

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 02-12-2025

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1	Gestion des liens	Pour information
2.1	Utilisation de l'aspirine faible dosage pendant la grossesse	Pour discussion
2.2	Utilisation des aminosides pendant l'allaitement	Pour Discussion
3	Retour d'information	Pour information

Membres et autres participants

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Absent/excusé
BOUQUET Sylvain	TITULAIRE arrivé 10h30	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COTTIN Judith	TITULAIRE arrivée 11h35	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COULM Bénédicte	TITULAIRE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUGAST Pascale	TITULAIRE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	TITULAIRE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRAS-CHAMPEL Valérie	TITULAIRE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUNDA-MUTABESHA Chantal	TITULAIRE arrivée 11h11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	TITULAIRE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LABBE Séphora	TITULAIRE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LACROIX Isabelle	TITULAIRE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSARDIER Jérôme	TITULAIRE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
NGUYEN Kim An	TITULAIRE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TELLEZ Stéphane	TITULAIRE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THOMPSON-BOS Marie-Andrée	TITULAIRE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BAUDRU Patrick	TITULAIRE ASSOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MARTIN Marine	TITULAIRE ASSOS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QUIGNETTE Nathalie arrivée 11h35	TITULAIRE ASSOS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Participants ANSM

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Absent/ excusé
BENKEBIL Mehdi	Directeur Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAFORET BRUNEAUX Agnès	Dir. Adjoint Surveillance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BEN SAAD Badis	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERBAIN Thomas	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KARAM Fatiha	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAVERGNE Fabien	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSET Dominique	Coordonnateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QUINCHARD Bianca	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VITTAZ Emilie	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller médical	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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,

Le modérateur signale que dans le cadre de l'examen du dossier : Utilisation de l'aspirine à faible dosage pendant la grossesse, des situations de conflits d'intérêts ont été identifiées pour les membres suivantes :

- Mme Judith Cottin : Liens indirects (proches parents) ayant des intérêts financiers ou des activités auprès du laboratoire SANOFI (période de 2007 à ce jour).
- Mme Nathalie Quignette : Direction d'activités ayant bénéficié de financements par les laboratoires SANOFI et BAYER.

Conformément aux règles de déontologie en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, les membres concernés ont été invitées à se déporter.

Décision : Mme Judith Cottin et Mme Nathalie Quignette ont quitté la séance avant l'ouverture des débats et n'ont pas participé à l'examen du dossier cité en référence.

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
Utilisation de l'aspirine faible dosage pendant la grossesse	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	2007 – Aujourd'hui	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
Utilisation de l'aspirine faible dosage pendant la grossesse	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	2019-2024	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Dossiers

Nom du dossier	
Numéro/type/nom du dossier	Utilisation de l'aspirine faible dosage pendant la grossesse
Laboratoire(s)	ARROW GENERIQUES, BIOGARAN, BAYER HEALTHCARE SAS, OPELLA HEALTHCARE, PFIZER HOLDING France, SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, VIATRIS SANTE
Direction médicale concernée	DMM1
Expert(s)	Annie-Pierre Jonville Bera et Valérie Gras

Présentation du dossier

Contexte

L'ANSM a sollicité une expertise pour évaluer les risques fœtotoxiques (rénaux et/ou cardiopulmonaires) de l'acide acétylsalicylique (AAS) chez la femme enceinte, pour des doses comprises entre 100 et 500 mg/j. Bien que l'AAS à faible dose (100-160 mg/j) soit recommandée en prévention de certaines pathologies obstétricales par certaines sociétés savantes, les données disponibles pour les posologies de plus de 100 mg/j restent très limitées, et les RCP actuels appliquent les recommandations des doses supérieures à 500 mg/j par défaut. *« L'expérience clinique concernant l'administration de doses comprises entre 100 mg et 500 mg par jour est insuffisante. En conséquence, les recommandations ci-dessous pour les doses supérieures à 500 mg par jour s'appliquent à ces doses. ».*

L'objectif de cette expertise est de faire la revue des données disponibles (cas rapportés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance et données publiées) permettant d'évaluer l'existence ou non d'un risque fœtotoxique (rénal et/ou cardiopulmonaire) pour les posologies maternelles d'AAS faibles doses comprises entre > 100 mg/j et < 500 mg/j.

Méthode

Les données ont été collectées via une revue systématique de la littérature (Embase, Medline, PubMed, Google Scholar) et une analyse des bases de pharmacovigilance (BNPV, VigiBase), en se concentrant sur les effets fœtotoxiques (insuffisance rénale, constriction ou fermeture prématurée du canal artériel) pour des posologies d'AAS comprises entre 100 et 500 mg/j.

En l'absence d'essai clinique et de recommandation sur l'utilisation d'une posologie >160 mg/j pendant la grossesse, les doses de 250mg (spécialité Aspegic®) et 300 mg (spécialité Kardégic®) n'ont pas été abordées.

Données pharmacologiques en lien avec la fœtotoxicité de l'AAS

L'AAS est un inhibiteur préférentiel de la COX-1, pour laquelle il a une affinité 150 à 200 fois supérieure à celle pour la COX-2. Ainsi, l'activité COX-1 est bloquée par des doses d'AAS nettement inférieures à celles nécessaires pour bloquer l'activité COX-2. La COX-2 n'est bloquée efficacement que par des doses plus élevées d'AAS (>325 mg). Or les effets fœtotoxiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), notamment sur le canal artériel et la fonction rénale, semblent principalement liés à l'inhibition de la COX-2, que l'on observe à une dose >325 mg. Plusieurs études suggèrent que la fermeture prématurée du canal artériel fœtal après la prise d'AINS résulte essentiellement de l'inhibition de cette enzyme.

Ainsi, les particularités pharmacodynamiques de l'AAS en lien avec l'inhibition préférentielle de la COX-1 à faible dose peuvent très probablement expliquer, l'absence de fœtotoxicité de l'AAS à faible dose jusqu'à 100mg/j.

Données d'efficacité

L'essai ASPRE et plusieurs méta-analyses confirment que l'AAS, débutée avant 16 semaines d'aménorrhées (SA) à une dose minimale de 100 mg/j, réduit significativement le risque de prééclampsie et de retard de croissance *in utero* (RCIU). Une méta-analyse plus récente (2023) a suggéré qu'une dose quotidienne de 150 à 162 mg était préférable, à confirmer par des études à grande échelle et de haute qualité. Au niveau international, les recommandations d'utilisation de l'AAS pendant la grossesse sont hétérogènes à la fois pour la dose d'AAS recommandée (50, 60, 75, 81, 100 à 150 mg/j), mais également pour le terme auquel il faut l'initier (allant de 12 SA à 20 SA) et celui auquel il faut la stopper (allant de 34 SA à l'accouchement). Néanmoins, comme l'indique le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) dans ses recommandations publiées en 2024, il n'existe pas d'essai de comparaison directe évaluant l'effet de l'aspirine en fonction de la dose administrée afin de prévenir les complications maternelles ou périnatales dans la population des femmes enceintes ayant un antécédent de pathologie vasculaire.

Evaluation du risque d'effets fœtotoxiques d'une faible dose d'AAS

Données expérimentales : Chez l'animal (rat et mouton), l'administration unique d'une forte dose d'AAS à la fin de la grossesse produit une constriction du canal artériel. L'effet chez les rats est dépendant de la dose, avec une légère constriction pour 10 mg/kg et des effets beaucoup plus importants à 100 et 1 000 mg/kg.

Etudes spécifiques sur les risques fœtaux de l'AAS faible dose

A noter que l'étude de Sun est souvent citée comme ayant démontré l'absence de conséquence pour l'enfant à naître de l'AAS à faible dose (≤ 150 mg/j d'AAS). Mais elle ne s'est intéressée qu'au risque de malformation congénitale.

Trois autres petites études suggèrent que l'AAS à faible dose (≤ 100 mg/j) n'affecte pas le débit sanguin du canal artériel fœtal.

Cependant, une étude récente a observé une réduction significative de la taille des reins fœtaux sous AAS (80 ou 160 mg/j), mais ses limites méthodologiques (biais de sélection, absence de randomisation, effectif restreint) empêchent d'établir un lien causal clair.

Données de sécurité des essais cliniques avec faible dose d'AAS > 100 mg/j

Un essai clinique a été identifié dans la prévention de la prééclampsie par 150 mg/j d'AAS et a systématiquement évalué le risque de foetotoxicité cardio-rénale. Dans cette étude randomisée ayant comparé l'AAS 150 mg/j poursuivie jusqu'à 32 SA (n=50) ou 36 SA (n=50) versus un placebo, l'index de liquide amniotique et l'échographie fœtale étaient surveillés mensuellement. Il n'y a pas eu de conséquences, en particulier aucun cas de fermeture du canal artériel (ce qui permet d'estimer l'incidence maximale à 0/50 [0-6%]).

Dans les autres essais cliniques publiés ayant évalué l'efficacité dans une indication obstétricale d'une faible dose d'AAS > 100 mg/j et \leq 162 mg/j, il n'y avait pas de critère de jugement secondaire portant sur la sécurité en particulier sur les conséquences pour le fœtus et le nouveau-né. Ces études sont nombreuses et permettent de totaliser environ 2 353 femmes enceintes ayant reçu une dose d'AAS >100 mg/j et \leq 162 mg/j, jusqu'à 28 à 36 SA.

Il est important de noter que les études n'étaient pas conçues pour détecter les effets foetotoxiques potentiels de l'aspirine pendant la grossesse. Par ailleurs, les effectifs étant relativement faibles, elles ne permettent pas de détecter un risque pour lequel l'incidence de l'évènement est faible (manque de puissance).

Données des méta-analyses : Seules ont été retenues les publications de méta-analyse ayant inclus des essais avec une posologie \geq 100 mg/j. Ont été exclues les publications portant sur une autre problématique de sécurité, par exemple le risque hémorragique. Les résultats des méta-analyses n'évoquent jamais le risque éventuel d'effet foetotoxiques ou néonatal et ne font état ni de l'absence, ni de la présence de cas de foetotoxicité rapporté au cours des essais.

Cas et séries de cas publiés : On relève dans des publications portant sur 4 cas de fermeture/constriction prématurées du canal artériel, 4 cas survenus chez de fœtus exposés in utero à l'ASA faible dose (1 cas 150mg/j, 2 cas 100mg/j et 1 cas sans précision de dose).

Données rapportées en pharmacovigilance française

Un total de 182 cas a été transmis aux CRPV rapporteurs par l'ANSM. Seuls 9 cas relevaient du périmètre de l'enquête et le rôle exclusif de l'AAS n'a pu être retenu dans aucun de ces 9 cas. Il existait toujours une autre étiologie plus plausible, soit en raison de la pathologie maternelle associée, soit en raison des médicaments associés pouvant expliquer l'effet indésirable.

Données rapportées en pharmacovigilance internationale

- 1 cas sur 23 de fermeture prématurée du canal artériel sous AAS mentionne une posologie de 150 mg/j (sans précision sur le terme de la grossesse),
- Parmi 5 704 cas d'insuffisance rénale, 16 étaient liés à une exposition *in utero* et la précision de la posologie n'était indiquée que dans 6 cas (\leq 100mg/j)

- Parmi 4 472 cas liés à une exposition pendant la grossesse, seuls 17 concernaient des doses d'ASA entre 100 et 500 mg/j, avec des effets indésirables tels que malformations, RCIU, prématurité et aucun cas rapporté de néphrotoxicité ou de fermeture prématurée du canal artériel.

Autres risques d'une faible dose d'AAS :

Une étude a mis en évidence, un effet hématologique fœtal avec un effondrement du thromboxane A2 plaquettaire dans le sang de cordon à la naissance en cas de traitement maternel par une faible dose d'aspirine (100 mg/j). Une méta-analyse et plusieurs études récentes indiquent que l'AAS pendant la grossesse est associée à une augmentation du risque d'hémorragie post-partum avec un effet dose-dépendant sur l'inhibition du thromboxane A2. Une étude cross-over montre un effet plus marqué à 150 mg qu'à 75 mg. Une étude suédoise révèle aussi un risque accru de saignements per-partum, d'hématome post-partum et d'hémorragie intracrânienne néonatale, surtout en cas d'accouchement par voie basse. En raison d'un effet antiagrégant de l'AAS persistant après son arrêt, un risque hémorragique néonatal est possible si l'AAS est arrêté moins de 7 à 10 jours avant la naissance.

Le risque accru d'hémorragie maternelle et néonatale avec 150 mg/j est donc à prendre en compte, de même que le délai entre l'arrêt de l'AAS et l'accouchement qui doit idéalement être d'au moins 7 à 10 jours.

Synthèse et Conclusion

Au total, les données pharmacologiques plaident pour l'absence de fœtotoxicité d'une dose journalière jusqu'à 100mg et dans une moindre mesure, à 150 mg d'AAS. Néanmoins, les données cliniques rassurantes ne reposent que sur un seul essai avec 150 mg/j d'AAS, où il existait une surveillance systématique du risque de fœtotoxicité cardio-rénale (0 cas sur 50 patientes traitées jusqu'à 36 SA). Par ailleurs, les 4 cas publiés de fermeture prématurée du CA et l'étude récente sur la moindre taille des reins fœtaux en cas de traitement maternel (non exempt de biais) ne permettent pas d'exclure formellement un risque de complication fœtale ou néonatale à type de fermeture/constriction du canal artériel ou de développement rénal en cas d'utilisation d'AAS à la dose de 150mg/j. Enfin, certaines données semblent en faveur d'une majoration du risque hémorragique materno-fœtal associé à l'AAS à 150 mg/j par rapport à 100 mg/j.

Conclusions du CSP

Il est indiqué que les RCP des spécialités à base d'AAS n'ont pas d'indication en obstétrique, par conséquent, la modification de la rubrique 4.6 n'est pas aisée.

Des membres indiquent qu'il est cependant nécessaire qu'il y ait un positionnement des autorités de santé sur cette utilisation et un cadre pour ainsi fournir une information claire aux patientes et aux professionnels de santé sur les données de sécurité.

Il est indispensable de garder un principe de précaution sur des doses supérieures à 300mg/j compte-tenu de l'absence de données disponibles pour statuer sur l'existence ou non d'un risque.

Les membres ont discuté des autres conclusions qu'ils pourraient émettre sur les autres dosages.

Ainsi sur la base des données présentées, les membres du CSP indiquent :

- Sur la base des données pharmacologiques, il existe un risque fœtotoxique certain cardiaque et rénal, sur la dose supérieure à 300 mg/j d'ASA
- jusqu'à 150 mg/j, un risque fœtotoxique (cardiaque et rénal) ne peut pas être éliminé, mais s'il existe il est vraisemblablement faible.

En l'absence de données suffisantes, les membres n'ont pas statué de recommandation entre 150 mg et 300 mg/jour.

Nom du dossier	
Numéro/type/nom du dossier	Utilisation des aminosides pendant l'allaitement
Laboratoire(s)	BOUCHARA-RECORDATI, HORUS PHARMA, INSMED NETHERLANDS B.V, LABORATOIRE CHAUVIN, LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL, LABORATOIRE X.O, LABORATOIRE FRILAB-PARIS, LABORATOIRE JOLLY JATEL, LABORATOIRE THEA, MEDICOM HEALTHCARE IRELAND LIMITED, NOVARTIS PHARMA SAS, PANPHARMA, SIS S.P.A, STALLERGENES, SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE BV, VIATRIS MEDICAL, ZAMBON FRANCE
Direction médicale concernée	DMM2
Expert(s)	Non applicable

Présentation du dossier

Contexte

Actuellement, la spécialité à base de gentamicine commercialisée en France indique dans la rubrique 4.6 de son Résumé Caractéristique Produit (RCP) que l'allaitement est possible en cas de traitement chez la mère. Dans le cadre de l'instruction d'un dossier en cours d'évaluation, des divergences ont été relevées concernant le niveau de recommandation de l'utilisation maternelle de gentamicine pendant l'allaitement.

Des divergences similaires ont également été observées pour d'autres spécialités appartenant à la classe des aminosides concernant la conduite à tenir en cas de traitement de la mère pendant l'allaitement. Certaines recommandations indiquent qu'un arrêt de l'allaitement ou un arrêt ou l'abstention du traitement doit être envisagé. Par ailleurs, un risque de déséquilibre de la flore digestive chez le nourrisson, susceptible d'entraîner des diarrhées et des candidoses, est mentionné pour plusieurs spécialités. Enfin, l'ajout d'un risque de sensibilisation est proposé dans le cadre du dossier en cours d'évaluation par la firme.

L'objectif est donc d'analyser l'ensemble des données disponibles relatives à l'utilisation des aminosides pendant l'allaitement, afin d'établir un niveau de recommandation consensuel pour leur usage chez la femme allaitante.

Méthode

- Recherche bibliographique : requête dans la littérature relative à l'utilisation des aminosides chez les femmes allaitantes.
- Requête BNPV et EudraVigilance

Résultats

Recherche bibliographique :

D'après les données disponibles dans la littérature, les aminosides (streptomycine, gentamicine, kanamycine, amikacine, néomycine et tobramycine) sont faiblement

excrétés dans le lait maternel après administration systémique et leur absorption digestive chez le nourrisson est très limitée^{1,2,3,4}. Les concentrations sériques détectables chez l'enfant demeurent largement inférieures aux seuils thérapeutiques, rendant peu probable la survenue d'effets systémiques^{5,6}. La streptomycine, la gentamicine et la kanamycine sont considérées compatibles avec l'allaitement selon l'Académie américaine de pédiatrie^{1,3}. L'administration maternelle locale d'aminosides (collyres, gouttes auriculaires) présente un risque négligeable pour le nourrisson⁷.

Des effets indésirables ont été rapportés chez les nourrissons allaités, principalement des perturbations digestives (diarrhée, modifications de la flore intestinale, candidose)^{7,8}. De rares réactions allergiques ont également été décrites, toujours dans un contexte de co-exposition à d'autres antibiotiques.

Les données de la littérature restent toutefois limitées, reposant sur des effectifs restreints, des méthodologies parfois anciennes et l'absence de suivi à long terme. Compte tenu du faible passage des aminosides dans le lait maternel et de la biodisponibilité systémique négligeable chez le nourrisson, le risque d'effets indésirables apparaît faible en dehors des effets indésirables digestifs et allergiques évoqués.

Selon les données de la littérature et des ouvrages de référence, la classe des aminosides peut donc être considérée comme compatible avec l'allaitement, sous réserve d'une surveillance clinique de l'enfant en cas de traitement maternel systémique.

Requêtes BNPV et Eudravigilance

- Aucun cas n'a été rapporté suite à la requête réalisée dans la BNPV.
- 7 cas (dont un doublon) ont été rapportés dans EudraVigilance : en raison des facteurs confondants potentiels et de l'insuffisance des informations disponibles, l'imputabilité de l'exposition aux aminosides par le lait maternel ne peut être établie pour aucun des cas.

Conclusions

Après revue des données de la littérature, les membres du CSP ont proposé deux types de recommandations sur l'usage des aminosides pendant l'allaitement selon la voie d'administration :

- **Voie systémique :**

¹ Knowles, J. A. Effects on the Infant of Drug Therapy in Nursing Mothers.

² Tran, J. H.; Montakantikul, P. The Safety of Antituberculosis Medications During Breastfeeding. *J. Hum. Lact.* **1998**

³ Nahum, G. G.; Uhl, K.; Kennedy, D. L. Antibiotic Use in Pregnancy and Lactation: What Is and Is Not Known About Teratogenic and Toxic Risks. *Obstet. Gynecol.* **2006**

⁴ Algharably, E. A.; Kreutz, R.; Gundert-Remy, U. Infant Exposure to Antituberculosis Drugs via Breast Milk and Assessment of Potential Adverse Effects in Breastfed Infants: Critical Review of Data. *Pharmaceutics* **2023**

⁵ Celiloglu, M.; Celiker, S.; Guven, H.; Tuncok, Y.; Demir, N.; Erten, O. Gentamicin Excretion and Uptake from Breast Milk by Nursing Infants. *Obstet. Gynecol.* **1994**

⁶ Festini, F.; Ciuti, R.; Taccetti, G.; Repetto, T.; Campana, S.; De Martino, M. Breast-Feeding in a Woman with Cystic Fibrosis Undergoing Antibiotic Intravenous Treatment. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.* **2006**

⁷ Drugs-Lactations-Database-2023

⁸ Briggs, G. G. « Drugs in Pregnancy and Lactation », 12th Ed.

Les données disponibles concernant l'utilisation des aminosides par voie intraveineuse ou intramusculaire suggèrent globalement une compatibilité avec l'allaitement. Cependant, le risque de perturbation de la flore intestinale néonatale a été signalé à plusieurs reprises dans la littérature. Il est proposé d'inclure ces informations dans l'information produit des aminosides administrés par voie systémique afin de permettre une meilleure information des professionnels de santé et des patientes et permettre une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque et de conduite à tenir en cas d'apparition de symptômes chez l'enfant allaité.

- **Voie locale :**

Au vu du très faible passage systémique, l'utilisation locale maternelle des aminosides est compatible avec l'allaitement sans restriction d'utilisation. Un risque de perturbation de la flore intestinale n'est pas attendu car le passage dans le lait maternel est beaucoup plus limité que lors d'utilisation maternelle par voie systémique.

Discussions et conclusions du CSP RGA :

Au cours des échanges, il a été conclu par la majorité des membres à la compatibilité de l'utilisation maternelle de la gentamicine avec l'allaitement, sous réserve d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque pour la mère et l'enfant.

Les membres ont par ailleurs approuvé l'ajout d'une mention de risque potentiel de perturbation de la flore intestinale chez le nourrisson ou l'enfant allaité lors de l'administration maternelle de gentamicine par voie systémique. Bien que l'exposition par le lait maternel soit considérée comme faible compte tenu de l'absorption digestive limitée (moins de 1%), un effet de décontamination de la flore intestinale ne peut être exclu.

Enfin, la question d'un risque de sensibilisation a été discutée. Les membres ont estimé que l'ajout de cette mention ne devait pas être retenu, en l'absence d'éléments permettant de distinguer ce risque de celui classiquement associé à l'ensemble des antibiotiques et également en raison de son caractère peu spécifique.

Nom du dossier	
Numéro/type/nom du dossier	Tour de Table
Laboratoire(s)	NA
Direction médicale concernée	NA
Expert(s)	NA

Présentation du dossier

Retour sur le plan d'action protoxyde d'azote

Rappel de la conclusion du CSP RGA du 03/06/2025

« 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. »

Un courrier a été élaboré en collaboration avec les rapporteurs de l'expertise. Ce document est actuellement en phase de finalisation et relecture, et son envoi aux professionnels concernés est imminent.

Des membres ont indiqué qu'au vu de l'actualité, il serait intéressant d'ajouter Drogues info service, les CSAPA et les CAARUD dans la liste des destinataires. Les pharmaciens d'officine ont également été ciblés pour l'envoi de ce courrier de sensibilisation.

Retour des discussions PRAC ; valproate risque paternel,

Une étude de pharmaco-épidémiologie post-autorisation (PASS), menée dans trois pays nordiques (Norvège, Suède, Danemark) et publiée dans le JAMA (Colas et al.⁹), a mis en évidence un risque accru de troubles du neurodéveloppement chez les enfants exposés au valproate via le père pendant la conception, comparativement à une exposition à la lamotrigine ou au lévétiracétam, sans différence significative sur le risque malformatif. Cette étude a conduit à des mesures réglementaires en France, qui sont actuellement :

- une prescription initiale réservée aux neurologues, psychiatres et pédiatres,
- une attestation d'information partagée,
- une brochure d'information,
- une carte patient.

⁹ Colas S, Longin J, Santos AC, et al. Paternal Valproate Use and Neurodevelopmental Disorder and Congenital Malformation Risk in Offspring. *JAMA Netw Open*. 2025;8(11):e2542581

Une évaluation européenne complémentaire a été engagée, avec des données supplémentaires attendues pour 2028 (élargissement à d'autres pays et analyses approfondies).

Parallèlement, Christensen a publié deux études^{10,11} dont une en 2025 qui a déclenché au niveau européen une réévaluation des données en juillet 2025.

EPI-PHARE a réalisé une analyse en France à partir des données du SNDS (Système National des Données de Santé)¹², suggérant un risque doublé de troubles du développement intellectuel chez les enfants dont les pères étaient traités par valproate au moment de la conception et dans les 4 mois qui précèdent, comparés à ceux exposés à la lamotrigine ou au lévétiracétam.

Lors de la dernière réunion du PRAC (Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance), aucune conclusion définitive n'a été adoptée à ce stade. Une poursuite des investigations est en cours notamment au regard des données fournies par EPIPHARE.

Communication sur le valproate et dérivés : « réduire le risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité avant la conception » pour en savoir plus cliquer [ici](#)

Retour d'information sur le PRAC Advice des AINS (4.6)

Concernant la proposition de mise à jour des rubriques 4.4 et 4.6 du RCP relative à la mort fœtale pour le kétoprofène, le PRAC a émis un avis défavorable. Le comité considère qu'aucune nouvelle donnée n'est apparue depuis la révision de juillet 2022 et que les recommandations actuelles décrivent déjà de manière appropriée les risques ainsi que la surveillance nécessaire. Le comité estime que la mise à jour précédente décrit déjà de manière appropriée les périodes à risque pour la toxicité cardiopulmonaire et rénale. Enfin, la révision proposée ne modifierait pas la recommandation globale concernant l'utilisation du médicament pendant la grossesse, tant pour les patientes que pour les cliniciens.

¹⁰ Christensen J, Trabjerg BB, Dreier JW. Valproate Use During Spermatogenesis and Risk to Offspring. *JAMA Netw Open*. 2024 Jun 3;7(6):e2414709

¹¹ Christensen J, Trabjerg BB, Dreier JW. Risk of Neurodevelopmental Disorders and Paternal Use of Valproate During Spermatogenesis. *JAMA Netw Open*. 2025;8(5):e2512139

¹² <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/valproate-peres-tna/>