

Direction de la surveillance
Cellule Reproduction grossesse allaitement
Personne en charge : D.Masset

Comité Scientifique Permanent Reproduction Grossesse Allaitement

Formation Restreinte « Pharmacologie et Clinique » Séance du 09/10/2023

Ordre du jour

Programme de séance

	Sujets abordés	Action
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Gestion des liens d'intérêts	Pour information
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	Utilisation des anti-VEGF en intravitréen durant la grossesse	Pour information
2.2	Exposition à la classe des « Caftor » durant la grossesse et l'allaitement.	Pour discussion
3.	Point divers	

Participants

Nom des participants	Statut	Présent	Excusé
Membres			
BOUQUET Sylvain	Expert Médecin généraliste	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
COTTIN Judith	Représentante CRPV	<input checked="" type="checkbox"/> Quittée la séance à 16h29	<input type="checkbox"/>
COULM Bénédicte	Expert Représentant CRAT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUGAST Pascale	Expert Pharmacienne hospitalière	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Représentant CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRAS-CHAMPEL Valérie	Représentant CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUNDA-MUTABESHA Chantal	Expert Sage-femme	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Représentant CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LABBE Séphora	Expert Sage-femme	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LACROIX Isabelle	Représentant CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSARDIER Jérôme	Expert Gynécologue Obstétricien hospitalier	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NGUYEN Kim An	Expert pédiatre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TELLEZ Stéphane	Expert Pharmacien Officinal	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THOMPSON-BOS Marie-Andrée	Représentante CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BAUDRU Patrick	Représentante d'association des usagers du système de santé	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QUIGNETTE Nathalie	Représentante d'association des usagers du système de santé	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MARTIN Marine	Représentante d'association des usagers du système de santé	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAFORST BRUNEAUX Agnès	Directrice adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cellule RGA			
ALCARAZ Leslie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VITTAZ Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERBAIN Thomas	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
KARAM Fatiha	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAVERGNE Fabien	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSET Dominique	Coordinateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NOYEZ Etienne	Apprenti	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté.

1.2. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur après vérification, ayant confirmé l'absence de liens récents non déclarés parmi les membres et la mise à jour des Déclarations Publiques d'Intérêts, a identifié des conflits d'intérêts de Niveau 1 concernant l'association RENALOO, représentée par Madame Quignette, en relation avec le dossier anti-VEGF présenté pour information. En raison de ce conflit de Niveau 1, Madame Quignette est restée dans la salle.

Déroulement de la séance

Utilisation des anti-VEGF en intravitréen durant la grossesse

Contexte

Dans le cadre de l'évaluation d'une extension d'indication et du PSUSA France destinataire d'affibercept, une revue systématique a été réalisée sur les risques liés à l'utilisation des anti-VEGF, en particulier l'affibercept, le bevacizumab et le ranibizumab au cours de la grossesse. Cette revue se base sur une analyse de la littérature complétée par l'analyse des données issues de la base de pharmacovigilance européenne (Eudravigilance).

Méthodes

Une requête bibliographique a été effectuée en avril 2023 pour chaque substance afin d'identifier tous les articles publiés concernant l'exposition à un anti-VEGF pendant la grossesse.

Une requête a été effectuée dans la base européenne de pharmacovigilance Eudravigilance en avril 2023 afin de retrouver les cas grossesse identifiés avec les anti-VEGF.

Résultats et conclusions

Affibercept

Littérature

Deux articles de littérature sont identifiés :

- Naderan *et al.*, 2021 a mené une revue de la littérature concernant l'administration d'anti-VEGF pendant la grossesse. Concernant les données cliniques, ils indiquaient : « *Nous n'avons trouvé aucune publication concernant le traitement d'une femme enceinte avec de l'affibercept.* »
- Sakai *et al.*, 2022 a analysé les données de pharmacovigilance concernant les fausses couches avec les anti-VEGF. Les auteurs ont conclu qu'un signal indiquant une augmentation des fausses couches spontanées avait été détecté pour affibercept. Cependant, le nombre de cas était limité et l'analyse de sensibilité n'a pas répondu aux critères de détection du signal. Selon les auteurs, aucun rapport de cas publié ne décrit actuellement d'exposition humaine à l'affibercept pendant la grossesse.

Cas de la base de données européenne

Parmi les 8 cas inclus, 5 cas concernaient des patientes atteintes d'œdème maculaire diabétique. Pour les 3 autres cas l'indication n'était pas renseignée. Les effets indésirables rapportés sont les suivants :

PT	n
Avortement spontané	5
Naissance prématurée	2
Exposition pendant la grossesse	1
Total	8

Parmi les 8 cas, il y a 5 cas d'avortement spontané avec affibercept. Le délai de survenue de l'effet après la dernière injection est de 5,34 mois en moyenne [3 mois ; 8,53 mois]. Les cas présents ont un

délai de survenue long et on peut estimer que trois mois après la dernière injection, aflibercept a été totalement éliminé (demi-vie de 1,5 jours). En effet, on considère qu'après 5 fois la demi-vie, le médicament est éliminé de l'organisme à 95%. Par conséquent, pour ces cas rapportés, la chronologie n'apparaît pas en faveur d'un lien entre aflibercept et la survenue de fausse-couche spontanée.

Bevacizumab

Littérature

Trois articles de littérature sont identifiés :

- Kianersi *et al.*, 2016 et 2021 rapporte deux cas de métrorragie chez des patientes avec antécédent de diabète de type 1. Les effets sont survenus moins de 24h après injection avec une fausse couche spontanée dans un délai inconnu.
- En 2021, Naderan *et al.*, ont mené une revue de la littérature concernant l'administration d'anti-VEGF pendant la grossesse. Concernant les données cliniques, ils indiquaient : « *Dans la littérature anglaise, un total de 18 cas a été rapporté concernant l'utilisation de bevacizumab chez des femmes enceintes. Parmi eux, 3 cas ont abouti à une fausse couche après une seule injection intravitréenne dans les 6 premières semaines de gestation. Ces cas avaient reçu du bevacizumab en raison de différentes pathologies ophtalmologiques, telles que la rétinopathie diabétique, l'œdème maculaire diabétique ou bien encore la néovascularisation choroïdienne. Deux de ces fausses couches se sont produites dans les 10 jours suivant l'injection, soulevant ainsi des soupçons sur un lien entre l'injection et l'événement. Cependant, une autre fausse couche s'est produite environ 2 mois plus tard chez une mère qui avait également des facteurs de risque de fausse couche liée à l'âge. D'autre part, il existe des cas rapportés d'injections uniques pendant le début de la grossesse qui se sont déroulées sans problème et ont abouti à une naissance à terme. Pour compliquer davantage les conclusions, il existe également des rapports d'injections multiples pendant la grossesse sans complications fœtales ni maternelles. De plus, plus de 15 cas de femmes enceintes ayant reçu du bevacizumab à différents stades de la grossesse ont été rapportés. La plupart de ces cas ont abouti à une naissance à terme sans complications pour le fœtus ni la mère.* »
- En 2022, Sakai *et al.*, ont analysé les données de pharmacovigilance concernant les fausses couches avec les anti-VEGF. Les auteurs ont conclu qu'un signal potentiel d'avortement spontané a été obtenu à partir de l'administration intra-vitréenne de bevacizumab lors de la grossesse. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ce lien et pour déterminer le risque exact. En attendant, les patientes enceintes qui envisagent un traitement intra-oculaire par bevacizumab doivent être averties de ce risque potentiel.

Cas de la base de données européenne

Les effets indésirables rapportés pour bevacizumab sont les suivants :

PT	N
Avortement spontané	9
Exposition pendant la grossesse	3
TOTAL	12

Parmi les 9 cas d'avortement spontané, le délai de survenue de l'effet après la dernière injection est connu pour seulement 3 cas (18 heures, 10 jours et 2 mois). Sachant que la ½ vie d'élimination est de 18 jours chez la femme, la chronologie est par conséquent suspecte pour les trois cas et le rôle du bevacizumab ne peut donc être exclu dans la survenue de cet effet.

Ranibizumab

Littérature

Quatre articles de littérature sont identifiés :

- En 2018, l'étude de Fossum *et al.*, rapporte une série de 3 femmes enceintes exposées au ranibizumab pour des problèmes oculaires pendant le début de leur grossesse. Les trois femmes ont donné naissance à des enfants en bonne santé à terme, sans malformations ni complications néonatales.

- En 2019, une étude menée par Akkaya *et al.*, rapporte un cas de fausse couche 6 jours après une injection intra-vitréenne de ranibizumab. Les auteurs concluent que l'injection intra-vitréenne de ranibizumab est susceptible de provoquer une fausse couche, en particulier au premier trimestre de la grossesse.
- En 2021, Naderan *et al.*, ont mené une revue de la littérature concernant l'administration d'anti-VEGF pendant la grossesse. Concernant les données cliniques, ils indiquaient : « *Il y a également eu des cas de femmes enceintes ayant reçu du ranibizumab au début de leur grossesse. Dans ces cas, les grossesses se sont déroulées sans événement indésirable et se sont terminées à terme sans complications.* »
- En 2022, Sakai *et al.*, (2) a analysé les signaux de pharmacovigilance concernant les fausses couches avec les anti-VEGF. L'étude conclut qu'un signal potentiel d'avortement spontané a été obtenu à partir de l'administration intra-vitréenne de ranibizumab lors de la grossesse.

Cas de la base de données européenne

Les effets indésirables retrouvés pour ranibizumab sont les suivants :

PT	N
Avortement spontané	4
Exposition pendant la grossesse	3
Naissance prématurée	2
TOTAL	9

Parmi les cas d'avortement spontané avec ranibizumab, le délai de survenue de l'évènement après la dernière injection est connu pour 2 cas. Le premier cas présente un délai de 25 jours et dans le second cas, le délai était de 2 mois et demi. Compte-tenu de la demi-vie du ranibizumab de 4 heures, la chronologie pour ce second cas n'est pas en faveur d'un lien entre la substance et la survenue de l'effet.

Discussions et conclusions CSP RGA

Au final, les données restent limitées et le signal potentiel de fausse couche est essentiellement porté à ce jour par une étude (Sakai *et al.*, 2022). Conséquent, considérant :

- des données limitées montrant un risque potentiel de fausse couche,
- des informations sur des risques tels que tératogènes et embryo-foetotoxiques sont mentionnées en rubrique 4.6 ainsi que des niveaux de recommandation chez la femme enceinte « ne doit pas être utilisé » pour ranibizumab et alfibercept et « contre-indiqué » pour le bevacizumab,
- des mesures de contraception chez les femmes en âge de procréer dans les RCP de ces deux molécules,

L'ANSM propose de faire remonter dans les prochains PSUSA attendus pour fin 2025 – début 2026 un commentaire pour ajouter l'existence de cas rapportés de fausses couches en rubrique 4.6 en se basant notamment sur l'article de Sakai, T *et al.*, 2022.

Les membres s'interrogent sur les facteurs de risques associés dans la plupart des cas de fausse couche et notamment de l'âge des patientes ainsi que la présence d'un diabète.

Au vu des données exposées, ils demandent la réalisation d'investigations supplémentaires. Cela inclut notamment la consultation des sociétés savantes d'ophtalmologie pour mieux comprendre les méthodes d'utilisation, ainsi que l'exploration des mécanismes en jeu dans l'apparition de cet effet.

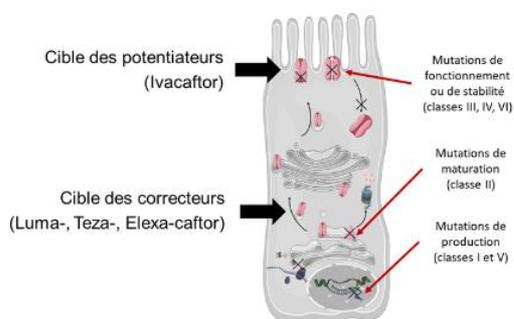
Enfin, les membres du CSP RGA s'accordent que ces investigations doivent être menées avec l'objectif de formuler un commentaire lors de prochaines procédures européennes, c'est-à-dire les PSUSA attendus pour fin 2025 – début 2026

Exposition à la classe des « Caftors » durant la grossesse et l'allaitement

Contexte

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomale récessive due à une ou plusieurs mutations sur le gène *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) qui code pour la protéine du même nom. Cette protéine fait partie des transporteurs ABC (ATP-binding cassette) et fonctionne comme un canal anionique (transport actif transépithélial des ions chlorure (Cl⁻) et bicarbonates (HCO₃⁻)). Il est exprimé à la membrane des cellules épithéliales côté apical dans de multiples organes exocrines (poumons, pancréas, foie, intestins, glandes sudorales...).

Il existe plus de 2000 mutations identifiées, classées selon leur impact sur la protéine CFTR, et dont un peu moins d'un quart a des conséquences cliniques documentées.



Adapté de Pranik L, Kolic A, Hinzpeter A, Edelman A and Sermet-Gaudelus (2019) Emerging Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis. From Gene Editing to Personalized Medicine. Front. Pharmacol. 10:122.

Figure 1. Impact des différentes classes de mutation sur CFTR et approches pharmacologiques actuelles.

La classe des modulateurs du canal CFTR (« -caftor ») comprend des potentiateurs (ivacaftor) qui ont pour rôle d'augmenter la fréquence d'ouverture du canal CFTR pour permettre le passage des ions chlorures, et des correcteurs (élexacaftor, lumacaftor, tézacaftor), qui facilitent la maturation et le transport intracellulaires de la protéine CFTR pour augmenter son expression membranaire (figure 1) ¹. Ils sont le plus souvent prescrits en association.

Les « -caftor » constituent les premiers traitements étiologiques de la maladie, prescrits en différentes combinaisons de potentiateurs avec des correcteurs, adaptés selon le profil génétique du patient. Ces nouveaux médicaments constituent une révolution dans la prise en charge de la maladie et améliorent considérablement la fonction respiratoire, la fonction digestive, et plus globalement la qualité de vie, dès le plus jeune âge¹.

La mucoviscidose s'exprimant dès le plus jeune âge, la question des jeunes femmes et des femmes en âge de procréer est posée nécessairement avec ces traitements. Actuellement, les RCP des 4 molécules recommandent d'éviter l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement.

Méthodes

Cette expertise s'appuie sur :

- une interrogation du réseau des CRPV fin mars 2023, demandant à ce que les cas d'exposition durant la grossesse ou l'allaitement reçus par les CRPV soient envoyés au rapporteur (cas reçus jusqu'à fin mai 2023)
- Une revue de la littérature (jusqu'au 17 mai 2023)

1. Résultats

a. Cas d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement issus du réseau des CRPV

Suite à l'interrogation du réseau, 39 cas de grossesses et allaitement ont été transmis.

Trente-sept femmes ont été exposées à une association élexacaftor, tézacaftor et ivacaftor (ETI). Trente cas sur 39 rapportent une exposition pendant toute la grossesse (toutes naissances vivantes, 25 à terme, 5 prématurées), 6 cas une exposition à T1 ou T2 (dont 5 en cours et une FCS sur malformation) et 3 cas une exposition en début de grossesse (deux FCS et une naissance vivante prématurée).

On relève :

- parmi les 3 fausses couches, l'une survient en raison d'un hématome rétroplacentaire à 13 SA et l'autre, tardive à 20 SA, en raison d'une malformation (acranie/exencéphalie). A noter que 6

¹ [Modulateurs de CFTR \(pharmacomedicale.org\)](http://Modulateurs.de.CFTR.pharmacomedicale.org)

autres cas, sans information, survenant dans les 6 premières semaines de grossesse ont été rapportés par le réseau des CRPV.

- 2 cas d'hémorragie : l'une aux premières heures de la naissance, d'hémorragie pulmonaire massive transitoire sans étiologie retrouvée chez un enfant né à 36+6 SA ; l'autre à l'accouchement, dans un contexte de rupture prématuré des membranes, en lien avec une insertion anormale des vaisseaux du cordon et leur rupture au niveau fœtal (hémorragie de Benckiser), conduisant au décès de l'enfant.
- Deux cas de malformation : un urétérocèle et un omphalocèle disparu en cours grossesse,
- Un cas de surdité à la naissance, dans un contexte de surdité familiale, avec malformation de Mondini mis en évidence
- Un cas de kyste de fente branchiale
- Pour l'allaitement, 3 cas d'élévation modérée des enzymes hépatiques (transaminases et/ou lipase, bilirubine), survenant après quelques jours ou semaines suivant le début de l'allaitement. Amélioration à l'arrêt de l'allaitement.

b. Littérature

Données cliniques

La recherche bibliographique permet de retrouver 17 case reports totalisant 24 grossesses, 5 case series/ études observationnelles totalisant 18 grossesses et 2 études à partir de questionnaires dans deux centres de référence qui recensent tous leurs cas grossesse (109 grossesses rapportées), soit un total de 146 grossesses exposées aux caftors dans le cadre d'une mucoviscidose.

Parmi ces grossesses, on ne relève pas de naissance en grande prématurité (avant 34-35 SA), ni de cas de foetotoxicité. Six enfants (4,1%) présentent des malformations : 3 communications interventriculaires caractérisées de mineures ou modérées ; un hypospadias ; une coarctation aortique ; une insertion basse des oreilles ; un kyste du plexus choroïde et un urétérocèle.

En ce qui concerne l'allaitement, 68 enfants ont été allaités, 52 n'ont pas été allaités et pour 10, l'information n'est pas connue. On note deux cas d'élévation transitoire des enzymes hépatiques, disparaissant avec l'arrêt ou la réduction de l'allaitement maternel. Pour un de ces enfants, la reprise de l'allaitement maternel a conduit à la résurgence de l'effet. Enfin, 3 cas de cataractes bilatérales chez des enfants allaités (mais également exposés in utero) ont été décrits ; le dosage plasmatique pour deux d'entre eux montre bien la présence d'ivacaftor de Tezacaftor et Ivacaftor (ETI), à une concentration inférieure à la concentration maternelle. Il n'y avait pas d'étiologie autre retrouvée à ces cataractes, dont les conséquences visuelles restent limitées (pas d'altération de la vision) (Jain et al, 2022). Rappelons que la survenue de cataractes chez les enfants et adolescents traités est notée en 4.4 au niveau des RCP.

Données non cliniques

Parmi les données non cliniques publiées (Collins et al, 2022, Qiu et al, 2021, Jain et al, 2021, Lhuiller et al, 2021, Taylor-Cousar 2020, Qiu et al, 2020, Sergeev et al, 2020, Amaral et al, 2020, Schneider et al, 2018, Castro-Parodi et al, 2009, Guo et al, 2009), on retiendra principalement :

- parmi les données animales, il n'est pas mis en évidence d'effet tératogène.
 - avec l'ivacaftor, des cas de cataractes ont été décrits chez les jeunes rats exposés après la naissance.
 - en raison de la présence de protéines CFTR sur la membrane apicale du syncytiotrophoblaste, de même que les aquaporines, notamment l'AQP9, un impact éventuel des caftors sur le placenta ne peut donc être exclu.
 - Chez le rat, l'ivacaftor se distribue au niveau du cerveau, du LCR et des poumons, mais la pénétration au niveau cérébral et du LCR est très faible par rapport à celle dans les poumons. Le transfert à travers le placenta et au niveau du lait maternel est estimé à 40% des taux plasmatiques maternels et une exposition prolongée a été associée à une concentration plus élevée au niveau du liquide amniotique qu'au niveau maternel et au niveau fœtal, pouvant conduire à une accumulation par excrétion et ingestion du liquide amniotique.
 - chez la souris, l'ivacaftor aurait des propriétés anxiolytiques et stimulantes, ainsi qu'un effet bénéfique sur l'humeur
- Chez l'Homme, il y a une présence abondante des CFTR dans les neurones, dans toutes les régions cérébrales étudiées (telencephale, diencephale, tronc cérébral et cervelet), mais pas dans les cellules gliales.
- Les CFTR s'expriment pendant le développement embryonnaire dès la 12ème SA,

- à partir d'un modèle cellulaire d'organogenèse pulmonaire, une exposition aiguë à ivacaftor, elezacaftor et tezacaftor perturbe la morphogénèse des ramifications pulmonaires, et amène à une morphogénèse défectueuse au stade pseudo-glandulaire, ainsi qu'à la formation de kystes épithéliaux.
- Le CFTR est exprimé par de nombreux tissus embryonnaires et fœtaux

Table 1. Levels of CFTR mRNA expression during human foetal development.

Tissues	1st Trimester	2nd Trimester	3rd Trimester	References
Pancreas	+++	+++	+++	[27,30-32]
Liver	++	++	++	[27,31]
Kidneys	++	+++	++	[33]
Colon and small intestine	+++	+++	+++	[10,27,31]
Large airways	+ d	+	+	[27-29,31]
Small airways	+	++	+	[27,28,31]
Submucosal glands	ND	ND	ND	[28]
Epididymis Vas deferens	+	+	+	[30,31]
Uterus Fallopian tubes	ND	ND	+	[31]

Legend: +++ high, ++ medium, + detectable, d diffuse, ND not detectable.

- Démonstration sur trois couples mère / enfant. Elexacaftor, tezacaftor et ivacaftor traversent le placenta et passent dans le lait, exposant les fœtus et les enfants allaités, de façon substantielle à ces molécules

c. Conclusions

Le passage placentaire et dans le lait des caftors est avéré, avec une exposition fœtale et infantile importante, démontrée par plusieurs études animales et cliniques.

Grossesse

- Les données (cliniques et littérature) totalisent environ 180 grossesses ayant un suivi prospectif : ne vont pas, en l'état des connaissances, dans le sens d'un effet malformatif majeur des caftors. On relève deux cas d'urétérocèle, malformation rare, qui correspond à une dilatation pseudo-kystique de l'extrémité inférieure de l'uretère et trois cas de kystes (plexus choroïde, fente branchiale et cordon). Ces cas font écho aux données expérimentales, qui évoquent une toxicité potentielle des caftors par action sur les CFTR, notamment au niveau pulmonaire avec une morphogénèse défectueuse des ramifications pulmonaires au stade pseudo-glandulaire, ainsi qu'à la formation de kystes épithéliaux ce qui pourrait éventuellement conduire à des anomalies fonctionnelles respiratoires.
- De même, le cas d'hémorragie pulmonaire, transitoire mais sans étiologie retrouvée, interroge sur une sensibilité pulmonaire.

Les caftors traversent la barrière cérébrale de manière limitée mais notable, soulevant des préoccupations sur une éventuelle toxicité neuro-psychiatrique en milieu clinique. Étant donné que l'expression des CFTR commence dès la 12^{ème} semaine d'aménorrhée dans le cerveau, pourrait-il y avoir des répercussions sur le neurodéveloppement des enfants exposés in utero ?

Allaitement

- Les caftors passent dans le lait maternel et sont retrouvés à des concentrations quasi maternelles dans le sang des enfants allaités, avec en conséquence, des effets hépatiques possibles, transitoires (2 cas littérature et 3 cas BNPV) et 3 cas de cataractes décrits (littérature ; exposition in utero et via allaitement).

Ces données doivent évidemment être mises en regard du bénéfice attendu et le médecin prescripteur devra toujours considérer cette balance bénéfique/risque pour la mère, chez qui l'arrêt du traitement pourrait s'accompagner d'une diminution de la fonction pulmonaire, entraînant des complications potentiellement graves, notamment au cours de la grossesse ainsi qu'à l'accouchement.

Des recommandations émises en 2022 par des experts américains soutiennent l'utilisation si nécessaire des modulateurs de CFTR pendant la grossesse (Jain et al, 2022)

Résumé des points à investiguer

- 1/ un risque malformatif potentiel qui serait en lien avec morphogénèse et tubulogénèse altérées et la formation de kystes épithéliaux (données expérimentales et certaines malformations se ressemblent)
- 2/ un possible effet sur le fonctionnement pulmonaire (foetotoxicité) (données expérimentales)
- 3/ Suivi du neurodéveloppement compte-tenu des données expérimentales sur CFTR dans le cerveau, exprimés dès la 12ème semaine de grossesse, et des données de pharmacovigilance de troubles neuropsychiatriques chez des adolescents.
- 4/ problème des cataractes : à suivre de façon individuelle après exposition in utero et en cas d'allaitement (protocole formel à établir)
- 5/ problème de toxicité hépatique via l'allaitement (protocole à établir si l'allaitement est autorisé)

L'expert propose de consolider son expertise avec les données du CRAT. Il préconise également la nécessité de mettre en place le suivi d'une cohorte de nouveau-nés à la naissance et à distance de la naissance.

Discussions et conclusions CSP RGA

Les experts soulignent que les femmes enceintes traitées par ces substances médicamenteuses ne peuvent pas arrêter leur traitement afin de ne pas avoir un état de santé dégradé. Certains experts indiquent par ailleurs que des publications évoquent le traitement *in utero* des fœtus atteints de mucoviscidose.

Il est proposé aux membres du CSP RGA qu'au regard des éléments soulevé par l'expert en charge du dossier, le rapport d'évaluation européen attendu pour octobre 2023 soit partagé avec l'expert et que des commentaires soient formulés afin de soumettre les préoccupations soulevées.

Les membres du CSP appuient la nécessité de créer une cohorte et d'assurer un suivi des enfants exposés. L'ANSM va examiner la faisabilité de réaliser des études à ce sujet, dans le but de garantir la collecte, l'analyse et le partage de données concernant les enfants exposés.