

Compte-rendu

Direction : SURVEILLANCE

Pôle : Cellule Reproduction Grossesse Allaitement

Personnes en charge : Dominique MASSET

CSP RGA formation restreinte pharmacologie et clinique

Séance du 09 juin 2026 — 10h00 à 12h00 — Salle A 012

Ordre du jour

N°	Point prévu à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1	Enquête sur les Agonistes GLP-1, fertilité, grossesse et allaitement 10:00	Pour discussion
2	Dydrogestérone et Grossesse : réévaluation de la sécurité 11:00	Pour information

Membres et autres participants

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Absent / excusé
BAUDRU Patrick	TITULAIRE ASSOCIATION	☒	☐	☐
BOUQUET Sylvain	TITULAIRE	☐	☐	☒
COTTIN Judith	TITULAIRE	☐	☒	☐
COULM Bénédicte	TITULAIRE	☐	☒	☐
DUGAST Pascale	TITULAIRE	☐	☒	☐
GAUTIER Sophie	TITULAIRE	☐	☒	☐
GRAS-CHAMPEL Valérie	TITULAIRE	☐	☒	☐
HUNDA-MUTABESHA Chantal	TITULAIRE	☐	☐	☒
JONVILLE-BERA Annie Pierre	TITULAIRE	☐	☒	☐
LABBE Séphora	TITULAIRE	☐	☒	☐
LACROIX Isabelle	TITULAIRE	☐	☒	☐
MARTIN Marine	TITULAIRE ASSOCIATION	☐	☒	☐
MASARDIER Jérôme	TITULAIRE	☐	☐	☒
NGUYEN Kim An	TITULAIRE	☐	☒	☐

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Absent / excusé
QUIGNETTE Nathalie	TITULAIRE <i>ASSOCIATION</i>	☐	☒	☐
TELLEZ Stéphane	TITULAIRE	☐	☒	☐
THOMPSON-BOS Marie-Andrée	TITULAIRE	☐	☒	☐

Participants ANSM

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Absent / excusé
BENKEBIL Mehdi	Directeur	☒	☐	☐
BENSAAD Badis-Lakdhar	Evaluateur	☐	☒	☐
BERBAIN Thomas	Evaluateur	☒	☐	☐
DIRIDOLLOU Cloe	Stagiaire	☒	☐	☐
KARAM Fatiha	Evaluatrice	☒	☐	☐
LAVERGNE Fabien	Evaluateur	☐	☒	☐
MASSET Dominique	Modérateur	☒	☐	☐
QUINCHARD Bianca	Evaluatrice	☒	☐	☐
STASINSKI Mathilde	Stagiaire	☒	☐	☐
VIAL Thierry	Conseiller Médical	☒	☐	☐
VITTAZ Emilie	Evaluatrice	☒	☐	☐

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, ...

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

Liens identifiés

Dossier	Nom	Type de lien	Niveau	Période	Situation
Enquête sur les Agonistes GLP-1, fertilité, grossesse et allaitement	QUIGNETTE Nathalie	Financement de l'association Renallo par Biogaran	lien_1	Depuis 01/2024	Resté en salle
Enquête sur les Agonistes GLP-1, fertilité, grossesse et allaitement	QUIGNETTE Nathalie	Financement de l'association Renallo par ELI LILLY NEDERLAND BV	lien_1	Depuis 01/2024	Resté en salle

Dossiers

1. Enquête sur les Agonistes GLP-1, fertilité, grossesse et allaitement

Numéro / type / nom du dossier	A10BJ — ANALOGUES DU RÉCEPTEUR DU GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1)
Laboratoires	BIOCON PHARMA MALTA I LIMITED, BIOGARAN, CIPLA EUROPE N.V., ELI LILLY NEDERLAND BV, NOVO NORDISK A/S, REDDY PHARMA SAS, SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE BV, VIATRIS SANTE, ZENTIVA France
Direction médicale concernée	DMM1
Experts	Isabelle LACROIX, Marie-Andrée THOMPSON-BOS

PRESENTATION DU DOSSIER

1- Contexte

Cette présentation s'inscrit dans le cadre d'un suivi national de pharmacovigilance portant sur les agonistes des récepteurs GLP-1 (liraglutide, sémaglutide, dulaglutide, tirzépate), initié en raison de l'essor rapide de ces médicaments et de leur utilisation croissante chez les femmes en âge de procréer. Indiqués dans le diabète de type 2 et, pour certains, dans l'obésité, ces médicaments sont de plus en plus prescrits à des populations jeunes, générant une augmentation significative des expositions en début de grossesse. La présentation portait spécifiquement sur le volet reproduction, grossesse et allaitement de cette enquête.

Sur le plan pharmacologique, ces médicaments agissent sur les récepteurs GLP-1 (et GIP pour le tirzépate), réduisant la glycémie, la vidange gastrique et la prise alimentaire notamment en augmentant la sensation de satiété. Leurs demi-vies d'élimination sont longues (jusqu'à plusieurs semaines pour sémaglutide, dulaglutide, tirzépate) et leurs poids moléculaires sont élevés.

2- Méthodes

L'évaluation a reposé sur deux sources complémentaires sur la période étudiée du 01/02/25 au 31/01/26 :

- Données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)
- Revue de la littérature couvrant les thématiques suivantes : tératogénicité/malformations congénitales, complications obstétricales, allaitement, et fertilité féminine et masculine.

Les données animales des firmes ont également été examinées en données préliminaires.

3- Résultats

Données animales

L'ensemble des agonistes GLP-1 induisent des anomalies squelettiques et viscérales chez l'animal, associées à une perte de poids maternelle significative. Pour le liraglutide et le sémaglutide, ces anomalies apparaissent à des doses proches des doses maximales humaines.

Données de la BNPV

A partir de la requête dans la BNPV, il y a eu une analyse de 28 notifications de type grossesse, dont 22 effets indésirables (EI) (11 maternels, 11 fœtaux/néonataux) et 6 expositions sans EI.

Les effets maternels sont principalement des fausses couches (difficiles à interpréter compte tenu du terrain (obésité, âge maternel avancé) et un cas de grossesse non désirée possiblement lié à une interaction pharmacocinétique avec le lévonorgestrel (contraceptif d'urgence). Les effets fœtaux/néonataux incluent trois cas de macrosomie et sept cas de malformations congénitales sans organe cible identifié, dont deux cas co-exposés à des tératogènes avérés (warfarine, valproate de sodium) et plusieurs femmes d'âge maternel avancé (37-43 ans).

Données de la littérature sur l'exposition pendant la grossesse

9 case reports, 10 études de cohorte et 4 revues systématiques ont été retenus. Les études disponibles souffrent de limitations méthodologiques importantes : effectifs faibles, absence de groupe témoin adéquat, hétérogénéité des périodes d'exposition (péri-conceptionnel à premier trimestre), et utilisation de bases de données agrégées (type TriNetX, Cosmos) ne permettant pas l'ajustement sur les facteurs de confusion. Une étude danoise (centrée sur la détection systématique d'un risque malformatif après exposition à tous les médicaments soumis à prescription au Danemark) suggère un sur-risque malformatif ainsi qu'une augmentation des anomalies génito-urinaires avec le liraglutide, mais ce signal apparaît également avec les insulines, ce qui fragilise la conclusion. Les études de qualité suffisante (notamment données ENTIS sur 168 patientes) ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque de malformations congénitales. Dans la quasi-totalité des cas, le traitement est arrêté dès la découverte de la grossesse, ce qui constitue un facteur de risque métabolique autonome (déséquilibre glycémique transitoire). Une étude (Lewin et al) réalisée à partir de la base de données américaine Epic Cosmos rapporte un taux plus élevé de fausses couches chez les femmes exposées aux analogues GLP-1. Toutefois, aucun ajustement sur les facteurs de confusion n'a été réalisé, limitant fortement l'interprétation. En effet, les femmes exposées aux analogues du GLP-1 présentent fréquemment des facteurs de risque de fausse couche : âge élevé, obésité, diabète de type 2.

Données sur l'exposition pendant l'allaitement

Les données disponibles sont très limitées. Deux études pharmacocinétiques (sémaglutide, tirzépatide) montrent un passage lacté très faible ou négligeable. Les propriétés pharmacocinétiques (poids moléculaire élevé, forte liaison aux protéines plasmatiques, biodisponibilité orale très faible, dégradation digestive) sont globalement en faveur d'une exposition minime de l'enfant allaité. Une hétérogénéité des RCP est notée : la plupart contre-indiquent l'allaitement, sauf le tirzépatide, pour lequel l'utilisation pourrait être envisagée. La question de l'impact sur la sécrétion

lactée (axe hypothalamo-hypophysaire, diminution de la prise alimentaire) reste ouverte et sans données disponibles pour y répondre.

Données sur la fertilité

Des bases mécanistiques montrent rôle modulateur des agonistes GLP-1 sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et une expression des récepteurs GLP-1 au niveau ovarien. Les études disponibles (effectifs faibles, absence de groupe témoin, associations fréquentes avec la metformine) suggèrent plutôt une amélioration de la fertilité, possiblement directe et/ou indirecte via la perte de poids et l'amélioration du statut métabolique, notamment dans le syndrome des ovaires polykystiques. Des questions se posent sur l'interaction avec la contraception hormonale orale (ralentissement de la vidange gastrique, modification de l'absorption).

4- Conclusions et décisions

Les rapporteurs concluent à une absence de risque identifié à ce stade, avec une vigilance particulière appelée sur les fausses couches au regard d'une étude avec des effectifs importants mais sans ajustement.

Il est à noter que ce volet RGA reste intégré dans l'enquête globale de pharmacovigilance qui sera présenté au prochains CSP PV expertise fin juin. Il a également été précisé qu'une modification du RCP européen est en cours, prévoyant une double contraception au cours du premier mois de traitement.

CONCLUSIONS DU CSP

Les membres ont fait état d'une insuffisance marquée des données épidémiologiques disponibles, tant sur le plan qualitatif que sur le plan quantitatif. L'absence de grandes études américaines a été relevée comme surprenante, alors que ces médicaments y sont utilisés depuis plusieurs années dans une population jeune à forte prévalence d'obésité.

Une problématique émergente a également été signalée concernant les centres d'assistance médicale à la procréation, qui interrogent de plus en plus sur la conduite à tenir lors d'une stimulation ovarienne chez une patiente traitée par un agoniste GLP-1, notamment en raison des contraintes liées à la longue demi-vie de certaines molécules.

Des membres ont fait remarquer l'absence de registre prospectif initié par les laboratoires au regard de la large exposition de femmes en âge de procréer. Il a été précisé aux membres que ce point est retenu pour une éventuelle remontée auprès de l'Europe.

Suite au débat, les membres ont retenu une prudence dans les conclusions sur le risque de fausses couches.

Les rapporteuses ont rappelé les limites majeures des données disponibles notamment l'absence d'ajustement sur les facteurs de risque propres à la population exposée dans certaines études, et l'exclusion fréquente des fausses couches précoces par le design des études, avec beaucoup de revues de la littérature et très peu d'études de cohorte

bien conduites. Elles ont souligné le manque de données par agoniste du récepteur au GLP1.

Les membres ont conclu, à la majorité avec une abstention, à l'absence de signal identifié à ce stade concernant le risque malformatif, fœtotoxique ou néonatal lié aux agonistes du récepteur au GLP-1. Le suivi du volet grossesse demeure intégré dans l'enquête nationale de pharmacovigilance et peut faire l'objet d'un nouveau passage en CSP RGA si cela s'avère nécessaire. Les membres proposent qu'un registre soit mis en place au niveau européen par les firmes.

2. Dydrogestérone et Grossesse : réévaluation de la sécurité

Numéro / type / nom du dossier	Dydrogestérone (2 lignes Codex)
Laboratoires	THERAMEX IRELAND LIMITED
Direction médicale concernée	DMM1
Experts	Thomas BERBAIN (ANSM)

PRESENTATION DU DOSSIER

La dydrogestérone est un stéréo isomère synthétique de la progestérone naturelle qui se distingue de cette dernière sur deux points essentiels :

- une relative sélectivité pour les récepteurs à la progestérone avec, en corolaire, une activité négligeable sur les récepteurs androgènes ;
- une biodisponibilité plus importante que la progestérone naturelle, permettant son utilisation par voie orale.

En France, elle est commercialisée sous deux spécialités : le Climaston®, association fixe avec un estrogène réservée au traitement hormonal substitutif de la ménopause, et le Duphaston®, dydrogestérone seule, disposant d'indications variées telles qu'irrégularité du cycle, dysménorrhées, syndrome prémenstruel, endométriose, stérilité par insuffisance lutéale, ménopause, mastopathie bénigne. Le Duphaston® mentionne explicitement dans son RCP l'absence d'indication pendant la grossesse (section 4.6. RCP Duphaston®).

Utilisation de la dydrogesterone et exposition potentielle in utero

Deux usages de la dydrogesterone sont notamment susceptibles de conduire à une exposition au cours de la grossesse.

La première concerne le soutien de la phase lutéale lors des procédures de fécondation in vitro. Lors d'une FIV, la stimulation ovocytaire préalable au prélèvement ovocytaire crée artificiellement une déplétion en progestérone par rétrocontrôle négatif. La supplémentation est alors mise en place, généralement de la ponction folliculaire jusqu'à 10 à 15 semaines d'aménorrhée, ce qui implique une exposition se poursuivant pendant la grossesse. Dans ce cadre, la dydrogestérone présente un double avantage par rapport à la progestérone : sa prise orale est préférée et mieux

tolérée par les patientes, et sa pharmacocinétique est plus prévisible par rapport à l'administration de progestérone vaginale.

La seconde utilisation concerne la prévention des fausses couches à répétition, chez des femmes chez qui une déplétion en progestérone a été documentée, sans preuve d'efficacité.

Sécurité d'utilisation au cours de la grossesse

La question de la sécurité d'utilisation chez la femme enceinte des progestatifs de synthèse n'est pas nouvelle. Des données de la littérature remontant aux années 1960-1970 avaient évoqué un risque de malformations cardiaques et d'hypospadias, sans qu'il ait été possible à l'époque de conclure formellement sur cette association.

En 2024, une méta-analyse portant sur huit études (6 essais cliniques, 2 études observationnelles) intégrant plus de 1 200 grossesses exposées au premier trimestre a conclu à l'absence de surrisque malformatif lié à la dydrogestérone¹. Cette conclusion, présente néanmoins des limites tant sur l'interprétation des résultats, que sur le financement de l'étude et les liens d'intérêts de ses auteurs.

C'est dans ce contexte qu'une étude publiée début 2025², conduite par une équipe française, a étudié la question de la sécurité de l'utilisation de la dydrogestérone au cours de la grossesse. Cette étude est une analyse de disproportionnalité sur VigiBase, base internationale de pharmacovigilance de l'OMS dont l'extraction a été effectuée fin 2021. Cette étude a identifié 48 cas de malformations congénitales pour lesquels la dydrogestérone était codée en suspect. La disproportion observée est significative, de 4 à 7 fois supérieure à celle d'autres médicaments utilisés dans le cadre de l'AMP, et également supérieure à celle de la progestérone elle-même. Plus précisément, parmi les 48 cas de malformations congénitales, 18 cas rapportaient un hypospadias et 15 cas une malformation cardiaque. Les malformations cardiaques ne sont pas surreprésentées par rapport aux proportions attendues selon les données issues d'EUROCAT. En revanche, les hypospadias sont observés à une proportion environ trois fois supérieure à l'attendu. Cependant, sur les 18 cas d'hypospadias identifiés, 10 proviennent d'un seul pays et ont tous été notifiés la même année, en 2021. Ceci pose question et reste sans explication disponible à ce jour. Il a également été souligné en CSP que le clomifène, associé à la progestérone dans les procédures de FIV, est lui-même associé à un potentiel sur-risque d'hypospadias, ce qui rend encore plus difficile l'interprétation des résultats de cette étude. Enfin, les analyses de disproportionnalité n'ont pas d'objectif analytique et s'inscrivent dans une démarche de détection de signaux de pharmacovigilance. De ce fait, ces résultats doivent être interprétés avec prudence et exigent des investigations supplémentaires avant toute prise de décision réglementaire.

¹ Katalinic A, Noftz MR, Garcia-Velasco JA, Shulman LP, van den Anker JN, Strauss IJ JF. No additional risk of congenital anomalies after first-trimester dydrogesterone use: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open*. 2024 Jan 23;2024(1):hoae004.

² Henry A, Santulli P, Bourdon M, et al. Birth defects reporting and the use of dydrogesterone: a disproportionality analysis from the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase). *Hum Reprod Open*. 2025 Jan 2;2025(1).

Actions engagées par l'Agence

La direction de la surveillance avait réalisé une analyse de l'étude de *Henry et al. (2025)* qui n'avait pas retenu le signal à ce stade. compte-tenu des limites de l'étude. Une surveillance se poursuit sur ce risque

En avril 2026, lors de la séance du CSP-RGA, un membre du CSP a évoqué le sujet suite une interrogation émanant d'un centre d'assistance médicale à la procréation sur les éventuelles adaptations des protocoles d'AMP suite à la parution de cette étude. Ce retour de terrain a conduit à programmer en mai 2026 une réunion regroupant des experts et notamment les auteurs de l'étude française, afin d'évaluer la robustesse de l'étude. Les auteurs ont indiqué qu'une étude sera menée sur le Système National des Données de Santé (SNDS).

Lors de cette réunion, il a été confirmé qu'une étude pharmaco-épidémiologique à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) est en cours. Les premiers résultats sont attendus au premier semestre 2027.

L'ANSM a également demandé la réalisation d'une méta-analyse par metaPreg (outil de méta-analyse dynamique) sur la dydrogestérone. Cette démarche apparaît d'autant plus pertinente que la méta-analyse¹ de 2024 n'était pas concluante et que la littérature scientifique sur ce médicament est désormais substantielle.

CONCLUSION DU CSP

Les membres du CSP approuvent le plan d'actions.