

Compte-rendu

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 16/01/2024

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	Enquête sur les effets transgénérationnels du valproate de sodium	Pour discussion
2.2	Utilisation des inhibiteurs de la pompe à proton chez la femme enceinte	Pour discussion
2.3	Utilisation de la Lamotrigine au cours de l'allaitement.	Pour discussion
3.	Point divers	

Participants

Nom des participants	Statut	Présent	Excusé
Membres			
BOUQUET Sylvain	Expert Médecin généraliste	☐	☒
COTTIN Judith	Représentante CRPV	☒	☐
COULM Bénédicte	Expert Représentant CRAT	☒	☐
DUGAST Pascale	Expert Pharmacienne hospitalière	☒	☐
GAUTIER Sophie	Représentant CRPV	☒	☐
GRAS-CHAMPEL Valérie	Représentant CRPV	☒	☐
HUNDA-MUTABESHA Chantal	Expert Sage-femme	☒	☐
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Représentant CRPV	☒ Entrée 10h42	☐
LABBE Séphora	Expert Sage-femme	☐	☒
LACROIX Isabelle	Représentant CRPV	☒	☐
MASSARDIER Jérôme	Expert Gynécologue Obstétricien hospitalier	☒	☐
NGUYEN Kim An	Expert pédiatre	☒	☐
TELLEZ Stéphane	Expert Pharmacien Officinal	☒	☐
THOMPSON-BOS Marie-Andrée	Représentante CRPV	☒	☐
BAUDRU Patrick	Représentante d'association des usagers du système de santé	☒	☐
QUIGNETTE Nathalie	Représentante d'association des usagers du système de santé	☐	☒
MARTIN Marine	Représentante d'association des usagers du système de santé	☒	☐
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
BENKEBIL Mehdi	Directeur	☒ Entrée 12h00	☐
VIAL Thierry	Conseiller scientifique	☒	☐
Cellule RGA			
ALCARAZ Leslie	Evaluatrice	☒	☐
VITTAZ Emilie	Evaluatrice	☒	☐
KARAM Fatiha	Evaluatrice	☒	☐
LAVERGNE Fabien	Evaluateur	☒	☐
MASSET Dominique	Coordinateur	☒	☐

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 avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, signale les situations de conflit d'intérêts suivantes concernant le dossier « Enquête sur les effets multigénérationnels du valproate de sodium » : Judith Cottin, proche parents ayant des activités dans une structure sous contrôle de l'ANSM sur la période de 01/04/2019 à aujourd'hui avec le laboratoire Sanofi , et invite les membres à quitter la séance au moment de l'examen du dossier en cause.

Judith Cottin quitte la séance au moment de l'examen du dossier Enquête sur les effets multigénérationnels du valproate de sodium

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien (cf. diagramme d'aide à l'analyse)	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
Enquête sur les effets multigénérationnels du valproate de sodium	Judith COTIN	Proches parents ayant des activités ou des intérêts financiers dans toute structure dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration	2	01/04/2019 à aujourd'hui	Sorti ☒ Absent ☐ Présent ☐
Enquête sur les effets multigénérationnels du valproate de sodium	Kim An NGUYEN	Participation(s) à des travaux scientifiques et études pour des organismes publics ou privés entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de	1	19/09/2022 à aujourd'hui	Sorti ☐ Absent ☐ Présent ☒

		sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration			
--	--	--	--	--	--

Déroulement de la séance

Enquête sur les effets transgénérationnels du valproate de sodium

Contexte

En 2022, l'APESAC a publié une étude intitulée "Transgenerational adverse effects of valproate? A patient report from 90 affected families" dans la revue Birth Defects Research. Cette étude suggère un impact potentiel sur la deuxième génération (G2) d'enfants nés de parents (G1) exposés in utero au valproate, un médicament utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires. Suite à la publication de cette étude, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a demandé à l'association APESAC (Aide aux Parents d'Enfants Souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant) la transmission des cas de pharmacovigilance aux CRPV selon les circuits réglementaires en vigueur. L'ANSM a mis en place une expertise de pharmacovigilance menée par deux experts.

Méthodes

L'ANSM a mandaté les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de Montpellier et Lille pour réaliser une analyse médicale et pharmacologique des données fournies par l'APESAC et pour enregistrer, Le cas échéant dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), les dossiers de pharmacovigilance. Une Attachée de Recherche Clinique (ARC) a été recrutée du 08/03/2023 au 07/11/2023 pour aider les CRPV dans leur travail, travail qui avait débuté au dernier trimestre 2022. Les centres en charge de l'enquête n'ont pu obtenir le listing des cas utilisés pour la publication de 2022 mais ont eu accès au fichier intitulé « Publication » de l'APESAC, à partir duquel s'est effectué le travail. Les inclusions se sont poursuivies jusqu'au 06/10/2023 et les CRPV ont ensuite poursuivi la surveillance du fichier "Publication"¹, transmis par l'APESAC, et les contacts avec les G1 ayant donné leur accord jusqu'à la fin de l'année 2023 pour compléter les dossiers retenus. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été définis en accord avec les bonnes pratiques de pharmacovigilance.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- * Patient retrouvé dans le fichier "Publication" de l'APESAC
- * Patient G1 ayant donné son consentement pour la transmission du dossier par l'APESAC aux CRPV en charge de l'expertise
- * Patient G1 ayant été exposé uniquement au valproate par voie transplacentaire
- * Patient G1 ayant une descendance G2
- * Patient G2 dont les troubles du neurodéveloppement et/ou malformations ont été confirmés médicalement

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- * Patient G1 n'ayant pas donné son consentement pour participer à la transmission des données
- * Patient G1 ayant été exposé à une polythérapie anti-épileptique par voie transplacentaire
- * Patient G1 n'ayant pas de descendance G2

¹ Peut on préciser plus sur ce fichier Publication

- * Patiente G1 ou conjointe de patient G1 ayant été traitée par du valproate ou un autre antiépileptique pendant la grossesse d'enfants à naître (patients G2)
- * Patient G1 et/ou G2 atteint de maladie génétique
- * Patient G2 dont les troubles du neurodéveloppement et/ou malformations sont sans comptes rendus médicaux ou éléments médicaux venant d'un professionnel de santé
- * Patient G2 à naître

Résultats et conclusions

Au total, 16 cas ont été retenus pour l'enregistrement dans la BNPV. Ces cas comprennent :

- * 6 enfants (G2) avec des troubles du neurodéveloppement (dont 3 troubles du langage) : 3 garçons et 3 filles, âgés de 6 à 15 ans. Les troubles du neurodéveloppement comprennent des retards de développement, des troubles de l'attention, des troubles de la communication et des troubles du spectre autistique.

- * 4 enfants avec des malformations : 2 garçons et 2 filles, âgés de 2 à 15 ans. Les malformations comprennent 2 anomalies au niveau d'un doigt (dont 1 cas avec des antécédents familiaux d'anomalie au niveau des extrémités), 1 malformation au niveau du système nerveux central (IMG) et 1 malformation de la voûte crânienne.

- * 4 enfants avec une atteinte morphologique ou une pathologie (fente labiopalatine, scoliose, sténose urétrale, épilepsie) et un trouble du neurodéveloppement : 2 garçons et 2 filles, âgés de 4 à 15 ans.

- * 1 enfant avec une pathologie auto-immune (diabète de type 1) : 1 fille, âgée de 10 ans.

- * 1 enfant décédé in utero (mort fœtale in utero tardive) : 1 garçon.

Ces 16 enfants sont issus de parents (G1) ayant donné leur accord pour la transmission des dossiers par l'APESAC aux CRPV et remplissant les conditions d'inclusion et d'exclusion : 32 G1 au total retenus

Discussions :

Les résultats de l'expertise doivent être interprétés avec prudence en raison des limites méthodologiques, notamment le faible nombre de cas inclus et du manque d'informations sur les patients G1 et G2 et du caractère rétrospectif des inclusions/signalements. On retrouve l'existence de cas de malformations et de troubles du neurodéveloppement chez des enfants de deuxième génération exposés in utero au valproate (avec une limite majeure qui est l'absence de groupe de comparaison).. Il est important de poursuivre la surveillance de la deuxième génération et de mettre en place des études complémentaires pour évaluer l'impact potentiel du valproate sur cette génération. Il serait également utile de développer des outils de suivi spécifiques pour les enfants de deuxième génération de parent(s) exposé(s) in utero au valproate.

Conclusions :

Les professionnels de santé doivent être sensibilisés aux risques potentiels du valproate pour la deuxième génération et informer les patients concernés de manière adéquate. Il est important de respecter les recommandations en vigueur concernant la prescription du valproate chez les femmes épileptiques en âge de procréer et d'utiliser les alternatives thérapeutiques lorsque cela est possible.

Discussions et conclusions du CSP RGA

Suite à cette présentation, les membres partagent les conclusions des rapporteurs, notamment concernant le fait que la classification des troubles neurodéveloppementaux a privilégié l'observation de symptômes plutôt que l'établissement de diagnostics formels, en raison de la complexité de

diagnostiquer avec certitude de jeunes enfants mais aussi la difficulté à obtenir des informations médicales précises..

L'association APESAC a joué un rôle actif dans la facilitation à la collecte de données, mettant en évidence la difficulté pour certaines familles de fournir les informations nécessaires. Madame Martin a soulevé la problématique des effets épigénétiques induits par le valproate, indiquant que les altérations provoquées par ce médicament pourraient être héritées par la génération suivante, et a insisté sur la nécessité d'une analyse plus approfondie du mode d'action du valproate.

Les membres du CSP ont mis en avant l'importance de continuer à recueillir des données pour poursuivre les investigations sur les possibles effets transgénérationnels du valproate. Ils ont aussi discuté des pistes pour améliorer le recueil de ces effets transgénérationnels et de l'impératif d'accroître la sensibilisation des professionnels de santé et des familles.

Le plan d'action envisagé comprend la promotion de la déclaration des cas d'effets transgénérationnels par la sensibilisation des professionnels de santé à la déclaration de ce type de cas, et la réalisation d'études spécifiques pour investiguer davantage les effets transgénérationnels du valproate.

Utilisation des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) chez la femme enceinte

Contexte

Les IPP sont indiqués pour le traitement des troubles gastro-intestinaux, tels que le reflux gastro-œsophagien, les ulcères gastriques et duodénaux, et la maladie de reflux gastro-œsophagien. Bien qu'ils soient couramment utilisés pendant la grossesse pour traiter par exemple les brûlures d'estomac et les régurgitations acides, des préoccupations ont été émises quant à la sécurité de ces médicaments chez la femme enceinte en raison de leur capacité à traverser le placenta et à atteindre le fœtus. Une 1^{ère} méta-analyse réalisée en 2020 et portant sur l'omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole et rabeprazole, avait montré une augmentation statistiquement significative du risque d'asthme infantile (OR = 1,24 IC à 95% [1,04; 1,49], 5 études incluses) et d'allergies infantiles (OR = 1,40 IC à 95% [1,22; 1,60], 2 études incluses). Ces résultats ont été discutés lors du CSP-RGA du 23 juin 2020 et ces associations n'ont pas été retenues. A la suite de la publication de nouveaux articles sur l'utilisation des IPP au cours de la grossesse, les méta-analyses ont été mises à jour et les nouveaux résultats présentés au comité.

Présentation des résultats

- Malformations congénitales majeures / malformations cardiaques et exposition *in utero* aux IPP

Une très légère augmentation du risque de malformations congénitales majeures (MCM) et de malformations cardiaques associées à l'exposition *in utero* aux IPP a été retrouvée dans les méta-analyses (MCM : OR = 1,07 IC à 95% [1,02; 1,13], 7 études incluses, 46 158 exposés ; malformations cardiaques : OR = 1,09 IC à 95% [1,01; 1,17], 4 études incluses, 43 701 exposés).

Ces résultats reposent principalement sur une étude sud-coréenne (sur bases de données prospectives) incluant 2.696.216 grossesses dont 40.540 exposées à un IPP au cours du premier trimestre de grossesse. Cette étude a procédé à une analyse ancillaire incluant les frères et sœurs qui n'a pas retrouvé ces associations statistiquement significatives entre IPP et malformations cardiaques et IPP et malformations en général.

Il n'est pas retenu à ce stade de sur-risque de MCM ou de malformations cardiaques suite à l'exposition aux IPP au cours de la grossesse.

- Asthme développé au cours de l'enfance et exposition *in utero* aux IPP

La méta-analyse MetaPreg de 2020 et présentée au CSP RGA du 23/06/2020, rapportait un sur-risque d'asthme au cours de l'enfance après exposition *in utero* aux IPP.

Des hypothèses sur les mécanismes sous-jacents ont été proposées, notamment l'impact potentiel des IPP sur la digestion maternelle des antigènes et la modification de la composition du microbiote intestinal, pouvant influencer le développement immunitaire de l'enfant. Néanmoins, le rôle du reflux gastro-œsophagien dans la survenue de l'asthme peut être évoqué. En effet, un reflux peut mimer un asthme et représenter une erreur dans le diagnostic, d'où l'importance de l'âge au moment du diagnostic de l'asthme. De plus, les informations sur les co-expositions maternelles, la présence ou non d'un reflux gastro-œsophagien chez les nouveau-nés diagnostiqués asthmatiques et la durée et la dose précise d'IPP pris par la mère sont absentes des publications. De même, aucune information n'est disponible sur le mode d'accouchement (voie basse / césarienne). Compte tenu des limites notamment sur l'interprétation des résultats de l'asthme (pathologie multifactorielle avec une prédisposition génétique importante), de l'hétérogénéité entre les études de la méta-analyse, du biais d'indication et du nombre limité d'études incluses, l'association entre la prise d'IPP pendant la grossesse et la survenue d'asthme chez l'enfant n'est pas confirmée. L'ajout de 2 nouvelles publications n'a modifié ni les résultats (OR = 1,24 IC à 95% [1,04; 1,49], 5 études incluses ; 7 études ; 42 401 exposés) ni les conclusions retenues.

Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer la sécurité des IPP pendant la grossesse. Il n'est pas prévu à ce jour d'action sur la base des résultats de ces méta-analyses.

Ce travail a permis de noter qu'il existait une contre-indication à l'utilisation du rabeprazole (PARIET) au cours de la grossesse précisée dans le RCP, ce qui, au vu de ces résultats, ne semble pas justifié. Une action réglementaire est en cours.

Discussions et conclusions du CSP RGA

Les membres n'ont pas émis de commentaires sur les résultats et conclusions présentés. Toutefois, des observations informelles émanant de professionnels de santé des comportements de « tortillement » chez les bébés nés de mères ayant utilisé des IPP tout au long de la grossesse ont été partagées, suggérant un possible effet de sevrage similaire à celui observé chez les adultes. Cependant, ces observations manquent de documentation formelle et de soutien dans la littérature scientifique.

Utilisation de la Lamotrigine au cours de l'allaitement

Contexte

Lors de la précédente réunion du Comité Spécialisé Permanent (CSP) RGA, le 28 novembre, une discussion approfondie a porté sur la nécessité ou non de procéder au dosage systématique des transaminases chez les nouveau-nés allaités par des mères traitées avec la lamotrigine. Il a été proposé aux membres de limiter ce dosage aux cas présentant des signes cliniques évocateurs.

Il est apparu clairement lors des échanges, que la question du dosage des transaminases était étroitement liée à celle des concentrations plasmatiques de lamotrigine chez le nouveau-né. Des réserves ont été émises quant à la pertinence d'un dosage systématique des transaminases, notamment à cause de la quantité de sang nécessaire pour un tel prélèvement chez un nouveau-né. Une proposition visant à associer le dosage des transaminases à celui de la lamotrigine a été avancée, même si la question de la systématisation de ce dernier n'a pas été explicitement traitée durant la discussion.

La corrélation entre la concentration de lamotrigine et l'apparition de signes cliniques a été discutée, mettant en évidence que des niveaux supérieurs aux seuils thérapeutiques chez l'enfant pourraient ne pas induire de symptômes typiques. L'objectif étant ainsi de prévenir une exposition inutile de l'enfant à des concentrations médicamenteuses potentiellement thérapeutiques, en conduisant en cas de seuil

thérapeutique atteint une réflexion sur une diminution le nombre de tétées/stoppant l'allaitement maternel afin de réduire l'exposition de l'enfant à la lamotrigine via le lait .

La réflexion a conduit à une reformulation de la question initiale par le modérateur, interrogeant les membres sur leur accord à ne pas réaliser de dosage systématique des transaminases, sauf en présence de signes cliniques ou lors d'un dosage de lamotrigine. Cette proposition a engendré diverses réactions, certains membres exprimant leur réticence quant à l'idée de réagir de manière isolée face à une élévation des transaminases, argumentant en faveur d'une intégration de cette donnée dans un cadre clinique plus large.

Des experts ont soulevé la question de l'interprétation des données après le dosage et de la conduite à tenir, pas évidente, devant le niveau modéré des élévations de transaminases (autour de 2-3N) observées dans les cas de pharmacovigilance. Les experts incitent à réaliser ce dosage sur signes d'appel cliniques (perte de poids, hypotonie/ somnolence notamment) Il a été rappelé que le suivi des transaminases n'est pas nécessaire chez les patients traités par lamotrigine. La question des seuils d'alerte pour les dommages hépatiques a été abordée ainsi que celle des taux souvent thérapeutiques atteint chez les enfants allaités.

Face à la complexité du sujet, certains membres se sont abstenus de voter, pointant un manque de preuves pour recommander ou non un dosage systématique des transaminases. Cette réticence a été appuyée par d'autres, qui ont remis en question la formulation de la question et l'exclusivité des signes cliniques comme critère.

Discussions et conclusions du CSP RGA

La majorité des membres du CSP RGA est favorable à ne pas imposer un dosage systématique et isolé des transaminases, sauf en cas de signes cliniques ou lors d'un dosage de lamotrigine montrant des taux plasmatiques thérapeutiques chez l'enfant allaité. Les membres recommandent une approche plus holistique (prise en compte de la posologie maternelle, fréquence des dosages, somnolence, prise de poids insuffisante), et la nécessité d'une évaluation prudente des taux de transaminases chez le nouveau-né. Sur les 15 membres présents, 7 se sont abstenus de voter, avec aucun vote contre.

Tous les membres s'accordent sur l'importance du dosage systématique des concentrations plasmatiques de lamotrigine chez le nouveau-né, en ajoutant que le dosage des transaminases devrait être réalisé en fonction de niveaux des concentrations plasmatiques notamment en cas de concentrations élevées de lamotrigine chez le nouveau-né, et au regard des concentrations thérapeutiques de référence des enfants traités, convenant que les signes cliniques (prise de poids , fatigue , somnolence) ne devraient pas être l'unique indicateur pour procéder à un dosage Plasmatique de lamotrigine