

Compte-rendu

Direction :SURVEILLANCE

Pôle :RGA

Personnes en charge :Dominique MASSET

CSP Reproduction Grossesse et Allaitement Formation restreinte Pharmacologie et Clinique

Séance du 16 09 2025

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1	Mise à jour des données du Baclofène et exposition chez la femme enceinte	Pour discussion
2	Mise à jour de la communication internet relative au Distilbène	Pour discussion
	Tour de Table	
3	Fiche internet anti Nauséeux	Pour information
4	Point sur l'évolution de l'information du Modafinil	Pour Information

Membres et autres participants

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Absent/excusé
BOUQUET Sylvain	TITULAIRE arrivé 10h22	☐	☒	☐
COTTIN Judith	TITULAIRE	☐	☐	☒
COULM Bénédicte	TITULAIRE	☐	☒	☐
DUGAST Pascale	TITULAIRE	☐	☒	☐
GAUTIER Sophie	TITULAIRE	☐	☒	☐
GRAS-CHAMPEL Valérie	TITULAIRE	☐	☒	☐
HUNDA-MUTABESHA Chantal	TITULAIRE arrivée 11h11	☐	☒	☐
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	TITULAIRE	☐	☒	☐
LABBE Séphora	TITULAIRE	☐	☐	☒
LACROIX Isabelle	TITULAIRE	☐	☒	☐
MASSARDIER Jérôme	TITULAIRE	☐	☒	☐
NGUYEN Kim An	TITULAIRE	☐	☒	☐
TELLEZ Stéphane	TITULAIRE	☐	☒	☐
THOMPSON-BOS Marie-Andrée	TITULAIRE	☐	☐	☒
BAUDRU Patrick	TITULAIRE	☐	☐	☒
MARTIN Marine	TITULAIRE	☐	☒	☐
QUIGNETTE Nathalie	TITULAIRE	☐	☒	☐

Participants ANSM

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio
BENKEBIL Mehdi	Directeur Surveillance	☒	☐
BEN SAAD Badis	Evaluateur	☐	☒
BERBAIN Thomas	Evaluateur	☒	☐
KARAM Fatiha	Evaluateur	☒	☐
MASSET Dominique	Coordonnateur	☒	☐
QUINCHARD Bianca	Evaluateur	☒	☐
VITTAZ Emilie	Evaluateur	☒	☐
VIAL Thierry	Conseiller médical	☒	☐

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,

Signal les situations de conflits d'intérêts suivantes concernant le dossier Baclofène : Nathalie QUIGNETTE, Subvention pour l'association Renaloo dont elle est adhérente *sur pour l'année 2021 avec le laboratoire BIOGARAN, subvention de 2083 euros et sur la période de 2021 à 2023 avec le laboratoire NOVARTIS, subvention de 40 000 euros* et invite les membres à quitter la séance au moment de l'examen du dossier en cause.

Cependant ces liens sont identifiés comme étant de Niveau 1

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

Liens identifiés

Dossier	Nom Prénom	Type de lien (cf. diagramme d'aide à l'analyse)	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
BACLOFENE	Nathalie QUIGNETTE	Subvention de l'association dont elle est adhérente	1	2021-2024	Sorti ☐ Absent ☐ Présent ☐

Dossiers

Mise à jour des données du Baclofène et exposition chez la femme enceinte

Numéro/type/nom du dossier	Mise à jour des données du Baclofène et exposition chez la femme enceinte
Laboratoire(s)	Ethypharm; Aguetant; Biogaran; Eurogenercs; Birkirkaka; Neuraxpharm; Sun Pharma France; Viatrix Sante; Zentiva France; Zydus France; Novartis Pharma
Direction médicale concernée	DMM2
Expert(s)	/

Présentation du dossier

Contexte

Les risques liés à l'exposition *in utero* au baclofène ont fait l'objet d'une évaluation en groupe de travail grossesse en 2017 puis en CSP RGA en 2020. Lors de la dernière évaluation, les membres avaient conclu en l'absence de nouveau risque identifié. Les données sur le risque de trouble du neurodéveloppement étaient très limitées et ne permettaient pas de conclure.

Le baclofène (acide 4-amino-3-p-chlorophényl butyrique) est un agoniste sélectif des récepteurs GABAB (acide γ -aminobutyrique). Il possède :

- une action antispastique (Indication « traitement de la spasticité » (forme orale et forme injectable))
- pourrait réduire la libération de dopamine et inhiber les comportements addictifs Indication « réduction de l'alcoolodépendance » (BACLOCUR et BACLOFENE ZENTIVA forme orale).

L'objectif est de mettre à jour les données de sécurité du baclofène lors de son utilisation pendant la grossesse

Méthode

Une recherche dans la BNPV et EUDRAVIGILANCE a été effectuée le 16 mai 2025 (depuis le 01/01/2020)

Une recherche bibliographique a été effectuée le 23 avril 2025 sur Ovid, MEdline et Embase

Résultats

A partir des données de la BNPV, 5 cas ont été retenus. Les effets indésirables concernent : 3 cas de syndrome de sevrage et deux cas de ralentissement de la croissance fœtale.

.

Dans eudravigilance,

63 cas extraits de la base Eudravigilance, 6 cas sont retenus dans l'analyse

- 2 cas sans information sur l'issue de grossesse ou l'état de santé de l'enfant
- 1 cas de prématurité (contexte polymédication + prise d'illicite)
- 1 cas de FCS (âge gestationnel non connu ; polymédication)

2 cas de malformation La majorité des cas s'observe dans un contexte de polymédication chez la mère.

Littérature

Balakirouchenane *et al.*, 2021 est un résumé d'un article qui décrit le profil pharmacocinétique du baclofène chez un nouveau-né à terme, exposé pendant la grossesse au baclofène dont la mère a été traitée avec 10 mg, 4 fois par jour. Concernant les 8 articles restants :

- Portent majoritairement sur l'utilisation du baclofène par voie intrathécale ;
- Aucun évènement particulier rapporté dans 6 articles (Hendrick *et al.*, 2019 ; Jernman *et al.*, 2024 ; Glicksman *et al.*, 2024 ; Yang *et al.*, 2024 ; Quintrell *et al.*, 2025 ; Baker *et al.*, 2025)
- Un syndrome de sevrage est décrit avec un traitement oral (responsabilité du baclofène discutable compte tenu de la survenue précoce) (Mousigian *et al.*, 2022)
- Un cas avec luxation congénitale du genou + anomalie congénitale musculosquelettique (contexte d'exposition au premier trimestre *in utero* à tretinoïne, naproxène, baclofène, zolpidem, interféron bêta-1b, aciclovir, prednisone, ibuprofène, peroxyde de benzoyle, clindamycine, temazepam) (Hellwig *et al.*, 2020)

En résumé, il n'y a pas de nouvelle information sur les données de sécurité du baclofène lors de son utilisation au cours de la grossesse

Conclusion

Cette mise à jour des données de sécurité à partir des données issues des bases de données de pharmacovigilance (BNPV et Eudravigilance) et des données publiées ne met pas en évidence de nouvelles informations

Il est proposé de poursuivre le suivi avec une mise à jour des données dans 5 ans En cas de signal potentiel soulevé, un nouveau rapport d'analyse sera réalisé.

Conclusions du CSP

L'analyse des cas rapportés dans la BNPV et la base Eudravigilance ne met pas en évidence de nouveau signal de risque concernant l'utilisation du baclofène pendant la grossesse.

Les membres s'interrogent sur le taux de prescription du baclofène chez la femme enceinte. Un membre précise qu'environ 250 femmes enceintes par an reçoivent une prescription de baclofène (données ENSD). Il n'est cependant pas possible d'identifier la durée ou l'indication à partir de cette base.

L'ensemble des membres s'accorde à l'unanimité sur la conclusion du rapport indiquant l'absence de signal.

Cependant, les membres ne trouvent pas de consensus sur la poursuite ou non de ce suivi.

Le modérateur du CSP soumet la proposition au vote :

Question : Etes-vous pour la poursuite du suivi avec une mise à jour des données dans 5 ans ? (sur 12 votants)

Oui : 2 votes ; Non : 7 votes ; Abstention : 3 votes

En conclusion, les membres considèrent que les données actuelles ne mettent pas en évidence de nouveau signal. Les membres proposent l'arrêt du suivi. L'expertise pourrait se rouvrir en cas de nouveau signal.

Références :

- Hendrick S., Sankary K., Lam N.-Y. Peripartum management of patient with paraplegia and intrathecal baclofen pump. Journal of Spinal Cord Medicine. 2019; 42:5; 753. DOI: 10.1080/10790268.2019.1644872.
- Hellwig K, Casron FD, Wicklein EM, Bhatti A, Adamo A. Pregnancy outcomes from the global pharmacovigilance database on interferon beta-1b exposure. Therapeutic Advances in Neurological Disorders 2020; 13: 1-11 DOI: 10.1177/1756286420910310.
- Balakirouchenane D, Khoudour N, Chouchana L, Chevillard L, Parat S, Declèves X. Pharmacokinetics of Baclofen in a Full-Term Newborn after Intrauterine Exposure: A Case Report. Neonatology. 2021;118(5):624-627. doi: 10.1159/000518657
- Mousigian MA, Rosenblum SA, Neil Knierbein EE, Daunter AK. Neonatal baclofen withdrawal following intrauterine exposure. J Pediatr Rehabil Med. 2022;15(2):389-394. doi: 10.3233/PRM-210023.
- Jernman R, Vaananen A, Kreivi HR. Successful pregnancy and cesarean delivery in a tetraplegic, home-invasively-mechanically-ventilated patient- case report. Spinal Cord Series and Cases 2022; 8(1): . DOI:10.1038/s41394-022-00528-4
- Glicksman M, Parkash A, Srinivasan S, Farrell ME, Chauhan G. Spinal Cord Stimulation and Intrathecal Drug Delivery System Therapy in a Pregnant Patient with Complex Regional Pain Syndrome Type II: A Case Report. Pain Medicine Case Reports. 2024 Apr;8(3): 81-90.
- Yang K, Mistry PD, Richeimer SH. Intrathecal baclofen pump in pregnancy: case report, literature review, and management considerations. Reg Anesth Pain Med. 2024 Dec 2;49(12):919-922. doi: 10.1136/rapm-2024-105569
- Quintrell E, Russell DJ, Rahmannia S, Wyrwoll CS, Larcombe A, Kelty E. The Safety of Alcohol Pharmacotherapies in Pregnancy: A Scoping Review of Human and Animal Research. CNS Drugs. 2025 Jan;39(1):23-37. doi: 10.1007/s40263-024-01126-8.
- Barker KDD, Murtuza MI, Sloan EV. Three consecutive pregnancies in a woman with spastic cerebral palsy being treated with intrathecal baclofen therapy. Int J Gynaecol Obstet. 2025 Mar;168(3):893-895. doi: 10.1002/ijgo.15988.

Mise à jour de la communication internet relative au Distilbène

Numéro/type/nom du dossier	Mise à jour de la communication internet relative au Distilbène
Laboratoire(s)	NON Applicable (Plus d'AMM)
Direction médicale concernée	DirCOM
Expert(s)	NA.

Présentation du dossier

L'ANSM a présenté un projet concernant la création d'une nouvelle page d'information dédiée au Diéthylstilbestrol (Distilbène, DES). Cette page a pour objectif de sensibiliser le professionnel de santé, le grand public et les patients, en insistant sur la nécessité de garder en mémoire que les descendants de femmes exposées *in utero* peuvent encore subir les conséquences de cette exposition, marquant une évolution par rapport aux communications antérieures, telle que celle de 2011, qui ciblait prioritairement les professionnels de santé.

Pour rappel, le Diéthylstilbestrol, premier œstrogène de synthèse, fut prescrit en France entre 1948 et 1977. Son indication reposait sur une hypothèse physiopathologique infirmée par la suite qu'il prévenait les avortements spontanés. L'inefficacité de cette molécule a été démontrée, et, dès les années 1970, des études ont révélé des effets indésirables graves, notamment un sur-risque d'un cancer rare, l'adénocarcinome à cellules claires, chez les filles exposées *in utero*. Depuis plusieurs autres risques ont été documentés pour les trois générations impactées. La première génération (G1) est constituée de 200 000 femmes en France ayant reçu ce traitement durant leur grossesse. La deuxième génération (G2), comptant environ 160 000 enfants exposés *in utero* (âgés de 48 à 77 ans en 2025), présente des pathologies spécifiques. Chez les femmes (filles, G2), il est observé des risques accrus de cancers (adénocarcinome), de malformations utérines (notamment l'utérus en T) et de troubles de la fertilité. Chez les hommes (fils, G2), les effets incluent principalement des malformations génitales, telles que l'hypospadias ou la cryptorchidie. Enfin, pour les générations suivantes (G3, G4, ...), bien que les données sur les risques soient limitées pour cette population, des signaux existent concernant un risque accru d'hypospadias pour les hommes (petits-fils, G3).

À la suite d'une mise à jour de l'enquête de pharmacovigilance en 2024, l'ANSM a mis en place un plan d'action incluant la poursuite de la surveillance, avec une actualisation de l'enquête tous les quatre ans, et un partage des données françaises de pharmacovigilance au niveau européen. Une saisine de l'Institut National du Cancer (INCa) et de la Haute Autorité de Santé (HAS) a également été effectuée. Cette saisine vise à réévaluer les méthodes de dépistage du cancer du col de l'utérus pour la G2, le dépistage HPV seul étant jugé potentiellement insuffisant pour détecter l'adénocarcinome à cellules claires.

Sur le volet de l'information, l'ANSM envisage de créer une nouvelle page de communication institutionnelle. Cette dernière a pour objectif de sensibiliser les personnes qui ignorent souvent leur exposition potentielle. Elle vise à encourager la

"mémoire familiale" – le dialogue intergénérationnel sur ce sujet – afin d'améliorer le suivi médical et de sensibiliser à la déclaration d'effets indésirables. Le contenu prévu inclura un contexte historique, une description des risques par génération, des recommandations aux patients et enfin une section dédiée aux professionnels de santé.

Pour finaliser ce projet, l'ANSM prévoit la constitution d'un groupe de travail avec les membres du CSP en novembre. Ce groupe sera sollicité pour élaborer le contenu de cette page internet.

Conclusions du CSP

Un appel à candidatures pour constituer un groupe de travail sur ce projet de communication autour du DES a eu lieu.

Il a été précisé d'emblée que les effets du DES ne sont pas seulement cancérogènes mais aussi psychiatriques et cardiaques, et noté la difficulté que les professionnels de santé ne pensent pas toujours à interroger les patients sur ces antécédents. Un membre intervient pour souligner l'importance des associations de patients pour maintenir la mémoire familiale de l'exposition. Les membres confirment le rôle essentiel de l'association de patients concernée, ainsi que son besoin du relais institutionnel de l'agence pour diffuser l'information auprès des professionnels de santé. Il est mentionné que les aspects pratiques et réglementaires de la promotion de l'association sur le site de l'agence doivent être discutés.

L'exposition est parfois découverte fortuitement lors de bilans d'infertilité ou face à des malformations. Un membre met en garde contre une surcharge d'informations, suggérant plutôt d'ancrer chez les soignants le réflexe de questionner sur les expositions médicamenteuses familiales en général.

Points divers : Retour d'information

Fiche internet anti Nauséeux

Un retour d'information sur la création d'une fiche d'information internet dédiée aux antiémétiques, principalement destinée aux patients, notamment ceux concernés par les nausées et vomissements durant la grossesse. L'objectif est de communiquer clairement sur les risques associés à l'utilisation au cours de la grossesse de ces médicaments, y compris ceux disponibles sans ordonnance. Ce projet, déjà présenté lors du précédent CSP, a progressé grâce à une collaboration interne avec les directions de la réglementation et de la communication. Un appel à candidatures est lancé pour constituer un groupe de travail restreint (2-3 membres du CSP). La mission de ce groupe sera de relire et de commenter le projet de fiche, en se concentrant sur le contenu, la clarté et la formulation. Une réunion est envisagée prochainement pour discuter de ces retours. La structure de cette page s'inspirera de communications antérieures, telle que celle adoptée pour le Valproate. Les suggestions du groupe seront ensuite consolidées avec les avis d'autres parties prenantes avant la publication finale de la fiche sur le site internet de l'agence.

Modafinil

Les données de sécurité du modafinil ont été discutées lors du PRAC de juillet 2025. Il a été conclu que les données actuelles ne justifient pas l'introduction d'une contre-indication pendant la grossesse et que la recommandation existante concernant l'utilisation au cours de la grossesse reste valable. En ce qui concerne les informations sur les fausses couches spontanées, le PRAC a noté les limites des données disponibles mais a convenu qu'il est utile de refléter ce risque dans le RCP.