

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

Comité Scientifique Permanent Reproduction, Grossesse et Allaitement

Compte rendu de la séance du 4 avril 2023
En téléconférence salle 1

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	Isotrétinoïne : Etude de mesures d'impact du Plan de Prévention des Grossesses.	Pour information
2.2	Harmonisation des rubriques 4.6 des RCP des spécialités à base de cholécalciférol	Pour discussion
2.3	Bêta-bloquants et risque de retard de croissance intra-utérin.	Pour discussion
2.4	Tour de table	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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
PERCHAIS 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			
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<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"/>
ABOU CHAKRA Karen	Stagiaire Master 2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAUPU Juliette	Stagiaire Master 2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOQUET Cécile	Evaluatrice DMM2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CAMHAJI Nicolas	Evaluateur DMM2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle DMM2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SARGI Lama	Evaluatrice DMM2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Anabelle	Evaluatrice SURV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GROSJEAN Ghislain	Référent SURV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EVEN Keva	Evaluatrice SURV	<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- Isotrétinoïne : Etude de mesures d'impact du Plan de Prévention des Grossesses.

Numéro/type/nom du dossier	Isotrétinoïne : Etude de mesures d'impact du Plan de Prévention des Grossesses
Laboratoire(s)	Arrow, Bailleul SA, Expenscience, Pierre Fabre, S.E.R.P
Direction produit concernée	DMM2
Experts	Marie VIPREY/Anais HAVET

Présentation du dossier

Contexte et objectif de l'étude

Les recommandations de prise en charge de l'acné ont été actualisées en juin 2015 par la Société Française de Dermatologie (SFD) et l'utilisation de traitements médicamenteux repose notamment sur le niveau de sévérité de la maladie. L'isotrétinoïne orale est indiquée en première intention

uniquement dans le traitement de l'acné très sévère de grade 5, et doit suivre une antibiothérapie orale et un traitement topique dans le traitement de l'acné moyenne et sévère (grades 3 et 4). D'autre part, depuis la mise en place du programme de prévention des grossesses en 1997 du fait du risque tératogène lié à l'utilisation de l'isotrétinoïne, plusieurs études de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie ont montré un nombre non négligeable de grossesses exposées à l'isotrétinoïne et un suivi des recommandations insuffisant notamment concernant la réalisation des tests grossesse. Ainsi, en mai 2015, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a restreint la prescription initiale d'isotrétinoïne aux dermatologues mais les renouvellements de prescription pouvaient être effectués par tout médecin. En décembre 2018 et janvier 2019, une information de sécurité sur la tératogénicité a été de nouveau diffusée par l'ANSM aux professionnels de santé et les mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) et les documents associés ont été mis à jour. La présente étude avait pour objectifs i) de décrire l'utilisation de l'isotrétinoïne orale sur la période 2014-2021 et ii) d'évaluer l'effet de la mesure ANSM de restriction de la prescription initiale aux dermatologues en 2015, de la mise à jour des MARR par l'ANSM en 2019 et des recommandations actualisées de la SFD en 2015 sur le respect des recommandations d'utilisation.

Méthodes

Une étude de cohorte observationnelle basée sur les données du SNDS a été conduite. Elle incluait tous les patients initiant un traitement par isotrétinoïne orale entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2021, qui ont été suivis de la date d'initiation du traitement jusqu'à la date de fin de traitement ou jusqu'au décès ou au 31 décembre 2021 selon la première éventualité.

Les initiations de traitement par isotrétinoïne orale, les caractéristiques des patients et des cures ainsi que l'adéquation de l'utilisation de l'isotrétinoïne orale aux recommandations de l'ANSM ont été décrits pour l'ensemble de la population d'étude et plus spécifiquement pour les femmes âgées de 11 à 50 ans qui doivent suivre les recommandations du PPG.

• Parmi la population totale

Entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2021, 552 221 initiations de traitement par isotrétinoïne orale ont été identifiées. Deux tiers des patients initiant un traitement par isotrétinoïne orale avaient entre 11 et 24 ans et le ratio homme/femme était de 0,95. Le nombre d'initiations a augmenté de 17,7% entre 2019 et 2021 et notamment dans la tranche d'âge 11-24 ans. Il existait une inversion du ratio homme/femme à partir de 2016. La grande majorité des cures était prescrite par un dermatologue libéral ou un médecin hospitalier, et davantage pour les cures initiales que les cures suivantes. Seulement 19% des cures initiales et 12% des cures suivantes faisaient suite à une antibiothérapie systémique bien menée. Les prescriptions étaient renouvelées pour 86% des dispensations.

Principaux résultats parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans concernées par le PPG

Entre 2014 et 2021, des initiations de traitement d'isotrétinoïne orale ont été réalisées chez 272 723 femmes âgées de 11 à 50 ans, parmi lesquelles 60,4% avaient entre 11 et 24 ans. Un total de 333 978 cures a été identifié dans cette population, dont 272 723 cures initiales et 61 255 cures suivantes.

Un moyen de contraception était identifié dans les données de remboursement de l'Assurance Maladie pour seulement deux tiers des cures. Entre 2014 et 2021 parmi l'ensemble des cures, 41% des cures ne respectaient pas le PPG à l'initiation, 29% des dispensations ne respectaient pas le PPG pendant les cures et 90% des cures ne respectaient pas le PPG en fin de cure. La mesure ANSM de

restriction de la prescription initiale aux dermatologues en 2015 était associée à un meilleur respect des critères stricts du PPG à l'initiation et pendant les cures, alors qu'elle était associée à une diminution du respect strict du PPG en fin de cure.

La mise à jour des MARR par l'ANSM en 2019 n'a pas eu d'effet significatif sur le respect strict du PPG à l'initiation et en fin de cure, et était associée à une diminution du respect strict du PPG pendant les cures. Les modèles multivariés ont montré qu'à l'initiation, pendant la cure et en fin de cure, le risque de non-respect du PPG augmentait en été par rapport à l'automne, chez les femmes âgées de 35 à 50 ans par rapport à celles âgées de 11 à 24 ans, lorsque le prescripteur était un médecin généraliste par rapport à un dermatologue. Le risque de non-respect du PPG augmentait également chez les femmes vivant dans les zones les plus défavorisées, uniquement à l'initiation et pendant la cure, et chez les femmes bénéficiant de la CMU-c, uniquement pendant la cure et en fin de cure. En revanche, à l'initiation et pendant la cure, le risque de non-respect du PPG diminuait au cours de la période d'étude, chez les femmes utilisant une contraception de longue durée d'action et chez les femmes vivant dans des zones où l'accessibilité aux médecins généralistes et aux dermatologues était élevée.

Discussions

Les membres du CSP s'interrogent sur les données de contraception et évoquent une partie non négligeable de femmes pour lesquelles la contraception ne serait pas adéquate ou que le médecin dispense (ménopausées ou n'étant pas en couple par exemple). En effet, les données du SNDS ne permettent pas de les identifier.

Certains membres s'interrogent si la période COVID (confinement, téléconsultation plus fréquente) n'aurait pas un impact sur le respect des PPG. Les auteurs de l'étude précisent qu'ils observent que le taux d'initiation au traitement apparaissait constant (contrairement à d'autres traitements pour des pathologies chroniques) et que des analyses complémentaires sont en cours pour l'évaluer.

Concernant le respect du PPG, les membres s'interrogent sur l'utilisation de l'accord de soin cependant, cette information n'est pas connue dans les bases de données médico-administratives.

Certains membres s'inquiètent de l'augmentation des prescriptions dans la population 11-24 ans. Cela laisserait en effet entendre que l'isotrétinoïne soit prescrit plus facilement qu'auparavant avec une moindre crainte pour les risques.

Les membres du CSP RGA ont également été informés par l'ANSM de discussion en cours au niveau européen sur les études d'une étude PASS indiquant que la mise à jour des MARR en 2019 n'avait pas eu d'impact après analyse de base de données médico-administratives de 4 pays dont la France. Enfin, l'ANSM a précisé qu'un QR code allait être apposé sur le conditionnement extérieur des boîtes des spécialités contenant de l'isotrétinoïne. Celui-ci renverra vers une page internet de l'ANSM intégrant notamment deux vidéos pédagogiques : une sur les deux principaux risques à savoir les risques de troubles psychiatriques et le risque tératogène.

Conclusions du CSP

Les membres du CSP RGA concluent à une nécessité de ré-informer sur les risques. Les experts pharmaciens souhaitent rappeler que le pharmacien est le dernier rempart et que son action est importante. Ils s'inquiètent du résultat faible de 30 % des dispensations qui ne respectent pas les règles du PPG de l'isotrétinoïne.

2.2- Harmonisation des rubriques 4.6 des RCP des spécialités à base de cholécalférol

Numéro/type/nom du dossier	Harmonisation des rubriques 4.6 des RCP des spécialités à base de cholécalférol
Laboratoire(s)	Plus de 10 laboratoires
Direction produit concernée	DMM2
Experts	ANSM

Présentation du dossier

Contexte

Le cholécalférol est indiqué dans le traitement et/ou la prophylaxie de la carence en vitamine D. Les recommandations nationales en grossesse s'appuient sur une recommandation du CNGOF datant de 1997 et qui privilégie une dose de 100 000 IU au 6^{ème} – 7^{ème} mois alors qu'au niveau international, il s'agit plutôt de recommandations de prise quotidienne avec des doses pouvant aller de 2000 à 4000 IU /jour chez la femme enceinte. Il existe ainsi des différences entre les RCP des AMM nationales et européennes, en particulier au niveau de la section 4.6. De plus, il est souvent écrit que la spécialité est indiquée pour le traitement de la carence en vitamine D et en prophylaxie dans les AMM françaises alors que dans les AMM européennes ce sont surtout des indications pour le traitement de la carence. Afin d'harmoniser les RCP français et européens, des propositions de modifications du libellé actuel ont été présentées au comité.

Conclusions du CSP

Les membres ont mis en avant la complexité de la supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse. La balance bénéfique/risque chez la femme enceinte n'est pas clairement définie. Il est difficile d'avoir une dose précise/standard pour définir la carence en vitamine D chez la femme enceinte. L'OMS ne recommande plus la prescription systématique de vitamine D en grossesse pour prévenir des issues défavorables pour la mère et l'enfant à naître. De plus, le dosage systématique de la vitamine D n'est pas recommandé en France or cette vitamine devrait être préférentiellement prescrite en cas de carence. Toutefois, le CNGOF recommande d'emblée une dose de 100 000 IU au 6^{ème} – 7^{ème} mois de grossesse. Il y a aussi une demande de la part des pédiatres de prescrire cette vitamine afin de prévenir une hypocalcémie néonatale. Elle est aussi prescrite avec des inducteurs enzymatiques puissants comme la rifampicine. Certaines patientes sont à risque potentiel de carence (sleeve gastrectomie, bypass gastrique, etc.) et devraient donc prendre de la vitamine D.

Bien que la carence représente un risque important pour la mère et l'enfant à naître, le surdosage est aussi problématique. Selon les membres, il serait donc pertinent d'indiquer dans le RCP d'investiguer les autres sources potentiels de vitamine D avant d'en prescrire (prescriptions par plusieurs médecins tels que des neurologues, rhumatologues ; multivitamines, etc.). Jusqu'à présent, il n'y a pas de risque identifié de surdosage avec une prise unique de 100 000 IU au 6^{ème} – 7^{ème} mois de grossesse. En outre, cette posologie favorise l'observance (90% d'observance pour la vitamine D contre 46% pour le Fer selon une étude française de 2020). Comme le dosage systématique de la vitamine D n'est pas remboursé par la sécurité sociale, il n'est pas possible de le

recommander dans le RCP. Alors que le libellé européen parle de données limitées (càd dans la littérature scientifique), le libellé français actuel mentionne un recul important qui semble exclure un effet malformatif ou fœtotoxique de la vitamine D, ceci doit certainement renvoyer à l'expérience d'utilisation en France (recommandation du CNGOF datant de plus de 20 ans). Selon les membres, la dernière phrase du libellé devrait être « une dose élevée répétée doit être évitée pour prévenir un surdosage pendant la grossesse, parce qu'une hypercalcémie prolongée peut entraîner un retard de développement physique et mental, une sténose aortique supra-auriculaire et une rétinopathie chez l'enfant ». Enfin, les membres sont d'avis que le CNGOF devrait revoir sa recommandation et la mettre à jour.

2.2- Bêta-bloquants et risque de retard de croissance intra-utérin.

Numéro/type/nom du dossier	Bêta-bloquants et risque de retard de croissance intra-utérin.
Laboratoire(s)	Plus de 10 laboratoires
Direction produit concernée	DMM1
Experts	ANSM

Présentation du dossier

Contexte

En février 2023, un cas marquant a été remonté à l'agence concernant un retard de croissance intra-utérin (RCIU), détecté par échographie à 32 semaines d'aménorrhée (SA), suite à une exposition à l'aténolol *in utero*. Il est connu que les bêtabloquants, comme l'aténolol, peuvent causer un RCIU en raison de leur effet sur la réduction de la circulation sanguine vers le placenta.

Selon la section 4.6 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de TENORMINE (un médicament contenant de l'aténolol), les bêtabloquants peuvent réduire la circulation sanguine vers le placenta, ce qui peut conduire à des conséquences graves comme un RCIU, une mort fœtale in utero, une fausse couche ou un accouchement prématuré.

Il a été constaté que l'information concernant le risque de RCIU n'est pas uniformément mentionnée dans les différentes spécialités médicamenteuses contenant de l'aténolol. Sur les 25 spécialités contenant de l'aténolol actuellement commercialisées en France, cinq d'entre elles ne mentionnent pas ou n'ont pas encore inclus l'information sur le risque de RCIU dans leur RCP respectif. Cette omission est survenue malgré une décision européenne prise en 2020 demandant que cette information soit incluse. L'agence prévoit de contacter les laboratoires responsables pour exiger une mise à jour conformément à cette décision.

En outre, une revue de la littérature réalisée par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) a révélé que le risque de RCIU lié à l'utilisation de bêtabloquants pendant la grossesse varie selon le type de substance utilisée, et semble être plus élevé avec l'aténolol.

Conclusions du CSP

Une méta-analyse via l'outil metaPreg étudiant les risques dont le risque de RCIU potentiellement associés à l'exposition *in utero* à la classe des b-bloquant vient d'être réalisée. Il a été proposé de

nommer plusieurs experts membres du CSP-RGA afin d'analyser les résultats de cette méta-analyse ainsi que d'autres sources de données afin de faire un état des lieux du risque de RCIU attribuable à une exposition au cours de la grossesse aux beta-bloquants. La suite de ce travail pourrait être d'élargir la réflexion à l'ensemble des risques et d'émettre des recommandations d'utilisation des beta-bloquants au cours de la grossesse en tenant compte du profil thérapeutique et critère d'efficacité de chaque beta-bloquant. Cette réflexion pourrait au-delà être poussée à l'utilisation des beta-bloquants au cours de l'allaitement.

2.4- Tour de Table

Hydroxychloroquine

Les membres du CSP RGA ont été informés que les RCP des spécialités à base d'hydroxychloroquine seraient prochainement mis à jour à la suite d'une évaluation européenne concluant à un risque augmenté de malformation en cas d'exposition au cours de la grossesse. Le niveau de recommandation reste inchangé. L'ANSM diffusera prochainement une information vers les patients et les professionnels sur ce risque afin que celui-ci soit pris en compte lors de l'instauration ou la poursuite d'un traitement.