

Direction : Surveillance  
Pôle : cellule RGA  
Personnes en charge : Dominique MASSET

### Comité Scientifique Permanent Reproduction, Grossesse et Allaitement

Compte rendu de la séance du 11 octobre 2022  
*En téléconférence salle A011*

#### Ordre du jour de la séance

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	
1.2	Adoption du CR du CSP RGA du 21 juin	Pour adoption
<b>2</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	Présentation de la mise à jour de la synthèse du rapport AED.	Pour avis
<b>3.</b>	<b>Tour de table</b>	
3.1	Mise à jour de la rubrique allaitement des RCP des spécialités à base de clindamycine, pristinamycine, amoxicilline +/- acide clavulanique	Pour information

## Participants

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>				
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 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 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"/>
<b>ANSM</b>				
MOUNIER Céline	Directrice		<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSET Dominique	Coordonnateur		<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"/>
KARAM Fatiha	Evaluateur		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

BENKEBIL Mehdi	Directeue adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEGUINES Catherine	Cheffe d'équipe (IRSNA)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VELLA Philippe	Directeur DMM2 (IRSNA)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIN Marion	Evaluateur Phamacovigilance (IRSNA)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DE-KERVASDOUE Camille	Evaluateur Pharmacovigilance	<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 21/06/2022

Le compte rendu du CSP RGA du 21/06/2021 a été adopté à l'unanimité par les membres présents en séance.

## Dossiers

### 2.1- Présentation de la Mise à jour de la synthèse du rapport AED.

Numéro/type/nom du dossier	Présentation de la Mise à jour de la synthèse du rapport AED.
Laboratoire(s)	plus de 5 laboratoires.
Direction produit concernée	Direction Médicale 2 (pole Psychiatrie Neurologie)
Experts	ANSM

#### Présentation du dossier

##### Contexte

L'ANSM a réalisé une mise à jour de la synthèse du rapport sur les antiépileptiques utilisés au cours de la grossesse de 2019, et a présenté une version préliminaire du rapport ainsi que les principaux points pour discussion avec les membres du CSP RGA. Le précédent rapport publié en 2019 était une

revue des données disponibles dans la littérature scientifique et des données de pharmacovigilance des titulaires des autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités concernées.

### **Méthodes**

Pour procéder à l'actualisation des données, l'ANSM s'est appuyée sur l'outil metaPreg dont les données sont issues d'études publiées concernant l'utilisation des molécules antiépileptiques dans ses différentes indications, ou toutes indications confondues, au cours de la grossesse.

L'exhaustivité des résultats sera prochainement disponible sur le site : [www.metapreg.org](http://www.metapreg.org). Les résultats utilisés pour cette mise à jour portent en priorité sur l'analyse toutes indications confondues. Lorsque ceux-ci identifiaient une augmentation statistiquement significative du risque pour le critère d'évaluation choisi (malformations majeures, pathologies néonatales, troubles du neurodéveloppement), les résultats de la méta-analyse portant sur l'indication épilepsie ont été ensuite analysés.

De plus, des analyses de sensibilité ont été présentées lorsqu'elles étaient jugées pertinentes, notamment sur les différents groupes de comparaison, tels que les personnes issues de la population générale ou patientes épileptiques non traitées. Les méta-analyses devaient porter sur au moins 2 études ou avoir un effectif suffisant au regard de la fréquence spontanée attendue du critère d'évaluation analysé. Les résultats non statistiquement significatifs ont aussi été discutés lorsque ceux-ci portaient sur un effectif conséquent et permettaient d'apporter une information globale sur le risque.

### **Résultats :**

Une version préliminaire sur le risque global de malformations et de troubles neurodéveloppementaux (TND) a été présentée.

#### 1 - Risque global de malformations

Concernant la mise à jour de l'échelle de risque, deux principales informations ont été relevées :

- Oxcarbazépine : les données analysées ne permettent pas d'exclure un risque de malformations. Des études complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir confirmer ce risque.
- Prégabaline : une évaluation européenne sur une étude dont les données ne sont à ce jour que partiellement publiées, a confirmé un profil malformatif avec un risque de malformation multiplié par 1,5 par rapport à la fréquence observée dans la population non exposée. Il convient cependant de noter que la méta-analyse de metaPreg ne montre pas d'augmentation statistiquement significative du risque de malformations majeures après exposition *in utero* à la prégabaline (OR = 1,74 ; IC 95 % [0,77 ; 3,95] ; n = 686 exposés ; 7 études).

#### 2 - Risque de troubles neuro-développementaux

Concernant la mise à jour de cette rubrique, il convient de noter que le Topiramate fait l'objet d'une réévaluation européenne à la suite d'une publication scientifique (Bjork *et al.*, 2022) qui montre l'existence d'un risque de troubles neuro-développementaux, plus particulièrement un risque de troubles du spectre autistique, de déficit intellectuel et un trouble/retard de langage.

#### *Focus Carbamazépine et risque de troubles neuro-développementaux*

Les résultats de la méta-analyse de metaPreg suggèrent un risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux, plus particulièrement de retard de l'apprentissage, de retard du langage,

un déficit intellectuel/diminution du QI. Une augmentation statistiquement significative des troubles du déficit de l'attention (TDAH) est également observée mais cette augmentation n'est plus statistiquement significative lorsque le critère porte uniquement sur le diagnostic confirmé de TDAH. La méta-analyse de metaPreg ne montre pas de risque augmenté de troubles du spectre autistique (TSA).

Il convient de noter que le résumé des caractéristiques produit (RCP) des spécialités à base de carbamazépine contient les informations suivantes :

*« Dans l'espèce humaine, la carbamazépine traverse le placenta. L'exposition prénatale à la carbamazépine peut augmenter les risques de malformations congénitales et d'autres effets néfastes sur le développement. Dans l'espèce humaine, l'exposition à la carbamazépine pendant la grossesse est associée à une fréquence de malformations congénitales majeures 2 à 3 fois supérieure à celle de la population générale, qui est de 2 à 3 %. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies du tube neural (spina bifida), des anomalies crânio-faciales (dont les fentes labiales/palatines), des malformations cardiovasculaires, des hypospadias, une hypoplasie des doigts et d'autres anomalies impliquant différents organes ont été rapportées chez les enfants de femmes traitées par carbamazépine pendant la grossesse. Une surveillance prénatale spécialisée de ces malformations est recommandée.*

*Des troubles du développement neurologique ont été rapportés chez des enfants nés de femmes épileptiques prenant de la carbamazépine seule ou en association avec d'autres antiépileptiques pendant la grossesse. Les études relatives au risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés à la carbamazépine pendant la grossesse sont contradictoires et ne permettent pas d'exclure un risque.*

*La carbamazépine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, à moins que les bénéfices ne soient jugés supérieurs aux risques après un examen attentif des alternatives thérapeutiques disponibles. La femme doit être pleinement informée et comprendre les risques liés à la prise de carbamazépine pendant la grossesse. »*

Au regard de ces résultats, l'ANSM a souhaité une discussion plus approfondie avec les membres du CSP RGA.

### 3 - Expression du risque en pourcentage

Pour une information efficace, l'expression du risque doit se faire sous différentes formes pour pouvoir être comprise par tout public. Concernant le risque des troubles neuro-développementaux, à ce jour les estimations sur le risque peuvent difficilement être exprimées et nécessitent d'obtenir des prévalences pour les TND (déficit intellectuel sévère, TDAH, TSA) telles que EUROCAT les définit pour le risque de malformations. Cette information sur la prévalence des différents TND permettrait à l'avenir d'exprimer un pourcentage/une fréquence d'augmentation du risque.

Concernant le risque malformatif, il est proposé de multiplier les intervalles de confiance obtenus à partir des méta-analyses metaPreg par la prévalence observée dans EUROCAT. Concernant cette prévalence EUROCAT, il existe celle incluant les anomalies génétiques (2,61 [2.60 ; 2.63]) et celle les excluant (2,03 [2,02 ; 2,04]).

### **Conclusions du CSP**

Un avis minoritaire demande de ne pas faire d'analyse complémentaire pour la carbamazépine et risque de TDN et de mettre en place un plan d'action dès à présent.

La majorité des membres souhaite une analyse des données du risque de troubles du neurodéveloppement après exposition *in utero* à la carbamazépine afin de savoir s'il est possible de quantifier ou qualifier ce risque.

Il est proposé de nommer 2 membres du CSP RGA et 2 membres du CST metaPreg pour faire une analyse complémentaire des données de metaPreg. Cette analyse fera l'objet d'une séance extraordinaire du CSP RGA qui sera organisée à la fin du mois d'octobre.

D'après l'étude la plus récente à partir des données nord-européennes (Bjork *et al.*, 2022), la carbamazépine est utilisée à 80% dans l'épilepsie. Il semble nécessaire d'identifier si ce taux est similaire en France.

Concernant l'expression du risque de malformation en pourcentage, la majorité des membres du CSP convient que la prévalence EUROCAT, qui exclut les anomalies chromosomiques, est celle à retenir pour les futurs calculs.

En effet, cela est à l'image des méthodes appliquées dans les études sur le risque malformatif. Un avis minoritaire estime cela non pertinent.

## Tour de Table

### 3.1 Mise à jour de la rubrique allaitement des RCP des spécialités à base de clindamycine, pristinamycine, amoxicilline +/- acide clavulanique

Lors de la séance du GT Reproduction grossesse allaitement (GT RGA) du 16 mai 2019, il avait été présenté une synthèse des données actuellement disponibles sur plusieurs antibiotiques et leur compatibilité avec l'allaitement dans la prise en charge des abcès du sein. Quatre antibiotiques étaient concernés : la Pristinamycine, la clindamycine, l'amoxicilline, et l'association amoxicilline et acide clavulanique.

S'agissant des spécialités à base d'amoxicilline, d'amoxicilline/acide clavulanique et de clindamycine, le libellé suivant de la rubrique 4.6 adopté en séance du GT RGA de 2019 a été implémenté dans les RCP pour les spécialités à base de clindamycine et des vérifications par l'ANSM ont été faites pour les libellés 4.6 des spécialités à base d'amoxicilline afin de s'assurer que l'information était présente. « *Le passage de XXX dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques pédiatriques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique. Toutefois, revoir l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.* »

S'agissant des spécialités à base de pristinamycine, les membres du GT RGA de 2019 avaient jugé non justifiée la contre-indication pendant l'allaitement. Il avait été conclu qu'un alignement avec les libellés des spécialités antibiotiques à base d'amoxicilline, d'amoxicilline/acide clavulanique et de clindamycine n'était pas possible compte tenu du manque de données sur le passage dans le lait, des effets indésirables pouvant être graves pour le nouveau-né et du peu de données de sécurité disponibles.

Ainsi au regard de ces éléments, les libellés suivants pour la rubrique 4.6 et la notice ont été retenus par l'ANSM, et sont en cours d'implémentation.

#### **4.6 Grossesse, allaitement, fertilité**

*« On ne sait pas si la pristinamycine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. En cas d'absence d'alternative thérapeutique appropriée, l'utilisation de la pristinamycine est possible pendant l'allaitement chez le nouveau-né, né à terme et sans facteur de risque de troubles digestifs. Une surveillance sur l'apparition d'éventuelles manifestations d'intolérance chez le nouveau-né (en cas de survenue de diarrhée, de sang dans les selles, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson...) est recommandée. En cas d'apparition de ces symptômes, l'interruption du traitement par pristinamycine ou de l'allaitement devra être décidée. »*

#### **Notice**

*« Si vous allaitez, ce médicament peut être utilisé uniquement si votre médecin vous l'a prescrit. Son passage dans le lait maternel n'est pas connu. Si vous observez chez votre enfant, l'apparition d'effets tels que de diarrhées, sang dans les selles, réactions cutanées, consultez dès que possible votre médecin afin de revoir avec lui votre traitement.*

*Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament."*