Compte-rendu

Direction : Surveillance
Pôle : RGA
Personnes en charge : Dominique Masset

Comité scientifique permanent Reproduction Grossesse et Allaitement
Formation restreinte « Pharmacologie et Clinique »
Séance du 3 juin 2025

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1.	**INTRODUCTION**	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Gestion des liens	Pour information
2	**DOSSIERS PRODUITS - SUBSTANCE**	
2.1	Protoxyde d'azote pendant la grossesse risque pour l'enfant à naitre	Pour discussion
2.2	Risque de prématurité chez la femme sous antihypertenseurs	Pour discussion
2.3	Méthotrexate et grossesse extra-utérine	Pour information

Participants

Nom des participants	Statut *(modérateur, membre, évaluateur, …)*	Présent sur site	Présent visio	Absent/ excusé
BAUDRU Patrick	Membre	☒	☐	☐
BOUQUET Sylvain	Membre	☐	☐	☒
COTTIN Judith	Membre	☐	☒	☐
COULM Bénédicte	Membre	☐	☒	☐
DUGAST Pascale	Membre	☐	☒	☐
GAUTIER Sophie	Membre	☒	☐	☐
GRAS-CHAMPEL Valérie	Membre	☐	☒	☐
HUNDA-MUTABESHA Chantal	Membre	☒	☐	☐
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Membre	☐	☐	☒
LABBE Sephora	Membre	☐	☐	☒
LACROIX Isabelle	Membre	☒	☐	☐
MARTIN Marine	Membre	☒	☐	☐
MASSARDIER Jérôme	Membre	☐	☒	☐
NGUYEN Kim An	Membre	☐	☒	☐
QUIGNETTE Nathalie	Membre	☐	☒	☐
TELLEZ Stéphane	Membre	☐	☒	☐
THOMBSON BOS Marie Andrée	Membre	☒	☐	☐
ANSM				
Agnès Laforest- Bruneaux	Directrice adjointe	☒	☐	☐
MASSET Dominique	Modérateur	☒	☐	☐
BERBAIN Thomas	Evaluateur	☒	☐	☐
KARAM Fatiha	Evaluateur	☒	☐	☐
LAVERGNE Fabien	Evaluateur	☒	☐	☐
QUINCHARD Bianca	Evaluateur	☐	☒	☐
TANCREDI Mathilde	Evaluateur	☐	☒	☐
VIAL Thierry	Conseiller	☒	☐	☐

VITTAZ Emilie	Evaluateur	☒	☐	☐
CHOULIKA Sophie	Evaluateur	☒	☒	☐
GOEBEL Françoise	Evaluateur	☐	☒	☐
FRANCO sara	Evaluateur	☐	☒	☐
BROTONS Claire	Evaluateur	☐	☒	☐

Introduction

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 conflits d'intérêts suivantes concernant le dossier « Risque de prématurité chez la femme sous antihypertenseurs » :

QUINGNETTE Nathalie : Niveau 2 « Direction d'activités qui a 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» pour les laboratoires suivants : Novartis, Astrazeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim International, Glaxosmithkline, Sanofi Winthrop Industrie, Takeda Global Research And Development Centre

COTTIN Judith : Niveau 2 "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) " pour le laboratoire suivant : Sanofi

NGUYEN Kim An : Niveau 2 "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 sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s) ", pour le laboratoire : Sanofi

et invite les membres à quitter la séance au moment de l'examen du dossier en cause. Ces membres quittent la séance au moment de l'examen du dossier « Risque de prématurité chez la femme sous antihypertenseurs »

Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts : NON.

Liens identifiés

Dossier	Nom Prénom	Type de lien (cf. diagramme d'aide à l'analyse)	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
Risque de prématurité chez la femme sous antihypertenseurs	COTTIN Judith	"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), "	2	2007-en cours	Sorti ☒ Absent ☐ Présent ☐
Risque de prématurité chez la femme sous antihypertenseurs	QUIGNETTE Nathalie	"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, "	2	2021-2023	Sorti ☒ Absent ☐ Présent ☐
Risque de prématurité chez la femme sous antihypertenseurs	NGUYEN Kim An	"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 sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s)"	2	2022-2024	Sorti ☒ Absent ☐ Présent ☐
Risque de prématurité chez la femme sous antihypertenseurs	MARSSARDIER Jérome	Avantages	1	2022-2023	Sorti ☐ Absent ☐ Présent ☐

Dossiers

Nom du dossier	
Numéro/type/nom du dossier	Protoxyde d'azote pendant la grossesse risque pour l'enfant à naitre
Laboratoire(s)	AIR LIQUIDE SANTE, AIR PRODUCTS, LINDE HEALTHCARE MESSER France, SOL France
Direction produit concernée	Direction médicale Médicaments 1 produits
Expert(s)	Sophie Gauthier, Judith Cottin

Présentation du dossier

Contexte

Depuis 2018, le mésusage du protoxyde d'azote pur, non dilué à l'oxygène (détournement initial des petites cartouches de gaz à destination culinaire puis désormais de bonbonnes de plusieurs centaines de cartouches, commandées par internet), est suivie de près devant l'ampleur du phénomène, avec une progression actuelle de la consommation, le plus souvent à visée récréative, particulièrement chez les jeunes et les jeunes adultes (âge moyen 22 ans), c'est-à-dire une population en âge de procréer. Des conséquences neurologiques graves, durables et pouvant conduire à une hospitalisation, en particulier chez les consommateurs réguliers et/ou de grandes quantités ont été rapportées, ainsi que des conséquences cardiovasculaires, psychiatriques...
L'objectif de cette expertise est de décrire les cas reçus par les réseaux de vigilance français, ainsi que d'exposer les données de la littérature sur le protoxyde d'azote pendant la grossesse.

Méthode

Une analyse de la littérature et des données issues de la base nationale de pharmacovigilance ainsi que les données des centres anti-poisons a été réalisée

Résultats

Les mécanismes de toxicité ont été abordés en lien avec l'interaction du protoxyde d'azote avec la vitamine B12, ce qui entraîne une inhibition de la méthionine synthase, affectant la myélinisation, ainsi qu'une perturbation du cycle des folates, essentiel à la synthèse de l'ADN, et du méthylmalonyl-CoA, impliqué dans la synthèse lipidique. Ces effets expliquent les atteintes neurologiques, hématologiques et thrombogènes rapportées chez les consommateurs chroniques.

Chez l'animal, des études ont montré qu'une exposition gestationnelle à des concentrations élevées du gaz entraînait une baisse de la méthionine synthase fœtale, des anomalies du contenu en folates et en ADN embryonnaire, ainsi qu'un risque de malformations (notamment situs inversus et squelettiques), de fœtotoxicité (retard de

croissance) et de troubles du neuro-développement (altération de la motricité postnatale).

Du côté clinique, les données issues de la littérature sur l'exposition professionnelle au MEOPA (mélange équimolaire O_2/N_2O) montrent, pour plus de 1000 grossesses exposées au premier trimestre, aucune augmentation du risque malformatif ou de toxicité fœtale ou néonatale. Toutefois, ces données sont peu transposables au mésusage récréatif, compte tenu des niveaux d'exposition très différents.

Une revue systématique de la littérature a été menée, identifiant 11 études pertinentes (6 comparatives [1-6] et 5 cas cliniques [7-11]). Les études comparatives souffrent de nombreux biais méthodologiques car rétrospectives, exposées au biais de mémorisation, absence de confirmation médicale des issues de grossesse, expositions et périodes d'exposition mal définies et co-expositions fréquentes. Il s'agit d'études s'intéressant à une exposition professionnelle et non pas dans un contexte de mésusage. Les cas cliniques disponibles n'apportent pas d'élément nouveau : seuls deux cas mentionnent un mésusage, et un seul fournit une donnée sur l'issue de la grossesse, une naissance vivante sans autre information.

Dans les données de la base de pharmacovigilance (BNPV) et des centres antipoison (CAP), neuf cas ont été recensés, dont quatre en contexte de mésusage (trois avec des cartouches inhalées, un avec usage abusif de MEOPA). Deux cas retiennent particulièrement l'attention : le premier concerne une femme polyconsommatrice dont l'enfant présentait une hyperhomocystéinémie, une pancytopénie et un diagnostic de troubles du spectre autistique à 21 mois. Le second, moins documenté, fait état d'un nourrisson de six mois présentant des retards d'acquisition.

En conclusion, bien que les données animales suggèrent une toxicité fœtale et neuro-développementale en cas d'exposition à fortes doses, les données cliniques humaines disponibles restent très limitées et insuffisantes pour affirmer un lien causal direct. Toutefois, la plausibilité biologique, la diffusion placentaire confirmée et les quelques observations préoccupantes justifient une vigilance accrue. La modification des RCP des spécialités contenant du protoxyde d'azote n'a pas été retenue, car il s'agit d'un usage thérapeutique bien encadré, sans lien avec les situations de mésusage évoquées. En revanche, les experts proposent de renforcer les actions de prévention et de sensibilisation autour du mésusage du protoxyde d'azote chez les femmes enceintes ou susceptibles de l'être, en incitant les professionnels à rechercher activement cette consommation et à orienter les patientes vers une prise en charge en addictologie adaptée, ainsi qu'en obstétrique et après la naissance afin que ces enfants puissent bénéficier d'un suivi adapté également.

Discussions et Conclusions du CSP

La discussion a porté sur les usages abusifs du protoxyde d'azote, en particulier chez les femmes enceintes, en excluant volontairement son usage thérapeutique. Le plan d'action proposé vise principalement une sensibilisation ciblée et notamment intégrer une question sur la consommation de protoxyde d'azote dans le suivi des femmes enceintes par les sages-femmes et gynécologues-obstétriciens, ainsi que de sensibiliser les professionnels de santé en addictologie pour intervenir en amont de la

grossesse. D'autres acteurs comme la médecine du travail et la médecine générale ont également été identifiés comme éléments permettant une détection précoce de l'usage.

Il a également été discuté de sensibiliser les organismes de formation continue. Enfin, il a été recommandé de partager l'information auprès de professions comme les vétérinaires ou la restauration, pour lesquels l'accès au protoxyde d'azote est facile dans le cadre professionnel.

Plusieurs membres ont insisté sur le fait que les neuropathies sévères chez les femmes consommatrices de protoxyde d'azote sont fréquemment prises en charge en neurologie pour leurs symptômes, notamment des neuropathies sévères, sans que le lien avec leur consommation addictive soit explorée. Il a été rappelé que la simple supplémentation en B12 ne suffit pas à empêcher les dommages neurologiques si l'usage perdure.

Le CRAT a partagé également l'existence de trois cas enregistrés qui seront transmis aux experts pour compléter l'analyse des données et mise à jour de l'expertise.

Il a été suggéré que le CRAT dont le site est très consulté par le grand public ajoute un chapitre mésusage dans la fiche concernant le protoxyde d'azote car actuellement les données sur le site sont rassurantes car ne font mention que de l'usage thérapeutique.

Concernant les RCP des spécialités à base de mélange équimolaire protoxyde d'azote/oxygène, la majorité des membres ont exprimé des réserves, estimant qu'une telle mention pourrait indûment impliquer des spécialités telles que MEOPA, alors que les cas de mésusage recensés sont principalement liés à l'accès non encadré au protoxyde d'azote pur et de son usage récréatif. En revanche, d'autres membres ont plaidé pour un renforcement de l'information dans les RCP, y compris dans les sections relatives à la grossesse ou aux mises en garde, afin de refléter les données émergentes sur les usages détournés.

En résumé, compte tenu des risques pour le fœtus mis en évidence par les données non cliniques et suggérés par les premières données cliniques dans un contexte d' expositions à fortes doses, les membres du CSP proposent de sensibiliser les professionnels de santé. Cette sensibilisation vise à détecter un éventuel usage récréatif chez une femme enceinte et à informer des risques encourus par l'enfant à naître. Par ailleurs, cette démarche devra être élargie à d'autres professions exposées et notamment les vétérinaires, les professionnels de la médecine du travail, le secteur de la restauration.

Références

[1] Axelsson et al (1996). Shift work, nitrous oxide exposure, and spontaneous abortion among Swedish midwives. Occup Environ Med; 53:374-8
[2] Bodin et al. (1999). The association of shift work and nitrous oxide exposure in pregnancy with birth weight and gestational age. Epidemiology *10(4):p 429-436.*
[3] Heidam et al. (1984). Spontaneous abortions among dental assistants, factory workers, painters, and gardening workers: a follow up study. *J Epidemiol Community Health. 38(2):149-55*
[4] Rowland et al. (1995). Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *Am J Epidemiol,15;141(6):531-8.*

[5] Teschke et al. (2011). Exposure to anesthetic gases and congenital anomalies in offspring of female registered nurses. *Am J Ind Med;54(2):118-27.*
[6] Cohen et al. (1980). Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases*. J Am Dent Assoc;101(1):21-31.*
[7] GR. Park, I C Fulton, M P Shelly. (1986). Normal pregnancy following nitrous oxide exposure in the first trimester. *Br J Anaesth;58(5):576-7.*
[8] Schuyt HC, K Brakel, S G Oostendorp, B J Schiphorst. (1986). *Abortions among dental personnel exposed to nitrous oxide.* Anaesthesia; 41(1):82-3.
[9] Trivette Evan T, Kyle Hoedebecke, Cristóbal S Berry-Cabán, Brandy R Jacobs. (2013). Megaloblastic hematopoiesis in a 20 year old pregnant female. *Am J Case Rep*; 14:10-2
[10] Jones JR, Porcaro S, Jones N, Gill G, Patalinghug E. (2023). Nitrous Oxide-Induced Subacute Combined Degeneration in a 38-Year-Old Pregnant Female After Recreational Use. *Cureus*.17;15(4):e37696.
[11] Crawford JS, Lewis M. Nitrous oxide in early human pregnancy. (1986) *Anaesthesia*. 41(9):900-5.

Nom du dossier

Numéro/type/nom du dossier	Risque de prématurité chez la femme sous antihypertenseurs
Laboratoire(s)	Accord Healthcare, Actavis, Actelion , Aguettant, Almirall, Almus , Altan Pharma, Arrow Generiques, As Kalceks, Astrazeneca, Atnahs Pharma Netherlands, Bayer, Bb Farma, Biogaran, Bluefish Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim International, Bouchara-Recordati, Chaix Et Du Marais, Chemical Farma, Cheplapharm Arzneimittel, Chiesi, Cipla Europe, Cooper, Cristers, Daiichi Sankyo France, Difarmed, Efisciens, Eg Labo, Elpen Pharmaceutical, Esteve Pharmaceuticals, Ethypharm, Ethyx Pharmaceuticals, Eugia Pharma, Evolupharm, Farmaceutico Sit, Ferrer Internacional, Galderma International, Gifrer Barbezat, Glaxosmithkline, Glenwood Gmbh Pharmazeutische Erzeugnisse, Grindeks, Hac Pharma, Hcs, Ioulia And Irene Tseti Pharmaceutical Laboratories, Janssen Cilag , Johnson & Johnson Sante Beaute, Karo Pharma, Krka , Laboratoire Renaudin, Laboratoire Xo, Laboratoires Bailleul , Laboratoires Frilab, Laboratoires Juvise Pharmaceuticals, Laboratoires Majorelle, Laboratorios Liconsa, Les Laboratoires Servier, Leurquin Mediolanum, Marklas Nederland , Menarini, Merck Sante, Micro Labs, Msd France, Mylan, Neopharmed Gentili , Neuraxpharm Pharmaceuticals, Noden Pharma Dac, Nova Laboratories Ireland (Irlande), Novartis , Organon , Otsuka Pharmaceutical , Pfizer , Pharmathen, Pierre Fabre , Proveca Pharma Limited, Ranbaxy Pharmacie Generiques, Ratiopharm, Recordati, Sandoz, Sanofi Winthrop, Sanofi-Aventis , Stragen, Substipharm, Sun Pharma , Takeda, Taw Pharma, Teva, Venipharm, Viatris, Zentiva, Zydus
Direction produit concernée	Direction médicale Médicaments 1
Expert(s)	Non applicable

Présentation du dossier

Dans le prolongement des travaux examinés en janvier dernier sur les bêta-bloquants, la formation restreinte pharmacologie et clinique du CSP RGA a été sollicitée concernant l'évaluation du risque de prématurité et de Retard de croissance intra-utérin » (RCIU) associé à d'autres classes d'antihypertenseurs : la méthyldopa, les inhibiteurs des canaux calciques (ICC), les diurétiques, ainsi que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II).

Les données issues des méta-analyses réalisées par l'équipe Metapreg suggèrent une augmentation statistiquement significative du risque de RCIU associée aux diurétiques et aux IEC/ARA II comparativement à la population non exposée. Cette information figure déjà dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des diurétiques et les IEC/ARA II sont contre-indiqués aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Ces éléments limitent donc les implications réglementaires supplémentaires pour ces deux classes.
En revanche, une association sur le risque de prématurité est retrouvée pour toutes les classes évaluées comparativement à la population non exposée. Plus précisément :

- La méta-analyse sur la méthyldopa rapporte un OR de 2.28 (IC à 95% [1.71 ; 3.03] ; 4 études ; 3748 exposés). L'hétérogénéité importante (I2= 91%) devient nulle en *retirant une des études (Or*bach et al. 2013). Ce résultat est retrouvé dans les analyses de sensibilité. Toutefois, aucune donnée pharmacologique ne permet actuellement de justifier un effet délétère direct de la méthyldopa sur le déroulement de la grossesse.

- La méta-analyse sur les ICC retrouve un OR = 2.50 (IC à 95% [1.79 ; 3.51] ; 7 études ; 1188 exposés). Ce résultat est retrouvé dans certaines analyses de sensibilité (par exemple comparaison aux malades non exposés, inclusion des études ajustées uniquement) mais pas lorsqu'on restreint à l'indication « maladie hypertensive chronique uniquement ». L'hétérogénéité est élevée (I^2 = 78%).

- La méta-analyse sur les diurétiques rapporte un OR = 2.04 (IC à 95% [1.74 ; 2.40] ; 5 études ; 1167 exposés ; I^2 = 0%). Cette association est retrouvée dans les analyses de sensibilité.

Plusieurs limites méthodologiques similaires entre ces méta-analyses ont été identifiées (par ex. manque fréquent d'information sur la durée d'exposition ou la sévérité de la maladie). De plus, il est difficile de distinguer les effets propres au traitement de ceux liés à la pathologie maternelle sous-jacente (biais d'indication). Des interrogations autour des mécanismes d'action des molécules demeurent. Enfin, les méta-analyses n'ayant inclus que des essais cliniques randomisés ne suggèrent pas ~~sur-risque~~ une association entre la prématurité et l'exposition à ces types de traitements antihypertenseurs.

Au total, bien qu'une association entre antihypertenseurs et prématurité soit rapportée de manière systématique quelle que soit la classe pharmacologique dans les méta-analyses observationnelles, cette observation, compte tenu de la diversité des mécanismes d'action, suggère fortement que l'hypertension maternelle et/ou ses comorbidités cardiovasculaires constituent des facteurs confondants majeurs. Ainsi, la causalité entre le traitement antihypertenseur lui-même et l'issue défavorable reste difficile à établir.

Dans ce contexte, l'ANSM sollicite les experts du comité afin de recueillir leur avis sur l'opportunité d'introduire, dans les RCP des antihypertenseurs centraux, des inhibiteurs calciques et des diurétiques, une mention indiquant que certaines études observationnelles ont mis en évidence une augmentation du risque de prématurité, sans qu'il soit possible de différencier l'effet propre du traitement de celui de la pathologie maternelle. Cette démarche vise à garantir une information claire et proportionnée au regard des données actuellement disponibles, tout en intégrant les limites méthodologiques identifiées.

Discussions et Conclusions du CSP

Les échanges ont porté sur l'analyse des données disponibles issues de méta-analyses, en distinguant les essais cliniques randomisés des études observationnelles de cohortes. Il a été rappelé que les essais randomisés, qui constituent le niveau de preuve le plus élevé, ne montrent pas d'augmentation significative du risque de prématurité pour la méthyldopa, les ICC et les diurétiques. .
En revanche, certaines études de cohorte font état d'une possible augmentation du risque de prématurité associée à l'exposition à ces traitements. Toutefois, cette association semble davantage liée à la gravité de la pathologie hypertensive sous-jacente – incluant notamment les risques de retard de croissance intra-utérin, de pré

éclampsie, ou la nécessité d'une induction médicale – c'est-à-dire le déclenchement artificiel de l'accouchement avant le terme, décidé par l'équipe médicale en réponse à une situation maternelle ou fœtale à risque – plutôt qu'à un effet intrinsèque des médicaments. Il a également été souligné que la distinction entre prématurité induite et prématurité spontanée est rarement opérée dans les études, ce qui limite la portée des conclusions pouvant être tirées.
Plusieurs membres ont exprimé des réserves quant à l'intérêt d'introduire une mention spécifique relative au risque de prématurité dans les RCP. Il a été rappelé que les femmes enceintes présentant une hypertension bénéficient déjà d'un suivi spécialisé et rapproché, ce qui réduit la valeur ajoutée d'une telle information. Par ailleurs, une mention non fondée sur des données robustes pourrait engendrer une confusion pour les prescripteurs, en particulier les médecins généralistes, et conduire à des modifications inappropriées de prise en charge.

Enfin, une question a été soulevée concernant les divergences entre les recommandations françaises et celles du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) au Royaume-Uni, notamment en ce qui concerne l'utilisation de la méthyldopa (Aldomet). Il a été précisé que, contrairement au NICE qui hiérarchise les antihypertenseurs selon des lignes thérapeutiques claires, les recommandations françaises ne classent pas formellement ces traitements par ordre de recours, ce qui explique en partie les différences de positionnement dans la stratégie thérapeutique.
En conclusion, les membres ont considéré que les données actuellement disponibles ne justifient pas une modification des RCP/Notice. A ce jour, aucune preuve ne permet d'attribuer un risque de prématurité aux traitements antihypertenseurs de manière indépendante des complications liées à l'hypertension elle-même.

Nom du dossier

Numéro/type/nom du dossier	Méthotrexate et grossesse extra-utérine
Laboratoire(s)	Non Applicable
Direction produit concernée	Direction médicale Médicaments 2
Expert(s)	NA

Présentation du dossier

L'ANSM a présenté les dernières évolutions concernant l'utilisation du méthotrexate dans le traitement des grossesses extra-utérines (GEU) en date de mai 2025, du cadre de prescription compassionnelle (CPC), qui permet un accès dérogatoire à des traitements hors AMM dans des situations particulières.
Le méthotrexate est administré en dose unique, par voie intramusculaire, pour traiter les GEU. La nouvelle version du document intègre plusieurs ajustements destinés à améliorer la compréhension des professionnels et à harmoniser les documents avec le résumé des caractéristiques du produit (RCP), notamment en ce qui concerne les risques tératogènes et génotoxiques du médicament.
Le libellé revu est le suivant :
« *Le MTX est un médicament tératogène, y compris lors d'utilisation à faible dose. Les anomalies congénitales rapportées après exposition en début de grossesse comportent des malformations crâniennes, faciales, des membres, du système nerveux central et cardiovasculaires. Une augmentation des avortements spontanés, de mort fœtale et des retards de croissance intra-utérins a également été rapportée lors d'exposition pendant la grossesse.*
Des données limitées ne montrent pas d'augmentation du risque de malformation en cas d'exposition au méthotrexate dans les 3 mois qui précèdent la conception.
Une génotoxicité du méthotrexate a été démontrée dans des études chez l'animal. Compte-tenu du risque d'effets génotoxiques sur les gamètes, il est recommandé d'éviter la survenue d'une grossesse dans les 6 mois après le traitement par méthotrexate. Une contraception peut être discutée avec la patiente (en pratique la contraception devra être introduite à J7 si la décroissance du taux de hCG est jugée satisfaisante).
La survenue d'une grossesse dans les 6 mois qui suivent une exposition au MTX, ne constitue pas un motif d'interruption de la grossesse mais il conviendra d'évaluer le risque potentiel au cas par cas, en prenant un avis spécialisé.
Les rapports sexuels devront être évités avant la guérison, en raison du risque de rupture de la GEU. »
Il a été rappelé que le méthotrexate est un agent tératogène bien documenté en cas d'exposition prolongée. Toutefois, il présente également un potentiel génotoxique, y compris à dose unique. L'actualisation de l'information permet de mieux faire apparaitre que la recommandation pour la contraception pendant le traitement repose avant tout sur le risque génotoxique, qui peut affecter l'intégrité génétique des gamètes

et donc présenter un risque potentiel pour la descendance. Le texte a été modifié pour refléter cette justification plus clairement.

Discussions et Conclusions du CSP

Suite aux interrogations exprimées par plusieurs membres sur le potentiel génotoxique du méthotrexate utilisé dans le traitement des GEU, l'ANSM a rappelé que le délai recommandé de six mois avant tout projet de grossesse est en vigueur en France depuis 2019, et fait désormais l'objet d'une harmonisation au niveau européen.
Cette recommandation repose sur des fondements biologiques. Chez l'homme, elle s'appuie sur la durée complète de la spermatogenèse (soit trois mois) et chez la femme, le délai vise à couvrir le temps nécessaire à l'élimination des follicules primordiaux potentiellement altérés par l'exposition au méthotrexate. Il est précisé que ce délai de six mois n'est pas une obligation réglementaire, mais correspond à une recommandation de prudence, progressivement intégrée dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités concernées.
Il est essentiel de noter que chaque situation doit être évaluée au cas par cas, notamment selon la proximité temporelle entre la prise de méthotrexate et le début de la grossesse.
Il a été rappelé qu'en cas de grossesse survenant dans les six mois suivant l'exposition, les recommandations ne préconisent pas une interruption systématique. L'accent doit être mis sur la nécessité d'informer clairement les patientes dès la décision thérapeutique, qu'elle soit médicamenteuse ou chirurgicale, afin qu'elles puissent intégrer les implications à moyen terme dans leur projet de grossesse.

Fin de séance