

## 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 04/06/2024

#### Ordre du jour

| Programme de séance |                                                                                                                |                  |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|                     | Sujets abordés                                                                                                 | Action           |
| <b>1.</b>           | <b>Introduction</b>                                                                                            |                  |
| 1.1                 | Ordre du jour                                                                                                  | Pour adoption    |
| 1.2                 | Gestion des liens d'intérêts                                                                                   | Pour information |
| <b>2.</b>           | <b>Dossiers Produits – Substances</b>                                                                          |                  |
| 2.1                 | Enquête de pharmacovigilance sur les vaccins contre la COVID 19 utilisés pendant la grossesse et l'allaitement | Pour information |
| 2.2                 | Exposition in utero à la mésalazine et malformations et anomalies fonctionnelles rénales                       | Pour avis        |
| 2.3                 | Pembrolizumab et risque pour le nouveau-né exposé in utero                                                     | Pour discussion  |
| <b>3.</b>           | <b>Point divers</b>                                                                                            |                  |

## Participants

| Nom des participants                | Statut                                                      | Présent                                             | Excusé                              |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Membres</b>                      |                                                             |                                                     |                                     |
| BOUQUET Sylvain                     | Expert Médecin généraliste                                  | <input type="checkbox"/>                            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| COTTIN Judith                       | Représentante CRPV                                          | <input checked="" type="checkbox"/><br>Sortie 14h30 | <input type="checkbox"/>            |
| COULM Bénédicte                     | Expert Représentant CRAT                                    | <input checked="" type="checkbox"/><br>Entrée 13h36 | <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 type="checkbox"/>                            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| NGUYEN Kim An                       | Expert pédiatre                                             | <input checked="" type="checkbox"/>                 | <input type="checkbox"/>            |
| TELLEZ Stéphane                     | Expert Pharmacien Officiel                                  | <input checked="" type="checkbox"/><br>Entrée 13h36 | <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"/>            |
| <b>ANSM</b>                         |                                                             |                                                     |                                     |
| <b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b> |                                                             |                                                     |                                     |
| BENKEBIL Mehdi                      | Directeur                                                   | <input checked="" type="checkbox"/>                 | <input type="checkbox"/>            |
| VIAL Thierry                        | Conseiller scientifique                                     | <input checked="" type="checkbox"/>                 | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Cellule RGA</b>                  |                                                             |                                                     |                                     |
| NOYER Etienne                       | Apprenti                                                    | <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"/>            |
| BEN SAAD Badis                      | Evaluateur                                                  | <input checked="" type="checkbox"/>                 | <input type="checkbox"/>            |
| LAVERGNE Fabien                     | Evaluateur                                                  | <input type="checkbox"/>                            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| MASSET Dominique                    | Coordinateur                                                | <input type="checkbox"/>                            | <input checked="" 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 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 » : Nathalie Quignette, association recevant des subventions d'une structure sous contrôle de l'ANSM sur la période de 2019 à 2021 avec le laboratoire Pfizer/Biontech, Janssen et Merck Sharp & Dohme (MSD), et invite le membre à quitter la séance au moment de l'examen du dossier en cause.

Nathalie Quignette quitte la séance au moment de l'examen du dossier Enquête de pharmacovigilance sur les vaccins contre la COVID 19 utilisés pendant la grossesse et l'allaitement et Pembrolizumab et risque pour le nouveau-né exposé in utero.

| 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 de pharmacovigilance sur les vaccins contre la COVID 19 utilisés pendant la grossesse et l'allaitement | Nathalie Quignette | Direction d'activités qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif 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 collégiales, objet(s) de la déclaration | 2              | 2019-2021 | Sorti <input checked="" type="checkbox"/><br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <input type="checkbox"/> |
| Pembrolizumab et risque pour le                                                                                | Nathalie Quignette | Direction d'activités qui ont bénéficié d'un financement par un                                                                                                                                                                                                                                             | 1              | 2019-2021 | Sorti <input type="checkbox"/><br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <input checked="" type="checkbox"/> |

|                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |  |  |
|-------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| nouveau-né<br>exposé in utero |  | organisme à but lucratif<br>dont l'objet social entre<br>dans le champ de<br>compétence, en matière<br>de santé publique et de<br>sécurité sanitaire, de<br>l'organisme/des<br>organismes ou de<br>l'instance/des instances<br>collégiales, objet(s) de la<br>déclaration en matière<br>de santé publique et de<br>sécurité sanitaire, de<br>l'organisme/des<br>organismes ou de<br>l'instance/des instances<br>collégiale(s), objet(s) de<br>la déclaration |  |  |  |
|-------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|

## Déroulement de la séance

### Enquête de pharmacovigilance sur les vaccins contre la COVID 19 utilisés pendant la grossesse et l'allaitement

#### Contexte

Un bilan des données recueillies au cours de l'année écoulée a été présenté lors de la réunion sur le suivi de pharmacovigilance des vaccins Covid-19 chez les femmes enceintes et allaitantes.

Le suivi de pharmacovigilance, initialement mis en place en mai 2021, avait pour objectif de surveiller les effets indésirables des vaccins Covid-19 chez les femmes enceintes et allaitantes. Lors de la réunion précédente, deux signaux potentiels avaient été identifiés : les contractions utérines après vaccination chez les femmes enceintes.

Concernant les femmes enceintes, 17 notifications ont été rapportées sur la dernière période de suivi (février 2023 à février 2024), incluant trois cas de contractions utérines. Parmi ces cas, un était survenu à J1 après la vaccination chez une femme au troisième trimestre, un autre à 39 semaines d'aménorrhées, et le dernier concernait un cas de métrorragie à 24 semaines d'aménorrhées, avec mort intrautérine, bien que la vaccination ait eu lieu 11 mois auparavant, rendant un lien direct avec le vaccin peu probable. Ces données rassurantes, ne retrouvent pas de signal de sécurité, Les données de la littérature, nombreuses, sont également rassurantes.

Pour les femmes allaitantes,  
11 nouveaux cas reçus sur la période dont 6 concernaient un allaitement en cours au moment de la vaccination.

. Parmi ces cas, quatre ont concerné des effets indésirables non graves chez la mère, un cas de baisse transitoire de la lactation durant 48 heures, et un cas de syndrome grippal associé à une éruption cutanée chez le nourrisson. Une revue de la littérature, incluant des méta-analyses et des études systématiques, confirme l'absence de signaux de sécurité chez les mères vaccinées ou leurs nourrissons allaités, avec des données globalement très rassurantes.

Les rapporteurs ont proposé considérant l'absence de signal de sécurité et le faible nombre de nouveaux cas sur la période de suivi, de passer à une surveillance classique des vaccins Covid-19 chez les femmes enceintes et allaitantes, et de fermer l'enquête dédiée. Cette proposition a été acceptée par les membres du CSP.

## Discussions et conclusions du CSP RGA

Un membre a évoqué les éventuels effets à long terme chez les enfants nés de femmes vaccinées contre la Covid-19. Il a soulevé la question de savoir s'il existait des signaux de sécurité chez ces enfants, en particulier ceux qui ont maintenant plus d'un an.

Les experts présents ont répondu qu'aucun signal de sécurité n'a été identifié à ce jour dans les données de pharmacovigilance. Ils ont précisé qu'il n'y a pas eu de signalement d'anomalies biologiques, immunologiques ou d'autres effets chez ces enfants. Toutefois, ils ont reconnu que les études disponibles sont encore limitées en ce qui concerne les effets à long terme notamment de troubles du neurodéveloppement ou d'autres effets indésirables tels que les maladies auto-immunes ou l'asthme.

Une étude existante, mentionnée au cours de la discussion, a suivi des enfants exposés *in utero* jusqu'à l'âge de 12 et 18 mois. Les résultats de cette étude n'ont pas révélé de risques accrus pour cette population. Cependant, les experts ont souligné que l'échantillon de l'étude, qui comprenait environ 1 500 à 2 000 enfants, reste insuffisant pour tirer des conclusions définitives, et qu'un suivi à plus long terme est nécessaire.

En conclusion, aucune donnée inquiétante n'a été relevée à ce jour et les membres ont confirmé la fermeture de l'enquête et la nécessité de poursuivre la surveillance des cas marquants en suivi classique de pharmacovigilance.

## Exposition in utero à la mésalazine et malformations et anomalies fonctionnelles rénales

### Contexte

Le rapporteur a examiné les risques potentiels de malformations et d'anomalies fonctionnelles rénales liés à l'utilisation de la mésalazine pendant la grossesse, suite à un cas clinique marquant préoccupant.

Le cas concernait une femme de 30-40 ans, lors de sa quatrième grossesse après avoir déjà subi trois fausses couches précoces. Elle était traitée pour une rectocolite hémorragique avec de la mésalazine (Pentasa : lavement (pas plus d'1 g), seulement pendant les crises). Lors de la première échographie, tout était normal. Cependant, à 25 semaines d'aménorrhée, une dysplasie multikystique du rein gauche a été découverte, avec un rein droit compensateur. Par précaution, la mésalazine a été arrêtée. À la naissance, le rein gauche avait complètement involué, ne laissant qu'un rein droit hypertrophique et fonctionnel.

L'analyse des données issues des bases de pharmacovigilance nationale et internationale a révélé plusieurs cas de malformations rénales ou d'anomalies fonctionnelles rénales similaires. Bien que peu d'études à long terme aient exploré l'impact de la mésalazine pendant la grossesse, quelques cas isolés d'anomalies rénales ont été rapportés dans la littérature. Les effets observés comprenaient notamment des malformations rénales (telles que des agénésies rénales unilatérales ou bilatérales, et des dysplasies multikystiques), ainsi que des manifestations fœtales et néonatales telles que l'oligoamnios et des reins hyperéchogènes.

Les hypothèses mécanistiques proposées pour expliquer ces anomalies incluent la néphrotoxicité chronique de la mésalazine, qui pourrait évoluer vers une insuffisance rénale, ou encore une anomalie précoce de la néphrogénèse induite par l'effet de la mésalazine sur les prostaglandines. Un effet similaire à celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) a également été envisagé pour expliquer certaines des anomalies observées.

### Présentation des résultats

Plusieurs propositions ont été formulées, les membres proposent d'harmoniser les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des différentes spécialités de mésalazine pour inclure des mentions sur le risque d'anomalies rénales fœtales, même à des doses inférieures à 2 grammes par jour. De plus, une surveillance échographique fœtale et du liquide amniotique est suggérée pour toutes les patientes sous mésalazine, quelle que soit la posologie.

Enfin, il a été souligné par l'ANSM que le Rapport Périodique de Sécurité (PSUR) de la mésalazine, prévu prochainement, constitue le vecteur réglementaire pour intégrer ces nouvelles observations et propositions d'adaptation de l'information produit. Le rapporteur pourra être sensibilisé à ces points avant l'examen par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), avec une discussion possible dès septembre.

### Discussions et conclusions du CSP RGA

Les membres ont estimé que le dossier était clair, et aucune question majeure n'a été soulevée.

Une proposition a été faite pour explorer des données supplémentaires en consultant la base EUROMEDICAT. Cette démarche pourrait renforcer les arguments en ajoutant des données complémentaires aux résultats déjà obtenus via Vigibase. Cependant, les membres considèrent les éléments présentés comme déjà solides.

Les discussions ont également porté sur les difficultés inhérentes aux études épidémiologiques lorsqu'il s'agit de détecter des risques rares, tels que les malformations rénales.

Les membres proposent de solliciter les TIS (Teratology Information Services) pour rechercher des cas similaires de malformations rénales liées à la mésalazine. Ces services ont accès à des dossiers médicaux détaillés, ce qui pourrait fournir des informations cliniques supplémentaires pour consolider les observations actuelles. Le conseiller médical de l'ANSM va prendre contact avec le réseau ENTIS en ce sens.

Les prochaines étapes incluent un travail de consolidation des données sur les malformations rénales, menés par les experts. Parallèlement, un travail d'harmonisation des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) concernant la surveillance et la posologie de la mésalazine, en particulier pour les doses inférieures à 4 grammes par jour.

## Pembrolizumab et risque pour le nouveau-né exposé in utero

### Contexte

La présentation a été faite dans le cadre du suivi des effets indésirables liés au pembrolizumab, un médicament initialement utilisé pour traiter le mélanome et le carcinome bronchique, mais dont les indications en cancérologie se sont élargies ces dernières années (enquête nationale initiée en 2015). L'objectif de cette surveillance était de suivre le profil de sécurité du médicament, de décrire les caractéristiques des effets indésirables identifiés et d'identifier de nouveaux signaux de pharmacovigilance.

Au cours de cette analyse, deux nouveaux signaux potentiels ont été identifiés : le syndrome de Takotsubo et un cas d'hypothyroïdie congénitale chez un nouveau-né exposé *in utero* au pembrolizumab. Ce dernier cas concernait une patiente de 25-30 ans, traitée pour un cancer du sein triple négatif, qui avait reçu du pembrolizumab pendant six cycles au cours du premier et du deuxième trimestre de sa grossesse. Le nouveau-né a été diagnostiqué avec une hypothyroïdie congénitale, probablement liée à l'exposition au médicament. L'enfant a été traité par lévothyroxine.

Le pembrolizumab est un IgG4 dont le passage placentaire est possible à partir de 13 SA environ. Dans la population traitée par pembrolizumab, l'hypothyroïdie est un effet indésirable observé. Trois autres cas ont été signalés dans la littérature (N=1) et dans les bases de données de pharmacovigilance (N=2) avec un autre inhibiteur de checkpoint, le nivolumab, ce qui suggère la nature (IMID) et un effet classe.

Une mise à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la notice du pembrolizumab est envisagée pour informer les professionnels de santé des risques d'hypothyroïdie congénitale et d'autres effets indésirables immunomédiés chez les nouveau-nés exposés *in utero*. Un signal a déjà été soumis au niveau européen, avec une discussion prévue lors d'une prochaine session d'ici la fin de l'année.

## Discussions et conclusions du CSP RGA

Les membres ont abordé plusieurs aspects liés aux inhibiteurs de checkpoint, tels que le pembrolizumab et le nivolumab, notamment concernant leur utilisation pendant la grossesse et les risques potentiels pour les nouveau-nés.

La discussion a également porté sur le risque potentiel de fausse couche ou de prématurité lié à ces traitements. Un membre a répondu à cette interrogation en mentionnant deux études portant chacune sur une cinquantaine de grossesses, qui n'ont pas montré de sur-risque statistiquement significatif.

Un autre point de discussion a concerné l'hypothyroïdie congénitale, notamment dans le contexte d'une exposition à la bétadine lors d'une césarienne. Il a été noté que l'utilisation de la bétadine peut provoquer des hypothyroïdies transitoires chez les nouveau-nés, en particulier chez ceux de faible poids de naissance ou prématurés. Les membres ont indiqué que cet élément devait être pris en compte lors de l'évaluation des risques d'hypothyroïdie.

Enfin, le groupe a discuté des meilleures stratégies pour communiquer sur les risques identifiés. Il a été proposé de cibler les pédiatres, gynécologues-obstétriciens et néonatalogistes, qui sont les plus susceptibles de détecter ces effets indésirables chez les nouveau-nés. Le recours à des communications directes avec les professionnels de santé (DHPC) ainsi que des publications dans des revues scientifiques a été suggérée pour sensibiliser davantage au risque d'effets immunomédiés et autres complications néonatales liées à l'exposition *in utero* aux inhibiteurs de checkpoint.