

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 28/11/2023

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 de la Lamotrigine au cours de l'allaitement	Pour discussion
2.2	Cotrimoxazole et malformations cardiaques	Pour pour information
3.	Point divers	

Participants

Nom des participants	Statut	Présent	Excusé
Membres			
BOUQUET Sylvain	Expert Médecin généraliste	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COTTIN Judith	Représentante CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LACROIX Isabelle	Représentant CRPV	<input checked="" type="checkbox"/> Entrée 10h09	<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 Officiel	<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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/> Entrée 12h00	<input 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"/>
KARAM Fatiha	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 « Utilisation de la Lamotrigine au cours de l'allaitement » présenté pour discussion. En raison de ce conflit de Niveau 1, Madame Quignette est restée dans la salle et a participé au débat.

Déroulement de la séance

Utilisation de la Lamotrigine au cours de l'allaitement

Contexte

Lors de la réunion du Comité Scientifique Permanent Signal le 4 juillet 2023, un cas marquant d'un enfant présentant une augmentation modérée des transaminases (deux fois la normale) 22 jours après la naissance a été discuté. Cet enfant était allaité par une mère sous traitement de lamotrigine. Il est à noter que la lamotrigine passe dans le lait maternel de manière variable et peut atteindre des concentrations thérapeutiques chez l'enfant, bien qu'il n'y ait pas de corrélation directe avec la dose administrée à la mère.

Des symptômes tels que la somnolence, des difficultés de succion, de l'apnée, des éruptions cutanées, mais aussi de l'ictère et une cytolyse hépatique ont été observés, bien que rarement, chez des nourrissons allaités (cas rapportés dans 1 à 4% des situations).

La discussion a porté sur le recours systématique à un test sanguin chez les nourrissons, trois à quatre semaines après le début de l'allaitement, afin de détecter toute toxicité hépatique éventuelle. La question de la pratique courante dans les maternités françaises à ce sujet a également été soulevée.

Méthodes

Le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) a été interrogé pour obtenir des informations sur les pratiques actuelles dans les services de néonatalogie et de pédiatrie des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) concernant plusieurs aspects de l'allaitement et la lamotrigine :

- Est-ce que l'allaitement est permis pour les mères sous traitement de lamotrigine ?
 - Quelles recommandations sont données aux mères allaitantes sous lamotrigine ?
 - Existe-t-il un protocole de suivi spécifique pour les bébés nés de mères traitées par lamotrigine et qui sont allaités ?
 - Ces bébés doivent-ils subir des tests spécifiques (concentration en lamotrigine, NFS, bilan hépatique) après un certain temps d'allaitement ? Si oui, après combien de semaines ?
 - Les services de santé ont-ils rencontré des cas d'élévation des transaminases chez les nourrissons après un allaitement par une mère sous lamotrigine ? Quelles mesures ont été prises dans ces cas et ces incidents ont-ils été signalés au CRPV ?
-
- En complément, le document mentionne :

Une analyse des cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) concernant les risques hépatiques liés à la lamotrigine.

Une consultation auprès de deux hépatopédiatres des CHU de Lyon et de Lille pour évaluer les risques d'élévation des transaminases chez les nouveau-nés et nourrissons.

Un examen de la littérature scientifique sur l'allaitement et la lamotrigine, à la recherche de cas rapportés de toxicité hépatique.

Résultats et conclusions

Concernant les pratiques en cas d'allaitement avec lamotrigine dans les services de néonatalogie et pédiatrie des CHU,

Seize Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) ont fourni des réponses, De manière générale, l'allaitement est autorisé pour les mères sous traitement de lamotrigine, bien qu'une prudence soit recommandée dans les cas de prématurité. Un dosage de la lamotrigine (LMG) est systématiquement proposé entre 2 et 3 semaines après la naissance. Le dosage hépatique, quant à lui, est moins systématiquement pratiqué, mais il est tout de même proposé dans 62,5% des services interrogés. Une surveillance clinique est systématiquement mise en place, se concentrant sur des aspects tels que le poids, l'alimentation, l'état de la peau, ainsi que l'éveil et la conscience de l'enfant.

Concernant les cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV).

Huit cas d'élévations des transaminases ont été signalés. Ces cas présentaient des niveaux autour de 2-3N, avec un cas atteignant 6N accompagné d'un surdosage en LMG chez un enfant né à terme. Ces élévations étaient persistantes et progressaient au fur et à mesure de l'allaitement, mais ont régressé suite à l'arrêt de l'allaitement, Aucun signe clinique significatif n'a été associé à ces cas.

En parallèle, sept autres cas d'effets indésirables médicamenteux (EIM) durant l'allaitement avec LMG ont été signalés, dont quatre ne présentaient pas de troubles hépatiques malgré des concentrations plasmatiques thérapeutiques de LMG.

La revue de la littérature sur le risque hépatique.

Cette revue a inclus la mise à jour de Lacmed le 15 août 2023, révélant quelques publications sur des élévations de transaminases au-dessus de 3N pour deux enfants, qui ont régressé suite à l'arrêt ou à la réduction de l'allaitement exclusif maternel. La revue de Tomson et al. de 2022 n'a pas mentionné de risque hépatique. Une étude de 2023 portant sur 47 enfants a observé des ASAT normales, mais trois enfants présentaient une élévation modérée et transitoire des ALAT, ce qui a suscité des interrogations sur ce risque.

Les avis informels des pratiques de deux hépatopédiatres de Lyon et Lille ont été sollicités.

La pratique à Lyon, il a été noté qu'une élévation isolée et non persistante des transaminases inférieure à 3N n'est généralement pas significative. Un contrôle ultérieur pourrait être réalisé pour assurer la normalisation, mais un suivi systématique n'est pas jugé nécessaire si les augmentations sont non persistantes et isolées. La pratique à Lille, une cytolyse supérieure à deux fois la normale est préoccupante, avec des risques de fibrose et de cirrhose.

En conclusion, il existe un consensus sur la nécessité de surveiller les concentrations plasmatiques de LMG en raison de son passage dans le lait maternel et des concentrations potentiellement thérapeutiques chez l'enfant. L'allaitement maternel exclusif en cas de traitement par LMG est généralement autorisé pour les nouveau-nés nés à terme et en bonne santé, à condition de réaliser un dosage de lamotrigine plasmatique chez l'enfant. Une surveillance clinique rapprochée est nécessaire pendant la durée de l'allaitement. En ce qui concerne le risque hépatique, bien qu'il semble rare, il n'est pas systématiquement évalué. Les cas d'élévation persistante des transaminases, bien que rares, nécessitent une attention particulière.

Discussions et conclusions du CSP RGA

La majorité des participants s'inquiètent de l'exposition des nourrissons à la lamotrigine via l'allaitement maternel. Bien que les taux de transaminases soient mesurés, les conséquences à long terme restent incertaines.

Les membres ont discuté des avantages et des risques de l'allaitement pour les enfants exposés à la lamotrigine, mettant en lumière le dilemme entre le bien-être de l'enfant et le désir de la mère d'allaiter.

Les avis des membres du CSP sont partagés.

Les trois associations de patients présentes se prononcent contre l'allaitement maternel en présence de lamotrigine, privilégiant le principe de précaution pour éviter l'exposition.

Des membres des CRPV semblent adopter une position intermédiaire, reconnaissant la difficulté pour les mères désirant allaiter naturellement. Ils envisagent un risque potentiel avec la lamotrigine mais suggèrent un allaitement mixte pour minimiser les risques de rupture de traitement.

La plupart des membres appuient l'idée d'un suivi incluant un prélèvement sanguin pour mesurer la concentration plasmatique de lamotrigine chez le nouveau-né. Les avis sur le dosage des transaminases sont plus mesurés, suggérant de les réaliser sur appel clinique ou en parallèle avec le dosage de lamotrigine.

La majorité des membres s'accorde sur l'importance d'informer et d'éduquer les mères sur les risques potentiels de l'allaitement sous lamotrigine, ainsi que l'exploration de l'allaitement mixte en tant qu'alternative.

Consensus et Propositions Futures :

Bien que les avis varient, il y a une tendance générale à considérer l'exposition du nouveau née et de l'enfant à la lamotrigine comme non anodine. Le débat porte sur la nécessité d'arrêter ou de modifier l'allaitement.

Il est proposé de présenter les recommandations s'agissant du dosage des transaminases chez le nouveau-né lors du prochain Comité Scientifique Permanent (CSP) en janvier.

Cotrimoxazole et malformations cardiaques

Contexte

Le cotrimoxazole (association de sulfaméthoxazole et de triméthoprim) est un antibactérien et antiparasitaire indiqué notamment dans le traitement curatif des infections urinaires, des otites et sinusites, de certaines infections broncho-pulmonaires, des infections digestives et dans la prévention des infections à *Pneumocystis jirovecii* chez l'immunodéprimé¹. Une méta-analyse de metaPreg a mis en évidence une association (résultat statistiquement significatif) entre l'exposition *in utero* au cotrimoxazole (CTX) et le risque de malformations cardiaques. Le mécanisme d'action qui pourrait être en cause serait en lien avec une diminution des folates par le triméthoprim. D'autres études rapportent aussi un sur-risque avec la classe des anti-foliques et aussi un potentiel effet bénéfique d'une supplémentation en acide folique pour prévenir ce type de malformations. Bien que le RCP indique un sur-risque de malformations du tube neural et de fentes orales, compatible avec un effet anti-folique, il n'y est pas mentionné de risque de malformations cardiaques. Ceci avait été abordé au cours d'un groupe de travail en octobre 2018 dans lequel une méta-analyse faite par l'ANSM sur le risque des malformations congénitales et autres issues de grossesse après exposition au CTX avait été présentée. Cette méta-analyse avait alors montré une augmentation non statistiquement significative du risque de malformations cardiaques. Il a donc été proposé de discuter avec le comité de l'ensemble des données disponibles sur l'association potentielle entre l'utilisation du CTX au cours de la grossesse et la survenue de malformations cardiaques chez l'enfant et de déterminer si des investigations complémentaires étaient pertinentes pour confirmer ce sur-risque.

¹ Résumé des Caractéristiques du Produit: Bactrim adultes, comprimé

Présentation des résultats

Une requête a été faite dans les bases de pharmacovigilance (BNPV et Vigilyze). Aucun signal potentiel n'a été retenu à la suite de l'analyse de disproportionnalité sur les 17 couples médicament/effet indésirable identifiés dans Vigilyze. Pour deux des quatre notifications de la BNPV, la responsabilité du CTX dans la survenue des malformations cardiaques observées ne peut être complètement exclue. La méta-analyse de metaPreg portant uniquement sur l'exposition *in utero* au CTX rapporte une augmentation du risque de malformations cardiaques chez les enfants exposés comparativement aux non exposés (population générale) (OR = 1.81 ; IC à 95 % [1.06 ; 3.03] ; 664 exposés ; I² = 50%). Ce résultat repose sur trois études [1-3] dont une ne montre pas de sur-risque (poids de 12%)[3]. Dans cette dernière étude, les auteurs ont aussi comparé le groupe exposé au CTX à un groupe exposé aux pénicillines et ne retrouvent pas d'association (OR = 0.60 ; IC à 95% [0.15; 2.42] ; 158 exposés)[3]. Lorsque la prise concomitante d'acide folique est considérée dans une de ces études, l'ampleur du risque diminue et il n'est plus statistiquement significatif [2]. Un effet protecteur potentiel de l'acide folique est envisagé. Cependant, certaines limites/biais ont été relevées dans ces études (biais d'indication, de mémoire) pouvant remettre en question l'association retrouvée dans cette méta-analyse. D'autres publications, non incluses dans la méta-analyse de metaPreg car ne répondant pas aux critères d'inclusion, suggèrent aussi que l'exposition *in utero* au CTX (et en particulier au triméthoprime) pourraient augmenter le risque de malformations cardiaques. Une étude menée sur les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (DHFR) incluant le triméthoprime associé soit au sulfaméthoxazole soit à la sulfadiazine a rapporté un sur-risque de malformations cardiaques après exposition au cours des 2^{ème}- 3^{ème} mois après les dernières règles comparativement aux non exposés (RR= 3,4 ; IC à 95% [1,8-6,4] ; 23 cas exposés)[4]. Lorsque la supplémentation en acide folique a été prise en compte, le risque de malformations cardiaques a diminué et n'est plus statistiquement significatif comparativement aux non exposés aux DHFR et à l'acide folique (RR = 1.5 ; IC à 95% [0.6-3.8]). Dans une étude de surveillance des bénéficiaires de Medicaid (1985-1992), 2296 nouveau-nés ont été exposés au CTX au cours du 1^{er} trimestre de grossesse [5]. Au total 126 malformations majeures (5.5%) ont été observées (98 étaient attendues) dont 37 étaient des anomalies cardiaques (23 attendues). Toutefois, cette augmentation peut aussi être liée à d'autres facteurs que le CTX (p.ex. pathologie maternelle, comédications, etc.). Dans une autre publication [6], une diminution de 43% du risque d'avoir un enfant avec une malformation cardiaque conotrunculaire a été observée après supplémentation périconceptionnelle de multivitamines dont l'acide folique (OR = 0.57; IC à 95% [0.33 ; 1.00]) par rapport à l'absence de supplémentation en vitamines. Il est à noter que certaines études n'ont pas trouvé de telles associations. Ainsi, la publication de Hansen et al. (2016) [7] n'a pas rapporté de sur-risque de malformations cardiaques chez les enfants exposés aux sulfonamides-triméthoprime comparativement à ceux exposés aux pénicillines et/ou aux céphalosporines (OR= 0.94 ; IC à 95% [0.71, 1.23]; 109 cas exposés) et à ceux non exposés aux antibactériens (OR= 1.20 ; IC à 95% [0.89, 1.61]). Dans une étude cas-témoin d'une équipe néerlandaise, sur les 363 cas avec des malformations cardiaques, aucun n'a été exposé au triméthoprime (période d'exposition = 10 premières semaines d'aménorrhées). Une autre méta-analyse de metaPreg s'étant intéressée à l'impact du triméthoprime sur les issues de grossesse dont les malformations cardiaques a inclus les études portant sur la combinaison triméthoprime-sulfaméthoxazole [1-3], le triméthoprime seul[8], ou en association avec les sulfonamides en général [7]. Cette méta-analyse rapporte une augmentation non statistiquement significative des malformations cardiaques après exposition *in utero* à ces médicaments comparativement à la non exposition (OR = 1.47; IC à 95% [0.92 ; 2.34] ; 7361 exposés, I² = 63%). Des limites/ biais dans les études (confusion, information) sont aussi à noter en plus de l'hétérogénéité assez élevée (I² = 63%).

Discussions et conclusions du CSP RGA

Selon les membres, l'association identifiée dans la méta-analyse entre les malformations cardiaques et l'exposition *in utero* au cotrimoxazole ne semble pas suffisamment robuste pour entamer des investigations supplémentaires. En effet, elle n'est pas retrouvée dans la méta-analyse ayant inclus les études portant sur la combinaison triméthoprime-sulfaméthoxazole, le triméthoprime seul ou en association avec les sulfonamides en général alors que c'est un déficit en folate induit par le triméthoprime qui est le mécanisme sous-jacent envisagé. De plus, un traitement de courte durée serait moins susceptible d'induire une déplétion en acide folique à la différence d'un traitement long (p.ex. indication de cystite simple pour le Delprim vs indication pour l'immunodépression du CTX). L'information sur la durée de traitement ou sur l'indication ne sont pas ou sont rarement rapportées

dans les études et lorsque c'est mentionné ce sont surtout des courtes durées (3 à 10 jours en moyenne) pour traiter des infections respiratoires ou urinaires. Si des investigations complémentaires étaient envisagées pour creuser ce signal potentiel (SNDS, EFEMERIS), l'objectif *in fine* serait une modification du RCP du CTX. Or, dans ce dernier, il est indiqué que « *Des études épidémiologiques ont montré une augmentation du risque d'avortement spontané et de malformations congénitales, en particulier des anomalies de fermeture du tube neural et des fentes orales, chez les enfants de mère traitée par le triméthoprime pendant le 1^{er} trimestre de grossesse* ». Cette formulation est suffisamment large pour indiquer que d'autres types de malformations sont possibles, le risque de malformations cardiaques serait probablement aussi considéré par le professionnel de santé. Les investigations complémentaires ne seraient pas justifiées pour ajouter une éventuelle information sur le risque de malformations cardiaques dans le RCP.

Références

1. Czeizel, A.E., et al., *The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study*. *Reprod Toxicol*, 2001. **15**(6): p. 637-46.
2. Matok, I., et al., *Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations*. *Br J Clin Pharmacol*, 2009. **68**(6): p. 956-62.
3. Muanda, F.T., O. Sheehy, and A. Bérard, *Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study*. 2017a. **83**(11): p. 2557-2571.
4. Hernández-Díaz, S., et al., *Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects*. *N Engl J Med*, 2000. **343**(22): p. 1608-14.
5. Briggs, G.G., et al., *Briggs drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 2021: Lippincott Williams & Wilkins.
6. Botto, L.D., et al., *Periconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: results from a population-based, case-control study*. *Pediatrics*, 1996. **98**(5): p. 911-7.
7. Hansen, C., et al., *Trimethoprim-sulfonamide use during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital anomalies*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016. **25**(2): p. 170-8.
8. Meijer, W.M., et al., *Folic acid sensitive birth defects in association with intrauterine exposure to folic acid antagonists*. *Reprod Toxicol*, 2005. **20**(2): p. 203-7.