

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 03/12/2024

#### 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       | Présentation de l'enquête de pharmacovigilance sur les effets du Diéthylstilbestrol | Pour discussion  |
| 2.2       | Expertise sur le clomifène et risque de malformation congénitale                    | 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"/> sortie 11h35 | <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 type="checkbox"/>                         | <input checked="" 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 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 type="checkbox"/>                         | <input checked="" type="checkbox"/> |
| QUIGNETTE Nathalie                         | Représentante d'association des usagers du système de santé | <input checked="" type="checkbox"/> sortie 11h35 | <input type="checkbox"/>            |
| MARTIN Marine                              | Représentante d'association des usagers du système de santé | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>            |
| <b>ANSM - 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>ANSM - Cellule RGA</b>                  |   |  |                                     |
| QUINCHARD Bianca                           | 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"/>            |
| BERBAIN Thomas                             | Evaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Invités</b>                             |   |  |                                     |
| PARIENTE Antoine                           | Expert externe  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>            |
| TOURNAIRE Michel                           | DES France  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>            |
| LAFAYE Nathalie                            | DES France  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>            |
| LEVADOU Anne                               | DES France  | <input checked="" type="checkbox"/>              | <input type="checkbox"/>            |

## 1. 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 les dossiers « Expertise sur le clomifène et risque de malformation congénitale » : Monsieur Baudru association recevant des subventions d'une structure sous contrôle de l'ANSM et pour le dossier « Expertise sur le clomifène et risque de malformation congénitale » Madame Nathalie Quignette , association recevant des subventions d'une structure sous contrôle de l'ANSM sur la période de 2019 à 2023 avec le laboratoire Sanofi, et Madame Judith Cottin CRPV de Lyon HCL avec le laboratoire Sanofi proches ayant des activités dans le laboratoire.

| Lien(s) identifié(s)   |                   |  |                   |           |  |
|--|-------------------|--|-------------------|-----------|--|
| Dossier  | Nom<br>Prénom     | Type de lien (cf. diagramme<br>d'aide à l'analyse)   | Niveau de<br>lien | Période   | Si lien niveau<br>2  |
| <b>Présentation de<br/>l'enquête de<br/>pharmacovigilance<br/>sur les effets du<br/>Diéthylstilbestrol</b> | Patrick<br>Baudru | Direction d'activités qui ont<br>bénéficié d'un financement par un<br>organisme à but lucratif dont l'objet<br>social entre dans le champ de<br>compétence, en matière de santé<br>publique et de sécurité sanitaire, de<br>l'organisme/des organismes ou de<br>l'instance/des instances collégiales,<br>objet(s) de la déclaration<br>"Proches parents ayant des<br>activités ou des intérêts financiers<br>dans toute<br>structure dont l'objet social entre<br>dans le champ de compétence, en<br>matière de<br>santé publique et de sécurité<br>sanitaire, de l'organisme/des<br>organismes ou de<br>l'instance/des instances<br>collégiale(s), objet(s) de la<br>déclaration" | 1                 | 2022-2024 | Sorti <input type="checkbox"/><br>Absent <input checked="" type="checkbox"/><br>Présent <input type="checkbox"/> |

|   |                    |   |   |             |  |
|---|--------------------|---|---|-------------|--|
| <b>Expertise sur le clomifène et risque de malformation congénitale</b> | 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 | 2019-2023   | Sorti <input checked="" type="checkbox"/><br>11h35<br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <input type="checkbox"/>  |
| <b>Expertise sur le clomifène et risque de malformation congénitale</b> | Judith Cottin      | "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 | Aujourd'hui | Sortie <input checked="" type="checkbox"/><br>11h35<br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <input type="checkbox"/> |

## 2. Déroulement de la séance

### Présentation de l'enquête de pharmacovigilance sur les effets du Diéthylstilbestrol

#### Contexte

Le diéthylstilbestrol (DES), estrogène de synthèse non stéroïdien a été utilisé en France entre 1948 et 1977, sous les noms de spécialités Distilbène® et Stilboestrol-Borne®, chez les femmes enceintes pour prévenir les avortements spontanés, les hémorragies gravidiques, ainsi que dans d'autres complications de la grossesse telles que la toxémie gravidique et le diabète gestationnel. C'est aux USA en 1971 que les premiers cas de cancers du vagin chez des jeunes filles qui avaient été exposées *in utero* au DES ont été identifiés. Les problèmes liés à l'exposition *in utero* au DES restent d'actualité, d'une part en raison de la possibilité d'apparition d'autres effets chez les femmes exposées *in utero* et leur descendance directe (filles et fils, 2<sup>ème</sup> génération), d'autre part en raison des questions émergentes quant à des effets possibles sur leur descendance pour les générations suivantes (petites-filles, petits-fils 3<sup>ème</sup> génération). Les mécanismes suspectés dans cette toxicité héritée sur plusieurs générations sont celles de modifications épigénétiques relatives à l'exposition *in utero* des descendants de première génération, et transmises aux générations suivantes.

Une information diffusée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) concernant les effets indésirables liés à l'exposition *in utero* au DES avait été publiée en 2011. A l'issue

de cette publication, les conclusions concernant les effets indésirables de l'exposition *in utero* au DES étaient les suivantes. Chez les filles, les principales complications reconnues concernaient un risque accru de développer un adénocarcinome à cellules claires du vagin et du col de l'utérus, des anomalies structurales, morphologiques et fonctionnelles au niveau du vagin, du col et du corps de l'utérus, des trompes, des problèmes de fertilité (présents chez environ une femme exposée sur trois) et des complications obstétricales. Chez les garçons, les principales complications reconnues concernaient un risque accru de kystes épидидymaires, d'anomalies testiculaires à type d'hypotrophie testiculaire, de cryptorchidie, d'induration capsulaire et d'anomalie de position du méat urinaire (hypospadias). Les troubles observés chez les enfants de mères exposées *in utero* paraissaient principalement liés aux complications liées aux naissances prématurées. La mise au point de 2011 listait en outre les interrogations concernant des complications considérées comme potentielles au regard des connaissances alors existantes, et non mises en évidence dans la publication de 2003. Celles-ci concernaient :

- un potentiel risque accru de cancer du sein chez les filles exposées au DES *in utero* ;
- la possible survenue de troubles psychiatriques à la post-adolescence ;
- une augmentation du risque d'hypospadias chez les garçons de mères exposées *in utero* au DES.

Dans le cadre d'un Appel à Projets Associations lancé par l'ANSM en 2013, le Réseau DES France avait obtenu le financement d'une étude sur l'exposition *in utero* au DES et les effets indésirables qui peuvent en découler sur trois générations, en particulier le lien éventuel avec un risque accru de cancer du sein. Cette étude utilisait des données issues de questionnaires anonymes envoyés à des membres des trois générations dites « DES » (mères, filles/fils, petits-enfants) et à un groupe de femmes témoins, de même âge que les filles sollicitées pour l'enquête.

Les données issues de cette enquête ont été utilisées dans un premier rapport rendu à l'ANSM en Avril 2018. L'objectif de celui-ci, à l'aide de ces données et des données de la littérature concernant les dix dernières années, était de réaliser un point des connaissances ayant émergé concernant les risques pour les filles/fils DES et leur descendance, depuis la dernière mise au point sur le DES effectuée par l'Afssaps en 2011.

L'ANSM a par la suite complété la surveillance par la mise en place d'une enquête de pharmacovigilance analysant les données issues de la notification spontanée concernant le DES et enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), pour la période comprise entre le 01/01/2000 et le 31/12/2019. Ce rapport d'expertise de pharmacovigilance est présenté ce jour.

## Méthode

- Collecte et analyse des réponses obtenues aux questionnaires utilisés par le Réseau DES France pour son étude ;
- Analyse des notifications spontanées saisies dans la BNPV avec le DES entre le 01/01/2000 et le 31/12/2019 ;
- Analyse des articles scientifiques identifiés dans la base de données Medline et publiés entre le 01/01/2008 au 31/12/2019 portant sur les effets potentiels de l'exposition *in utero* au DES sur la génération suivante.

## Résultats

### Concernant l'analyse des réponses obtenues au questionnaire utilisé par le Réseau DES France pour son étude.

2555 événements ont été rapportés pour 888 individus de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> générations. Plus de 92% des événements rapportés concernaient des affections des organes de reproduction et du sein (31,9%), des affections congénitales, familiales et génétiques (26,1%), affections gravidiques, puerpérales et périnatales (24,6%), ou des affections psychiatriques (8,4%). Parmi les événements rapportés pour les sujets de troisième génération, on retrouvait deux cas d'hypospadias.

### Concernant l'analyse des données de notification spontanée incluses dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV).

211 notifications dont 167 notifications concernant des effets liés à l'exposition *in utero* au DES ou rapportés pour des descendants de sujets exposés *in utero* au DES et 44 concernaient des effets indésirables rapportés dans le cadre de l'utilisation du DES dans le cancer de la prostate. Les principaux événements retrouvés correspondaient à des affections congénitales, familiales et génétiques (58,1%

des notifications), des affections des organes de reproduction et du sein (19,8%) et des affections gravidiques, puerpérales et périnatales (18,0%). 47 notifications concernaient des effets survenus chez des sujets de 3<sup>ième</sup> génération dont 14 cas de malformations urogénitales (incluant huit cas d'hypospadias et deux cas d'épispadias).

## Conclusions

L'analyse des données issues de l'étude menée par le Réseau DES, des notifications saisies dans la BNPV, et de la littérature a conduit à confirmer des risques soulevés lors de la précédente mise au point effectuée par l'Afssaps en 2011. Le risque de cancer du sein ne paraît pas confirmé par les connaissances actuelles mais les données sont insuffisamment précises concernant le type de cancer étudié. Le sur risque de développement de troubles anxiodépressifs paraît pouvoir être admis, au moins pour les sujets de 2<sup>ième</sup> génération et potentiellement pour les sujets de 3<sup>ième</sup> génération. Il en est de même pour le risque de malformation uro-génitale concernant la 3<sup>ième</sup> génération pour les sujets de sexe masculin même si la littérature est moins consensuelle concernant ce dernier risque. Enfin, les données de pharmacovigilance analysées concernant l'utilisation du DES dans l'indication de cancer de la prostate n'ont pas permis de mettre en évidence de signal spécifique.

## Dernière mise à jour 2024

Dans le cadre du maintien d'une surveillance active réalisée par l'ANSM des effets à long terme du DES, des actualisations de ce rapport ont été effectuées. La dernière actualisation, datant du 04/11/2024, est présentée ci-dessous.

Cette actualisation suit la méthodologie utilisée dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance.

### **Concernant l'analyse des données de notification spontanée incluses dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) concernant les cas d'effets indésirables notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance pour le DES en France.**

13 nouveaux cas, correspondant à des effet(s) indésirable(s) potentiels : 10 déclarations rapportent des événements chez la 2<sup>ième</sup> génération et 3 déclarations rapportent des événements chez la 3<sup>ième</sup> génération. Parmi les déclarations rapportées chez la 2<sup>ième</sup> génération, 2 déclarations concernent un cancer du sein. Parmi les déclarations rapportées chez la 3<sup>ième</sup> génération, celles-ci rapportent un cancer du sein (n=1), un trouble du spectre autistique (n=1) et une transposition des gros vaisseaux (n=1).

### **Concernant l'analyse de la littérature publiée depuis 2020 portant sur les effets de l'exposition *in utero* au DES et les effets potentiels de cette exposition sur la génération suivante.**

30 nouvelles publications ont été analysées dont 5 études non-cliniques, 13 études cliniques, 7 revues de la littérature, et 5 case-reports.

Cette revue de la littérature a permis de compléter les connaissances sur le risque de cancer chez la 2<sup>ième</sup> génération, notamment une étude<sup>1</sup> qui a mis en évidence un sur-risque de cancer du pancréas et il s'agit, à notre connaissance, de la première étude sur ce risque. Concernant la 3<sup>ième</sup> génération, une mise à jour des données issues de la cohorte américaine n'a pas mis en évidence de sur-risque de cancer chez les sujets de la 3<sup>ième</sup> génération par rapport aux sujets non exposés au DES. Néanmoins, seuls 6,7 % des sujets de la 3<sup>ième</sup> génération avaient plus de 35 ans. Il n'y a pas de nouvelle donnée relative au risque anxiodépressif et au risque de malformation uro-génitale pour les sujets de sexe masculin exposés au DES. D'autre part, des études<sup>(2,3,4,5)</sup> ont évalué le risque d'adénocarcinome à cellules claires au niveau du vagin et du col de l'utérus (ACC) chez les personnes de plus de 50 ans exposées au DES, afin de ré-évaluer les recommandations de dépistage dans cette population.

<sup>1</sup> Troisi R, Hyer M, Titus L et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of diabetes, gallbladder disease, and pancreatic disorders and malignancies. *J Dev Orig Health Dis.* 2021 Aug;12(4):619-626.

<sup>2</sup> White MC, Weir HK, Soman AV, et al. Risk of clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix among US women with potential exposure to diethylstilbestrol in utero. *Cancer Causes Control.* 2022 Aug;33(8):1121-1124.

<sup>3</sup> Tournaire M, Gondry J, Mauny L, et al. Late cervical and vaginal clear cell adenocarcinoma in women exposed in utero to diethylstilbestrol: Evaluation and screening. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2023 Oct;52(8):102630.

<sup>4</sup> Troisi R, Bertrand K, Hatch EE, et al. An Update on Prenatal Diethylstilbestrol Exposure and High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Lower Genital Tract. *Obstet Gynecol.* 2024 Apr 1;143(4):603-606.

<sup>5</sup> Wamakima BW, McKinney S, Bookman L, et al. Postmenopausal Vaginal and Cervical Cancer Risk Related to In Utero Diethylstilbestrol Exposure. *J Low Genit Tract Dis.* 2023 Jan 1;27(1):35-39.



Concernant ce risque, le cas d'un ACC diagnostiqué chez une petite-fille (3<sup>ème</sup> génération DES) est le premier cas publié<sup>6</sup> de ce type de cancer dans la 3<sup>ème</sup> génération. Enfin, concernant les mécanismes génétiques sous-jacents, une étude clinique<sup>7</sup> met en évidence que l'exposition *in utero* au DES peut être associée à des niveaux différentiels de méthylation de l'ADN, notamment au niveau de gènes liés à la prolifération et à la différenciation cellulaires.

## Discussions et conclusions du CSP RGA

Les membres ont discuté les impacts potentiels transgénérationnels du Distilbène (DES), avec un focus sur les preuves épidémiologiques et les pistes de recherche. Les effets observés chez la 2<sup>ème</sup> génération incluent une augmentation du risque de cancer du sein, atteignant un pic avant 50 ans avant de revenir au niveau de la population générale. Les membres préconisent de poursuivre les études sur les cohortes existantes, comme la cohorte américaine et le réseau DES France, pour suivre ces générations et identifier les patients les plus à risque, comme ceux ayant déjà eu des complications.

Pour la 3<sup>ème</sup> génération, les données animales suggèrent un risque d'hypospadias ainsi que des malformations génitales et tumeurs, tandis que les risques d'effets délétères sur la grossesse comme la prématurité ou les fausses couches sont controversés mais suffisants pour justifier de nouvelles investigations.

Les membres estiment que l'exploitation des cohortes existantes telles qu'HHORAGE, E3N ou DES France sont à privilégier pour s'assurer de la robustesse des données, bien que des difficultés dans le suivi sur plusieurs générations persistent.

Les membres ont souligné que les mécanismes transgénérationnels pourraient être mieux compris par une exploration approfondie de l'épigénétique, en particulier en étudiant les profils de méthylation de l'ADN, utilisant des technologies comme le séquençage à haut débit et les outils d'analyse bio-informatique avancée. Ces approches pourraient identifier des marqueurs épigénétiques spécifiques associés à l'exposition au DES et permettre une meilleure compréhension des altérations transgénérationnelles. Ces recherches permettraient d'identifier les altérations héréditaires causées par l'exposition au DES et leurs effets potentiels sur les descendants.

Les discussions ont également abordé l'importance de distinguer les effets biologiques directs, tels que les changements au niveau des gènes ou des voies cellulaires, des impacts psychosociaux, notamment l'anxiété générée par la connaissance de l'exposition familiale au DES, qui pourrait influencer la santé mentale et comportementale des individus affectés.

Par ailleurs, les professionnels de santé, notamment gynécologues, sages-femmes et pharmaciens, doivent être mieux formés sur les conséquences transgénérationnelles du DES. La préservation de la mémoire familiale est essentielle pour transmettre l'information générationnelle et encourager les comportements préventifs.

Enfin, il est crucial de poursuivre les études de pharmacovigilance et de collaborer avec des institutions comme l'Inserm (AVICEN), IResP ou l'ANSM afin d'assurer la continuité des recherches et d'intégrer ces travaux dans une stratégie plus large de santé publique, notamment pour améliorer les recommandations pour les populations à risque.

En conclusion, les membres proposent les actions suivantes :

- De se rapprocher des cohortes actuelles existantes, comme le réseau DES France, pour poursuivre le suivi de ces générations. Il est également suggéré d'explorer la possibilité de collaborer avec la cohorte américaine.

<sup>6</sup> Gaspari L, Paris F, Cassel-Knippling N, et al. Diethylstilbestrol exposure during pregnancy with primary clear cell carcinoma of the cervix in an 8-year-old granddaughter: a multigenerational effect of endocrine disruptors? Hum Reprod. 2021 Jan 1;36(1):82-86.

<sup>7</sup> Bodelon C, Gierach GL, Hatch EE, et al. In utero exposure to diethylstilbestrol and blood DNA methylation in adult women: Results from a meta-analysis of two cohort studies. Environ Res. 2023 Aug 15;231(Pt 1):115990.

- De sensibiliser davantage les professionnels de santé, en particulier les gynécologues, les sages-femmes et les pharmaciens, sur les risques liés au DES.
- De promouvoir avec l'aide de l'association DES France le maintien de la mémoire familiale de l'exposition au DES qui est jugé important, notamment pour les générations suivantes.



## Expertise sur le clomifène et risque de malformation congénitale

### Contexte

Le clomifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes, agit en tant qu'agoniste/antagoniste selon le contexte cellulaire. Principalement utilisé pour l'induction de l'ovulation, il a reçu une autorisation initiale en 1962 et figure sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS. En France, sa prescription est estimée à environ 63 000 cas annuels. Un signal de tératogénéité, suggéré à partir des données de la base nationale de pharmacovigilance, a motivé une réévaluation systématique des risques associés à une exposition pendant la grossesse.

### Données et Analyses

L'analyse de la BNPV par le réseau REGARDDS a mis en évidence un signal de tératogénéité du clomifène, lors d'exposition accidentelle en début de grossesse, avec un PRR de 2,56 (IC95% 2,13-3,08), s'appuyant sur 36 cas de malformations, dont 33 majeures (7 cas d'hypospadias), parmi lesquelles 7 cas étaient chronologiquement compatibles avec une exposition au clomifène (pas d'information précise sur la période d'exposition pour les autres cas). L'évaluation des données de pharmacovigilance du laboratoire, incluant 1 508 cas rapportés, a révélé une prévalence des malformations majeures de 8,5 % à 8,7 % dans les cas prospectifs (n=316) et de 72,2 % dans les cas rétrospectifs (n=768). Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence en raison des biais possibles liés à la nature du recueil et du très grand nombre d'évolutions inconnues pour les données prospectives (56%) faisant évoquer un biais de notification.

Les sources complémentaires, telles que le CRAT, Terappel et la base de données Efemeris ont enrichi l'analyse et ne suggèrent pas d'augmentation du risque de malformation sur environ 1000 femmes exposées au cours du 1er trimestre de la grossesse. Les méta-analyses réalisées par Metapreg ne montrent pas de sur-risque pour les malformations majeures (OR 1,11, IC95% 0,94-1,31 ; 3221 grossesse exposées). Des signaux plus spécifiques, comme les hypospadias, les atrésies de l'œsophage, les anomalies de fermeture du tube neural et les craniosynostoses restent faiblement étayés. Les données prospectives disponibles indiquent une faible incidence de malformations mineures, mais des biais de détection ou une hétérogénéité des populations étudiées pourraient influencer ces observations.

### Éléments de Discussion

Les risques liés aux malformations majeures et mineures ne sont pas systématiquement confirmés par Metapreg, bien qu'ils soient identifiés dans Vigibase et VAERS. Ces dernières montrent en commun une disproportionnalité significative pour certaines anomalies congénitales spécifiques telles que atrésies de l'œsophage, syndactylies et hypospadias, ces derniers étant aussi retrouvés dans EVDAS. Les données prospectives restent peu nombreuses et la majorité des études publiées concernent des expositions préconceptionnelles. De plus, l'infertilité ou l'hypofertilité sont-elles mêmes associées à une possible augmentation du risque de malformations. Bien qu'une similitude chimique existe entre le diéthylstilbestrol et le clomifène, leurs activités pharmacologiques sont différentes.

### Conclusion et Questions

Les données actuelles suggèrent un potentiel signal de risque pour les malformations congénitales majeures et mineures, ainsi que pour des anomalies spécifiques telles que les hypospadias et les atrésies de l'œsophage. Il reste à déterminer si ces données suffisent pour confirmer un risque lié à l'utilisation du clomifène au premier trimestre et quelles recommandations devraient être formulées pour les femmes en âge de procréer exposées à ce médicament.

## Discussions et conclusions du CSP RGA

Les discussions ont porté sur les signaux potentiels associés au citrate de clomifène, en mettant en avant plusieurs problématiques, notamment le mésusage du médicament, les grossesses multiples, et le risque potentiel de malformations congénitales. Une attention particulière a été portée à l'utilisation inappropriée du clomifène, souvent prescrit par des médecins sans expertise en reproduction, et parfois administré à des patientes déjà enceintes ou sans tests de grossesse préalables. Certaines patientes

reprennent également le traitement en début de grossesse, confondant des saignements avec des règles. L'absence de restrictions spécifiques sur la prescription du clomifène facilite ces mésusages.

Les grossesses multiples, bien que rares (2 à 3 % des cas étudiés), sont un risque bien établi lié à ce médicament. Ces situations augmentent les risques de complications telles que les malformations congénitales et la prématurité, bien que ce facteur n'ait pas été systématiquement étudié comme biais dans les études disponibles.

En ce qui concerne les risques malformatifs spécifiques, les données issues de la revue systématique Metapreg montrent une tendance à un risque accru pour certaines anomalies. Cependant, ces résultats sont marqués par une grande incertitude statistique, notamment en raison d'intervalles de confiance larges, comme dans le cas de l'hypospadias. Par exemple, bien que l'odds ratio suggère une augmentation apparente de 42 %, les bornes inférieures de l'intervalle de confiance ne permettent pas de conclure de manière définitive. Les experts ont souligné qu'une augmentation de la taille des échantillons pourrait rendre cette association statistiquement significative, mais les données actuelles demeurent insuffisantes. Les malformations observées concernent principalement les garçons, sans signal spécifique pour les filles. Les études animales suggèrent un signal possible, mais les données humaines restent limitées.

Le faible nombre de cas d'exposition au clomifène au premier trimestre de la grossesse (moins de 1 000) réduit considérablement la puissance statistique des analyses. En outre, certaines études manquent de groupes témoins adéquats, comme des patientes subfertiles non traitées. Cette limite méthodologique complique l'interprétation des résultats disponibles. Les experts ont recommandé une réévaluation des données sur les expositions après la conception, c'est-à-dire lorsque le médicament a été pris involontairement par des patientes déjà enceintes. Ces expositions, bien qu'involontaires, nécessitent une meilleure compréhension pour cerner les risques potentiels.

En conclusion, les données actuelles ne permettent pas d'exclure un risque spécifique lié à l'utilisation du clomifène, mais elles restent insuffisantes pour conclure de manière définitive. Des signaux potentiels faibles, notamment pour les hypospadias, justifient des analyses supplémentaires plus robustes. Enfin, le mésusage dans les conditions d'utilisation de l'AMM du clomifène en début de grossesse est évitable, soulignant l'importance de renforcer les modalités de prescription et de dispensation pour prévenir de telles situations.