des phlébites). La question se pose alors du manque de sensibilisation des professionnels de santé, sur le risque chez une femme enceinte, que représente l'utilisation de ces molécules connues comme étant tératogènes. Il est discuté la nécessité de communiquer, en parallèle d'une modification des RCP.

Un expert mentionne que la prescription des AVK a beaucoup évolué, les initiations de traitement sont notamment mineures de nos jours par rapport à celle des AOD. Il indique qu'il serait pertinent de dénombrer le nombre de prescriptions chez la femme enceinte.

Un expert relève la problématique de la visite pré-conceptionnelle. Les femmes enceintes consultent quand elles sont souvent déjà à 5/6 SA, ce qui ne représente qu'un retard de règles de 7 à 14 jours. L'information d'anticiper une grossesse est donc primordiale, notamment auprès des cardiologues et des gynécologues prescrivant le contraceptif. C'est également le cas auprès du médecin traitant, qui voit sa patiente souvent et étant donné qu'une fois équilibré, l'INR doit être dosé au moins 1 fois par mois, et plus souvent si nécessaire.

Bien que contre-indiqué pendant la grossesse, il est rappelé que chez la femme enceinte portant une valve cardiaque mécanique et présentant un risque élevé de thromboembolie, les bénéfices potentiels de l'AVK peuvent l'emporter sur les risques. Dans cette situation, la décision d'initier un traitement par AVK ou de le poursuivre doit être discutée entre le professionnel de santé et la patiente en prenant en compte, pour chaque patiente, les risques et les avantages spécifiques liés à sa situation médicale ainsi que les recommandations médicales les plus à jour.

Discussion sur le plan d'action :

En supplément des propositions de modifications de l'agence, différentes mesures additionnelles ont été recommandées :

- Faire remonter l'information à un niveau plus élevé en modifiant le carnet patient AVK (géré par la CPAM).
- Prévenir les médecins généralistes et les professionnels concernés via les sociétés savantes (Cespharm, Fédération Française de Cardiologie, CMG).
- Inclure l'information relative au risque tératogène dans les programmes d'éducation thérapeutique de la patiente au sujet des AVK.
- Estimer le nombre de patientes en âge de procréer traitées par AVK en France et vérifier si elles ont une contraception (données de remboursement, données d'exposition à demander à EPIPHARE).
- Vérifier qui est le prescripteur pendant la grossesse et aussi 3 mois avant celle-ci, pour mieux cibler l'information (cardiologue ou généraliste) via les données du SNDS.

-Modifier la rubrique 4.6 section grossesse : « (...) un syndrome malformatif a été décrit dans environ 4% à 7% des grossesses exposées le plus souvent entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée.»

Conclusions du CSP

L'ensemble des membres du CSP approuve le plan d'action proposé par l'ANSM.

2.2- Risque d'hypertension gestationnelle chez les femmes traitées par antidépresseurs IRSNa pendant la grossesse : Etude dans EFEMERIS

Numéro/type/nom du dossier	Risque d'hypertension gestationnelle chez les femmes traitées par antidépresseurs IRSNa pendant leur grossesse : Etude dans EFEMERIS
Laboratoire(s)	Non applicable
Direction produit concernée	Direction Médicale 2 (Pole Psychiatrie Neurologie)
Expert	Isabelle LACROIX

Présentation du dossier

Introduction :

Une étude utilisant la base de données EFEMERIS, base de données rassemblant l'ensemble des prescriptions et délivrances de médicaments des femmes enceintes de Haute-Garonne entre 2004 et 2019, a été menée par le réseau REGARDS sur le risque d'hypertension gestationnelle chez les femmes traitées par des antidépresseurs inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradréline (IRSNa) pendant la grossesse.

Résultats :

Au total, 308 (0,2 %) femmes exposées aux IRSNa pendant la grossesse, 1 627 (1,1 %) femmes exposées aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et 144 580 (98,7 %) femmes non exposées aux IRSS et IRSNa ont été incluses dans l'analyse.

Parmi les IRSNa, la venlafaxine était le principe actif le plus prescrit (84,4%), suivi de la duloxétine (11,7%) et du milnacipran (4,2%).

Les nouveau-nés exposés aux IRSNA et IRS *in utero* étaient plus souvent nés prématurés (10,0% et 8,3% *versus* 6,2%) (IRSNA *versus* non exposés : P=0,01) et avaient plus de petits poids de naissance (10,0% et 9,1% *versus* 6,0%) (IRSNA *versus* non exposés : P=0,01).

La proportion de femmes ayant présenté une hypertension gestationnelle est plus élevée chez les femmes exposées aux IRSNa (9,1 %) par rapport aux femmes exposées aux IRS (5,4 %) (OR ajusté=1,82 [1,16-2,87] ; P value = 0,01) et aux femmes non exposées (4,3 %) (ORa=2,21 [1,48-3,29] ; P value <0,0001).

Cette étude montre un risque accru d'hypertension gestationnelle chez les femmes traitées par des antidépresseurs IRSNa. L'hypertension gestationnelle concerne environ 6 % des femmes enceintes et peut provoquer des complications graves voire fatales pour le déroulement de la grossesse et pour la mère.

La dépression est une pathologie relativement courante pendant la grossesse et sa prévalence varie selon les études de 5 à 20 %. Dans la population générale, des effets presseurs sur la tension artérielle ont été associés à l'utilisation des médicaments de la dépression en particulier les IRSS et IRSNa. Les antidépresseurs les plus récents (IRSNa) par leur augmentation de l'activité noradrénergique (monoamine pressive) dans le système nerveux central, sont susceptibles d'induire une augmentation de la pression artérielle, ce qui peut être considéré comme une plausibilité pharmacologique de cette association.

Dans la littérature, les données relativement nombreuses restent controversées. Plusieurs études^{1,2} rapportent une association entre la prise d'antidépresseur IRS et le risque d'hypertension gestationnelle. D'autres études^{3,4} sur la base d'effectifs relativement importants (408 et 1216 femmes exposées à un IRSNa au cours de la grossesse, respectivement) rapportent une association entre la prise d'IRSNa et le risque de pré-éclampsie, risque qui n'a pas été retrouvé chez les femmes exposées aux IRSS. Cependant, la plus récente des études ne rapporte pas de sur-risque de pré-éclampsie sur la base de plus de 3000 femmes exposées à la duloxétine au cours de leur grossesse, comparativement à des femmes non-exposées⁵.

Conclusions du CSP

Un membre rapporte, que les résultats de cette étude vont dans le sens des cas d'hypertension gestationnelle sous IRSNa (essentiellement la venlafaxine) observés au sein du CRPV.

Les experts ont discuté de la période d'exposition d'intérêt au cours de la grossesse. Concernant l'évènement de pré-éclampsie, il semble que la période d'exposition d'intérêt soit une exposition au cours du 1^{er} et 2nd trimestre seulement. Cette considération a été discutée sans pour autant aboutir à un consensus. Finalement, il a été demandé au rapporteur de cette étude de conduire une investigation supplémentaire uniquement basée sur les femmes exposées au cours du 1^{er} trimestre de grossesse.

Les membres estiment qu'il y a un défaut d'information des professionnels de santé prescripteurs d'antidépresseurs concernant le risque spécifique d'hypertension artérielle attribuable aux antidépresseurs IRSNa.

Plan d'action présenté aux membres :

Le plan d'action suivant a été présenté aux membres :

- demander au rapporteur de cette étude de conduire une investigation additionnelle en ne considérant que les femmes exposées aux IRSNa au cours du 1^{er} trimestre de grossesse ;
- demander à l'équipe MetaPreg, qui est en cours finalisation de la méta-analyse sur les IRSNa, d'investiguer plus particulièrement le risque de pré-éclampsie et de prématurité (à défaut de pouvoir investiguer indirectement le risque d'hypertension gestationnelle car évènement peu rapporté dans les publications) en tenant compte de la période d'exposition d'intérêt ;

¹ Toh S, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Chambers CD, Hernández-Díaz S. Selective serotonin reuptake inhibitor use and risk of gestational hypertension. *Am J Psychiatry*. 2009 Mar;166(3):320–8

² De Vera MA, Bérard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Aug;74(2):362–9

³ Palmsten K, Setoguchi S, Margulis AV, Patrick AR, Hernández-Díaz S. Elevated risk of preeclampsia in pregnant women with depression: depression or antidepressants? *Am J Epidemiol*. 2012 May 15;175(10):988–97

⁴ Palmsten K, Huybrechts KF, Michels KB, Williams PL, Mogun H, Setoguchi S, et al. Antidepressant use and risk for preeclampsia. *Epidemiol Camb Mass*. 2013 Sep;24(5):682–91

⁵ Huybrechts KF, Bateman BT, Pawar A, Bessette LG, Mogun H, Levin R, et al. Maternal and fetal outcomes following exposure to duloxetine in pregnancy: cohort study. *BMJ*. 2020 Feb 19;368:m237

- S'il y a lieu, préciser cet effet dans le RCP de ces trois substances IRSNa et faire une communication auprès des professionnels de santé sur ce risque.

Toutes deux passant obligatoirement par une procédure européenne.

Le plan d'action présenté a été adopté par les membres du CSP.

Tour de Table

3.1 Point d'information Vaccins COVID -19

Introduction :

Le suivi national de pharmacovigilance des vaccins COVID-19, a rapporté plusieurs cas de contractions utérines avec les vaccins COMIRNATY et SPIKEVAX. La chronologie était souvent compatible avec le rôle du vaccin dans la survenue de ces contractions. Une analyse spécifique de ces cas a été demandée aux rapporteurs CRPV de l'enquête spécifique par l'ANSM.

Résultats :

Au total, 29 cas de contractions utérines post-vaccination ont été recueillis. Soit, 24 cas après une vaccination par COMIRNATY et 5 par une vaccination avec SPIKEVAX. Bien que, globalement, le nombre de cas de contractions utérines post-vaccination soit assez bas, il est plus élevé avec COMIRNATY. Ceci paraît normal puisque ce vaccin a été le plus utilisé chez les femmes enceintes. Dans plus de la moitié des cas, le rôle du vaccin semble probable compte tenu de la chronologie et de l'absence d'autres facteurs de risque de contractions utérines.

Ces contractions utérines ont été de courte durée et ont évolué favorablement dans la majorité des cas. Dans 1 cas, l'évolution a été défavorable (déclenchement d'accouchement à 22 SA) mais le délai d'apparition des contractions par rapport à la vaccination était plus long que dans les autres cas.

Dans la littérature, les données^{6,7,8} concernant la survenue de contractions utérines après vaccination COVID-19 sont limitées et ne permettent pas d'établir un risque accru de contractions utérines. Les données concernant la survenue de contractions utérines après vaccination par d'autres vaccins non-vivants comme par exemple celui de la grippe⁹, largement utilisé chez les femmes enceintes, n'ont pas mis en évidence un tel risque.

Par ailleurs, les études pharmaco-épidémiologiques évaluant les risques de la vaccination antigrippale n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque de prématurité. Quelques hypothèses peuvent être évoquées quant au mécanisme éventuel de survenue de contractions en post-vaccination telles que le stress ou la réaction inflammatoire lié à l'acte vaccinal.

Le nombre de cas de contractions utérines rapportés reste très faible et parmi ceux pouvant être en lien avec la vaccination, l'évolution a été favorable en 1 à 3 jours. De ce fait, cet effet reste sous surveillance particulière et ne remet pas en cause le bénéfice de la vaccination chez les femmes enceintes.

⁶ Bookstein Peretz S, Regev N, Novick L et al. Short-term outcome of pregnant women vaccinated with BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* sept 2021;58(3):450-6

⁷ Bleicher I, Kadour-Peero E, Sagi-Dain L, Sagi S. Early exploration of COVID-19 vaccination safety and effectiveness during pregnancy: interim descriptive data from a prospective observational study. *Vaccine.* 22 oct 2021;39(44):6535-8

⁸ Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, DeSilva M, et al. Receipt of COVID-19 Vaccine During Pregnancy and Preterm or Small-for-Gestational-Age at Birth - Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 15, 2020-July 22, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Jan 7;71(1):26-30.

⁹ Juvet LK, Robertson AH, Laake I, Mjaaland S, Trogstad L. Safety of Influenza A H1N1pdm09 Vaccines: An Overview of Systematic Reviews. *Front Immunol.* 2021; 12:740048



Remarques lors du CSP :

Il a été précisé que cette analyse ne portait que sur les contractions apparues lors d'une grossesse et non pas hors contexte de grossesse.