

Direction : Surveillance

Pôle : cellule RGA

Personnes en charge : Céline MOUNIER

### Comité Scientifique Permanent Reproduction, Grossesse et Allaitement

#### Compte rendu de la séance du 23 Juin 2020 *En téléconférence*

#### Ordre du jour de la séance

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Approbation du compte-rendu de la séance du 04 février 2020	Pour adoption
1.2	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	/
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	Metapreg / Programme de travail Metapreg	Pour info
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances</b>	
3.1	Metronidazole : résultats de la méta-analyse	Pour avis
3.2	Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) : résultats de la méta-analyse	Pour avis
3.3	Baclofène : Mise à jour des données concernant les risques liés à l'exposition in utero au balcofène	Pour avis
<b>4.</b>	<b>Tour de table</b>	

## Participants

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>				
BAUDRU Patrick	Suppléant		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BOUQUET Sylvain	Membre		<input checked="" type="checkbox"/> Par tel	<input type="checkbox"/>
COMTET Marjorie	Membre		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
COTTIN Judith	Membre		<input checked="" type="checkbox"/> Par tel	<input type="checkbox"/>
COULM Bénédicte	Membre		<input checked="" type="checkbox"/> Par tel	<input type="checkbox"/>
DUGAST Pascale	Membre		<input checked="" type="checkbox"/> Par tel	<input type="checkbox"/>
FEDRIZZI Sophie	Membre		<input checked="" type="checkbox"/> Par tel	<input type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre		<input checked="" type="checkbox"/> Par tel	<input type="checkbox"/>
GRAS-CHAMPEL Valérie	Membre		<input checked="" type="checkbox"/> Par tel	<input type="checkbox"/>
HUNDA NDOBA-MUTABESHA Chantal	Membre		<input checked="" type="checkbox"/> Par tel	<input type="checkbox"/>
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Membre		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LABBE Séphora	Membre		<input checked="" type="checkbox"/> Par tel	<input type="checkbox"/>
LACROIX Isabelle	Membre		<input checked="" type="checkbox"/> Par tel	<input type="checkbox"/>
LE HENAFF Alain	Suppléant		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MARTIN Marine	Membre		<input checked="" type="checkbox"/> Par tel	<input type="checkbox"/>
MASSARDIER Jérôme	Membre		<input checked="" type="checkbox"/> Par tel	<input checked="" type="checkbox"/>
NGUYEN Kim An	Membre		<input checked="" type="checkbox"/> Par tel	<input type="checkbox"/>
PERCHAIS Sophie	Membre		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
TELLEZ Stéphane	Membre		<input checked="" type="checkbox"/> Par tel	<input type="checkbox"/>
THOMPSON-BOS Marie-Andrée	Membre		<input checked="" type="checkbox"/> Par tel	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>				
MOUNIER Céline	Directrice		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AJIJI Priscilla	Etudiante Thèse		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERBAIN Thomas	Evaluateur		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHAOUCH Inès	Stagiaire		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAVERGNE Fabien	Evaluateur		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSET Dominique	Coordonnateur		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PEYRON Audrey	Stagiaire		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RAZAFINDRAMBOA Mirana	Stagiaire		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RIPOCHE Emmanuelle	Evaluateur/Modérateur		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller Médicale		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VITTAZ Emilie	Evaluateur/Modérateur		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VELLA Philippe	Directeur		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE KERVASOUE Camille	Evaluateur		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUMARCET Nathalie	Chef d'équipe		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENDAHOU Sarah	Evaluateur		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUEBER Stéphanie	Evaluateur		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE PAGE Cécilia	Satigaire		<input checked="" 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, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour

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

## Dossiers

### Metapreg / Programme de travail Metapreg

Numéro/type/nom du dossier	NA
Laboratoire(s)	NA
Direction produit concernée	SURV

#### Présentation du dossier

L'ANSM et les Hospices Civils de Lyon (HCL) ont signé une convention de partenariat pour le développement et l'exploitation de l'outil metaPreg.

MetaPreg est une base de connaissances des données issues des études portant sur l'utilisation des médicaments pendant la grossesse. Cette base permet un accès direct en ligne, à la revue systématique et à la méta-analyse de toutes les études analytiques évaluant les conséquences d'une exposition *in utero* à un traitement donné.

Les objectifs principaux de metaPreg sont de :

- Gérer la profusion de résultats générée par une activité de recherche clinique intensive ;
- Évaluer le niveau de preuve et synthétiser les résultats ;
- Rendre facilement accessibles les résultats.

L'enrichissement de cette base de données est réalisé au sein des Hospices Civils de Lyon par du personnel formé, biocurateur, supervisé par une équipe pluridisciplinaire, à l'aide d'une plateforme qui automatise une partie des opérations comme la recherche et la sélection des articles.

L'interface est conçue pour faciliter la navigation au sein d'une masse d'informations souvent importante et permet une exploration allant du synthétique au détail (études, critères...). Elle propose également une évaluation de l'hétérogénéité des résultats, une évaluation du risque de biais et de la possibilité d'un biais de publication. La méthodologie employée est rigoureuse et reproductible pour chaque méta-analyse. Le protocole est disponible en ligne.

Mises à jour en temps réel, les informations issues de cette base de données permettront à l'ANSM d'identifier rapidement des signaux issus de la littérature nécessitant des investigations complémentaires et pouvant conduire à la mise en place de mesures visant à réduire les risques.

Une montée en puissance est prévue durant les trois années à venir, l'objectif étant, à l'issue de cette période, de disposer de l'ensemble des données de la littérature sur toutes les substances actives des médicaments commercialisés en France. Une plateforme d'Open Science est également en projet afin de recueillir les données de la littérature grise et ainsi limiter les biais de publication.

Les substances prioritaires pour l'implémentation dans metaPreg ont été déterminées à partir de la cartographie des risques de l'ANSM (qui croise les données de risques liés à une utilisation pendant la grossesse avec le nombre de prescriptions chez les femmes enceintes), des signaux passés ou en cours, des dossiers prévus sur l'année. Une trentaine de substances/classes sont déjà disponibles sur [www.metapreg.org](http://www.metapreg.org) (setrons, triptans, immunosuppresseurs, IFN- $\beta$ , misoprostol...) et une cinquantaine d'autres devraient être finalisées au cours de l'été

(antifongiques imidazolés, aminosalicylés, anti-émétiques, antithyroïdiens de synthèse, antipsychotiques atypiques, hydroxychloroquine, chloroquine ...).

Pour la fin de l'année 2020, plusieurs substances et classes (IPP, quinolones, macrolides, antipsychotiques typiques, antidépresseurs, antiépileptiques...) ont été inscrites au programme de travail.

Voir : [www.metapreg.org](http://www.metapreg.org)

### Conclusions du CSP

Les membres ont souligné la qualité et l'utilité de l'outil. Ils ont relevé la nécessité d'un résumé afin de rendre les résultats accessibles et compréhensibles au plus grand nombre. Ce résumé sera très bientôt accessible sur l'interface metaPreg. Il est également prévu un lien vers l'espace du futur site internet « médicaments et grossesse » de l'ANSM qui proposera une synthèse des données disponibles pour certaines classes et substances.

## Metronidazole : résultats de la méta-analyse

Numéro/type/nom du dossier	NA
Laboratoire(s)	NA
Direction produit concernée	Direction Produit INFHEP

### Présentation du dossier

#### 1. Contexte

Le métronidazole est un dérivé imidazolé classé comme agent antiprotozoaire et antibactérien. Il est couramment utilisé pour le traitement des infections génito-urinaires chez les femmes enceintes en prévention de la menace d'accouchement prématuré. L'objectif est d'analyser l'ensemble des études publiées portant sur le risque de malformation, avortement spontané et naissance prématuré.

#### 2. Méthode

Les recherches ont été effectuées sur les bases de données Embase, Pubmed et Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) sans limite de date. Une recherche manuelle de références, et des résumés présentés lors de conférences a été également effectuée. Ont été inclus les essais contrôlés randomisés (ECR) et les études non randomisées (NRS). L'exposition a été déterminée comme l'administration ou la prescription du métronidazole chez les femmes enceintes. Les publications avec un groupe témoin approprié ont été incluses dans l'analyse. Ont été exclus de l'analyse : les rapports de cas, revues systématiques et méta-analyses, lettres aux rédacteurs et les publications avec des données insuffisantes pour reconstruire les tableaux de contingence, même après avoir contacté les auteurs.

Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R. Un modèle aléatoire (méthode de DerSimonian et Laird) a été utilisé. Le risque de biais a été évalué selon la méthode de ROBINS-I (pour les NRS) et ROB-2 (pour les ECR). L'hétérogénéité des études a été estimée selon le test du I<sup>2</sup>.

#### 3. Résultats

Vingt-quatre études ont été incluses dans la méta-analyse. Les résultats sélectionnés pour l'exposition au métronidazole pendant la grossesse étaient des malformations majeures après l'exposition pendant le premier trimestre, avortements spontanés, les morts fœtales *in utero*, les accouchements par césarienne, les faibles poids à la naissance et les naissances prématurées. A été également exploré le risque de naissance prématurée chez les femmes enceintes ayant des antécédents de naissance prématurée, en tant que groupe à haut risque.

Le risque relatif pour l'avortement spontané est de 1,57 (IC95%=1,26-1,96 ; I<sup>2</sup>=79%) avec 6 études. Les résultats globaux pour les autres critères d'évaluation ne montrent pas de différence statistiquement significative. Les données ne mettent pas en évidence d'association entre l'exposition au métronidazole au cours du premier trimestre de grossesse et des malformations spécifiques d'un organe. Néanmoins, les résultats suggèrent un risque augmenté d'hydrocéphalie congénitale chez les enfants exposés *in utero* au métronidazole (IC95%=1,75-9,42, n = 2; I<sup>2</sup>=0%). L'analyse en sous-groupe sur l'indication ne montre aucun risque ou bénéfice de l'utilisation du métronidazole chez les femmes symptomatiques ou asymptomatiques ayant une affection vulvo-vaginale.

#### 4. Conclusions

La méta-analyse ne met pas en évidence de risques significativement augmentés pour le nouveau-né ou la grossesse. Le risque d'hydrocéphalie congénitale est basé sur deux études menées par Czeizel *et al*, 1998 et Kazy *et al*, 2005 qui présentent plusieurs limites, notamment des biais de mémorisation, des erreurs de classification de l'événement et un design d'étude plus sensible aux biais.

Le risque d'avortements spontanés peut être sujet à des biais protopathiques ou d'indication. Il n'est pas possible de conclure sur l'efficacité du métronidazole dans la prévention du risque d'accouchement prématuré chez les femmes atteintes de vaginose bactérienne / trichomonase.

### Conclusions du CSP

Les résultats présentés ne montrent pas de bénéfice du dépistage des femmes enceintes asymptomatiques. Les membres se sont interrogés sur le risque d'hydrocéphalie. Ils ont cependant noté que ce risque se base sur 2 anciennes études, cas-témoins, présentant plusieurs limites. Dans le RCP du Flagyl® (voie systémique 250mg et 500mg ovule, à la date du 23 juin 2020), il est précisé en rubrique 4.6.

*Grossesse : Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier du métronidazole. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. En conséquence, le métronidazole peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.*

**Question posée :** Concernant l'hydrocéphalie, (RR :4,06 [1,75 – 9,42]) à partir de 2 études cas témoin, êtes-vous favorables à ce que des investigations complémentaires soient menées?

Votes	
Nombre de votants	15
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	15
Nombre d'abstention	0

  

Explication des votes	
Avis majoritaires	/
Avis minoritaires	/

**Question posée :** Compte tenu des données présentées, une actualisation du RCP (rubrique 4.6) des spécialités à base de métronidazole vous semble-t-elle justifiée ?

Votes	
Nombre de votants	15
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	15
Nombre d'abstention	0

  

Explication des votes	
Avis majoritaires	/
Avis minoritaires	/

## Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) : résultats de la méta-analyse

Laboratoire(s)	NA
Direction produit concernée	Direction Produit INFHEP

### Présentation du dossier

#### 1. Contexte

Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) sont des médicaments indiqués pour soulager différents symptômes gastro-intestinaux comme par exemple, les reflux gastro-œsophagiens et les brûlures d'estomac qui sont communs durant la grossesse.

Les RCP des 5 IPP (Oméprazole, Esoméprazole, Lansoprazole, Rabéprazole et Pantoprazole) sont peu homogènes entre eux.

Cette méta-analyse, réalisée grâce à l'outil metaPreg, est consacrée aux inhibiteurs de la pompe à proton.

L'objectif de cette étude est une revue de la littérature pour permettre une mise à jour de l'état des connaissances de la sécurité d'emploi de cette classe de médicament pendant la grossesse.

#### 2. Méthode

Grâce à l'implémentation de l'outil Metapreg, cette méta-analyse a pu être réalisée avec une stratégie de recherche standardisée sur les bases de données PubMed, Scopus et Web of Science.

Les publications incluses doivent répondre à des critères comme : être des études comparatives portant sur l'exposition aux IPP pendant la grossesse (que ce soit pour la classe ou les mono-substances) ou en fonction de périodes d'exposition pertinentes qui seront détaillées suivant le type d'évènements. Les études ne faisant pas état d'une exposition au cours de la grossesse, ne se déroulant pas chez l'humain et les publications au design inapproprié (comme des séries de cas rapportés) ont été exclues.

Les groupes contrôles pris en compte sont les femmes enceintes non exposées aux IPP ou exposées à une autre substance (hors IPP), pour la même indication, comparés au groupe de femmes enceintes exposées aux IPP.

#### 3. Résultats

178 publications ont été trouvées par metaPreg et 8 provenant d'autres sources. 31 études et 5 méta-analyses ont été retenues.

Les évènements suivants ont été étudiés : toutes les malformations congénitales (majeures, mineures, majeures et mineures ou non spécifiées), les malformations seulement majeures, la prématurité (< 37 SA et entre 28-32 SA), les petits poids à la naissance et la mortalité intra-utérine. En sélectionnant soigneusement les résultats pertinents en fonction notamment de la période d'exposition, aucun de ces évènements ne possède un Odd Ratio (OR) combiné augmenté statistiquement significatif pour la classe entière ou les substances séparément (dans le cas où ils étaient étudiés par mono-substances).

En revanche, l'asthme infantile et les allergies infantiles aboutissent sur un OR combiné statistiquement significatif de 1,24 (IC95%=1,04-1,49) avec 5 études et OR=1,40 (IC95%=1,22-1,60) avec 2 études respectivement. Mais l'hétérogénéité entre les études est importante pour l'asthme infantile avec un I<sup>2</sup> à 72% (contre seulement 12% pour les allergies infantiles).

Une umbrella review permet de comparer ces résultats avec deux méta-analyses précédentes : la première de Li et al. (2020) met en évidence un surrisque de survenue de toutes malformations congénitales confondues (mineures et/ou majeures) avec un OR=1,28 [1,09; 1,52] basé sur 18 références. Plusieurs d'entre elles n'ont pas été prises en compte dans notre méta-analyse car elles ne répondaient pas aux critères du protocole metaPreg : un design inapproprié (groupe contrôle non distinct), des résultats repris par une publication plus récente, la considération de résultats ne tenant compte que de malformations spécifiques et enfin le choix de la période d'exposition. Lorsque les critères de la méta-analyse de Li et al. s'alignent sur ceux inclus dans metaPreg, l'OR combiné et l'IC95% obtenus sont identiques.

La méta-analyse réalisée par Lai et al. (2018) traite de la survenue d'asthme infantile et comprend également des différences d'inclusion mais met aussi en évidence une augmentation significative du risque de développer de l'asthme infantile lors d'une exposition à la classe des IPP durant la grossesse.

Des mécanismes hypothétiques de justification de l'augmentation de la survenue de maladies allergiques sont émis dans la littérature : les IPP pourraient interférer avec la digestion maternelle des antigènes et entraîner leur préservation vis-à-vis de l'acidité gastrique ou encore changer la composition du microbiote intestinal. Par l'une de ces voies ou les deux, le développement immunitaire de l'enfant s'en retrouverait impacté en conduisant à un déséquilibre des populations lymphocytaires vers un profil Th2-dominant plus enclin aux réactions allergiques.



Pour conclure, les forces de cette méta-analyses sont le nombre important d'effectif qui permet d'obtenir de nombreuses données sur les malformations, la concordance avec les résultats de méta-analyses précédentes et l'importance des critères établis sur Metapreg pour pouvoir interpréter les résultats de la littérature.

Cette étude connaît aussi des limites notamment sur l'interprétation des résultats des allergies et de l'asthme car ce sont des pathologies multifactorielles avec une prédisposition génétique importante. De plus, l'âge de diagnostic est très important pour l'asthme et le reflux gastro-intestinal pourrait lui-même être un biais dans l'interprétation d'asthme infantile.

### Conclusions du CSP

**Le rôle du reflux gastro-œsophagien dans la survenue de l'asthme a été évoqué. En effet, un reflux peut mimer un asthme et représenter un « piège diagnostique ». Cela soulève l'importance de l'âge au moment du diagnostic de l'asthme.**

**Les membres soulèvent certains éléments qui permettraient de poursuivre la réflexion mais qui ne sont pas disponibles dans les publications, comme par exemple, les données de co-exposition chez la mère, la présence ou non d'un reflux gastro-œsophagien chez les nouveau-nés diagnostiqués asthmatiques et la durée et la dose précise d'IPP pris par la mère. De même, aucune information n'est disponible sur le type d'accouchement ou si le nouveau-né a subi ou non une intervention de photothérapie (suspectée dans l'asthme).**

**Les membres du CSP se sont interrogés sur le fait de savoir si les mêmes constatations étaient observées avec d'autres antiacides sur le risque d'asthme infantile et notamment si le mécanisme d'action est commun. Les surnageants sont mentionnés comme alternative thérapeutique et les recommandations sont rappelées avec en première intention les surnageants puis les inhibiteurs de la pompe à proton (la ranitidine n'étant plus disponible). Un élargissement de la réflexion aux autres traitements de l'hyperacidité est ainsi suggéré. L'exploitation des données de l'assurance maladie est évoquée ; cependant, compte-tenu que certaines présentations pharmaceutiques des IPP sont en vente libre, cette étude comporterait des limites importantes.**

**Les membres ont par ailleurs, échangé sur les effets sur le microbiote et notamment sur l'impact de la durée et de la dose du traitement. Il est notifié qu'un traitement par IPP est le plus souvent débuté au 3ème trimestre et concerne peu de femmes en début de grossesse. Dans le cas contraire, cela serait alors le signe de pathologies gastro-intestinales préexistantes.**

**Question posée :** Concernant le risque d'allergie infantile (OR=1.24 ; IC95%=1.04-1.49) à partir de 2 études et le risque d'asthme allergique (OR=1.24 ; IC95%=1.04-1.49) à partir de 5 études, confirmez-vous le signal potentiel pour la classe des IPP ?

Votes	
Nombre de votants	15
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	6
Nombre d'abstention	9
Explication des votes	
Avis majoritaires	/
Avis minoritaires	/

# Baclofène : Mise à jour des données concernant les risques liés à l'exposition in utero au baclofène

Laboratoire(s)	Ethypharm, Zentiva, Novartis
Direction produit concernée	Direction Produit NEURHO
Expert(s)	Sophie GAUTIER, Valérie GRAS

## Présentation du dossier

### 1. Contexte

Les données de sécurité sur l'exposition *in utero* au baclofène sont régulièrement évaluées et présentées au sein des comités d'expertise de l'ANSM, permettant ainsi de faire évoluer les recommandations durant ces dix dernières années :

- **2012** : dans le RCP, pas de recommandation particulière pour les femmes en âge de procréer, utilisation déconseillée du baclofène pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse et utilisation non recommandée au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse, sauf si nécessaire ; pas de recommandation spécifique pour l'allaitement ;
- **2015** : ajout dans le RCP de la mention de la possibilité d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né lors de l'exposition *in utero* au baclofène ;
- **2017** : (i) ajout dans le RCP du risque de convulsions dans la symptomatologie du syndrome de sevrage au baclofène ; ajout de : « L'administration de baclofène aux nouveau-nés avec réduction progressive de la dose peut aider à contrôler les réactions de sevrage » ; (ii) renforcement du libellé actuel de la rubrique 4.6 du RCP précisant que des cas de malformations ont été rapportés après exposition *in utero* au baclofène et une concordance avec les données animales ; le baclofène ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, à moins d'une nécessité absolue ; les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace ; les surveillances prénatales et/ou néonatales sont nécessaires en cas d'exposition au cours de la grossesse.

Est présentée ici la synthèse des données disponibles sur l'utilisation du baclofène pendant la grossesse dans le cadre de la dépendance à l'alcool depuis juin 2017 (dernier rapport présenté en GT le 15/06/2017).

### 2. Données expérimentales

Espèce (n)	Dose/voie	Résultats
Rat	x 13 dose therap	Omphalocèle Ossification incomplète
Rat	Doses inconnues	Induction de Spina bifida ? (microcéphalie et élargissement de l'arc vétébral)
Souris	x 17 à 34 dose therap	Diminution du poids fœtal avec retard d'ossification
Lapin	x 7 dose therap	Retard d'ossification

Passage de la barrière placentaire : Oui

Depuis 2017, quelques publications expérimentales rapportent le rôle du récepteur GABA-B au niveau de l'implantation embryonnaire, de la mise en place du métabolisme fœtal, notamment glucidique, avec des répercussions potentielles à l'âge adulte et du développement du lien mère-enfant. Ces données soulignent l'impact potentiel de la modulation par baclofène dans ces trois contextes.

### 3. Données cliniques

#### 3.1. Méthodes

- Cas d'exposition *in utero* enregistrés dans la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ainsi que les cas avec effets néonataux depuis juin 2017 (requête réalisée fin février 2020).
- Cas d'exposition *in utero* enregistrés dans la Base européenne de pharmacovigilance (Eudravigilance) depuis juin 2017 (réalisée fin février 2020).
- Revue de la littérature depuis 2017.



### 3.2. Résultats

#### *Données de la BNPV*

On retrouve depuis 2017, deux cas qui concernent la grossesse: un cas de fossette sacrée iliaque et un cas d'atrésie de l'œsophage.

L'indication de dépendance à l'alcool est avérée pour une observation, possible pour l'autre. Les deux tableaux sont survenus à faible posologie de baclofène (15mg/j), ce qui avait déjà été relevé dans la publication de Bernard *et al*, 2014. On ne pourra écarter, pour l'une, un lien possible avec la prise de baclofène : la fossette sacrée peut être rapprochée du risque de spina bifida (suggéré par les données animales et cliniques). Pour l'atrésie de l'œsophage, le rôle du baclofène est plus difficile à établir : il s'agit d'une malformation sporadique, pour laquelle les étiologies ne sont pas claires, avec possiblement des facteurs génétiques et environnementaux (dont l'alcool et le tabac) ; par ailleurs, l'exposition au baclofène a été arrêtée précocement (environ 5-6 SA), juste au moment où débute la formation de l'appareil digestif.

#### *Données EUDRAVigilance*

La requête rapporte 213 observations. Après avoir écarté les cas ANSM/BNPV, les cas littérature, et les cas essais cliniques, nous avons identifié les cas grossesses pour lesquels l'issue de grossesse était connue, en ne retenant que les cas après 2017 (les cas d'avant 2017 ont été vus avec les cas laboratoires des expertises précédentes). Nous retenons ainsi 5 cas. Aucun nouveau signal n'apparaît à la lecture de ces données.

#### *Données de la littérature*

Au niveau de la littérature, on ne retrouve pas de case report concernant l'exposition *in utero* au baclofène dans le cadre d'une alcoolodépendance, mais 4 case reports dans un contexte d'utilisation neurologique avec des enfants nés sans malformation (Hara *et al*, 2018, Bastian *et al*, 2019, Qureshi *et al*, 2017, Esch *et al*, 2020).

Dans le cadre de revues générales, on retrouve deux publications dans l'alcoolodépendance :

- De Beaurepaire *et al*, 2019 : la revue s'appuie sur les recommandations des agences de sécurité de ne pas utiliser le baclofène pendant la grossesse.
- Mc Donald *et al*, 2018 : publication générale qui mentionne le baclofène selon la classification FDA (catégorie C).

Dans les indications neurologiques, on retrouve :

- Bilbao *et al* ; 2019 : publication générale sur la question de la gestion de la sclérose en plaque pendant la grossesse. Baclofène est mentionné en traitement symptomatique, avec des données insuffisantes pour recommander son utilisation pendant la grossesse. Dans le cas d'une utilisation nécessaire, il est recommandé des posologie et durée les plus faibles possibles.
- Ray-Griffith *et al*, 2018 : publication générale sur la gestion de la douleur chronique pendant la grossesse : baclofène est cité avec 3 références anciennes (en intrathécal), considérées comme données insuffisantes.

#### *Autres données*

Le Centre de référence sur les agents tératogènes spécifie dans le cadre de l'alcoolodépendance (dans une mise à jour du 21 février 2019), qu'entre une exposition alcoolique régulière et une exposition au baclofène, il est préférable de prescrire le baclofène. Il précise également une absence d'effet tératogène chez l'animal et des données cliniques peu nombreuses, mais sans éléments notoires. Enfin, l'utilisation est jugée envisageable en tant que myorelaxant, si possible après 10 SA.

### 3.3. Conclusions

Au total, depuis 2017, 3 cas de malformations (2 BNPV, 1 EudraV) sont retrouvés avec des faibles doses de baclofène (15mg/j), comme cela avait été discuté dans la publication de Bernard *et al*, 2014. Ces données ne soulèvent pas de nouveau signal.

Dans la littérature, les données animales récentes montrent que le baclofène peut peut-être influencer l'implantation embryonnaire, et intervient peut-être également sur la métabolisation glucidique du fœtus et sur le lien mère-enfant. Les données cliniques à type de cas cliniques (au nombre de 4) ne rapportent aucun signal sur malformations ou sevrages (naissance d'enfants en bonne santé). Les revues dans les indications sclérose en plaque, douleur, alcoolodépendance et grossesse sont prudentes sur l'utilisation du baclofène pendant la grossesse et de manière générale, ne le recommandent pas.

### Conclusions du CSP

**Certains membres du CSP s'interrogent sur les risques neuro-développementaux liés à l'exposition *in utero* au baclofène. Les données actuellement disponibles sont très limitées et ne permettent pas de conclure sur ce risque.**

**Certains membres du CSP ont partagé leurs interrogations concernant le pictogramme apposé par le laboratoire des spécialités ayant une indication en neurologie. En effet, ils estiment que le pictogramme interdit apparaît comme étant plus approprié.**

**Les discussions se sont principalement orientées sur l'utilisation du baclofène chez la femme enceinte dans l'indication du traitement de l'alcoolodépendance. Bien que les risques liés à l'exposition *in utero* à l'alcool sont largement démontrés, certains experts ont souligné que les données sur les risques liés à**

l'exposition *in utero* au baclofène restaient limitées et donc indiquaient une réserve sur l'utilisation de cette molécule chez la femme enceinte. Il a été noté que dans le RCP de BACLOCUR 30 mg est précisé en rubrique 4.6 :

« Grossesse

*Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène du baclofène par voie orale. Administré par voie orale chez l'animal, le baclofène traverse le placenta. Les données cliniques disponibles sont limitées mais des cas de malformations ont été rapportés chez les enfants exposés in utero au baclofène, avec des types de malformations concordantes avec celles observées chez l'animal (système nerveux central, anomalies squelettiques et omphalocèle). En cas d'utilisation du baclofène par voie orale jusqu'à l'accouchement, des cas de syndrome de sevrage (dont des convulsions post-natales) ont été rapportés chez le nouveau-né (voir rubrique 4.4). Ce syndrome peut être retardé de plusieurs jours après la naissance.*

*Par conséquent, le baclofène par voie orale ne doit pas être débuté au cours de la grossesse. Il ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si l'efficacité du traitement en cours par baclofène justifie sa poursuite au regard du risque lié à l'exposition à l'alcool au cours de la grossesse.*

*En cas d'exposition au cours de la grossesse, une surveillance prénatale spécialisée, orientée sur les malformations décrites précédemment doit être mise en place. En cas d'exposition en fin de grossesse, une surveillance et une prise en charge adaptée du nouveau-né devront être mises en œuvre. »*

**Question posée :** Etes- vous d'accord avec le fait que les données présentées ce jour n'apportent pas de nouveau signal susceptible de modifier les RCP des spécialités à base de baclofène ?

Votes	
Nombre de votants	13
Nombre d'avis favorables	13
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0
Explication des votes	
Avis majoritaires	NA
Avis minoritaires	NA

**Question posée :** Compte tenu que les données sont limitées, êtes-vous favorables à une actualisation régulière des données de sécurité de l'exposition du balcofène et des autres substances utilisées dans la prise en charge de l'alcoolodépendance au cours de le grossesse ?

Votes	
Nombre de votants	13
Nombre d'avis favorables	13
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0
Explication des votes	
Avis majoritaires	NA
Avis minoritaires	NA

## Références documentaires

- (1) Chen, W., Zhang, Q., Wang, H., Tan, D., & Tan, Y. (2019). Unique and independent role of the GABAB1 subunit in embryo implantation and uterine decidualization in mice. *Genes & Diseases*.
- (2) Hill, D. J. (2017). Pancreatic GABA and serotonin actions in the pancreas and fetal programming of metabolism. In *Diet, Nutrition, and Fetal Programming* (pp. 529-541). Humana Press, Cham.
- (3) Rincón-Cortés, M., & Grace, A. A. (2020). Adaptations in reward-related behaviors and mesolimbic dopamine function during motherhood and the postpartum period. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 100839.
- (4) Bernard N, Beghin D, Hüttel E, Dunstan H, Ieri A, Te Winkel B, et al. 2014. Pregnancy Outcome after In Utero Exposure to Baclofen: An ENTIS Collaborative Study. *Birth defects research (Part A)*, 100:525.
- (5) Hara, T., Nakajima, M., Sugano, H., Karagiozov, K., Hirose, E., Goto, K., & Arai, H. (2018). Pregnancy and Breastfeeding during Intrathecal Baclofen Therapy—A Case Study and Review. *NMC case report journal*, 5(3), 65.
- (6) Bastian, J., Bauer, A., Kern, C., & Robertson-Baeriswyl, M. (2019). Epidural Anesthesia for a Caesarean Delivery in a Parturient with an Intrathecal Baclofen Pump and Sickle Cell Disease: A Case Report. *Int J Anesthetic Anesthesiol*, 6, 095.
- (7) Qureshi, A. Z., Ullah, S., & AlSaleh, A. J. (2017). Spinal cord injury during the second trimester of pregnancy. *Spinal cord series and cases*, 3(1), 1-4.
- (8) Esch, M. E., & Newsome, S. D. (2020). Improvement of stiff-person syndrome symptoms in pregnancy: Case series and literature review. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, 7(3).
- (9) De Beaurepaire, R., Sinclair, J., Heydtmann, M., Addolorato, G., Aubin, H. J., Beraha, E. M., ... & Garbutt, J. C. (2019). The use of baclofen as a treatment for alcohol use disorder: a clinical practice perspective. *Frontiers in psychiatry*, 9, 708.
- (10) McDonald, P. L., Jia, L., & Vipler, S. (2018). Alcohol Withdrawal Management and Relapse Prevention in Pregnancy. *Canadian Journal of Addiction*, 9(4), 32-41.
- (11) Bilbao, M. M., Durán, S. B., Llona, J. B., & Rodriguez-Antigüedad, A. (2019). Multiple sclerosis: pregnancy and women's health issues. *Neurología (English Edition)*, 34(4), 259-269.
- (12) Ray-Griffith, S. L., Wendel, M. P., Stowe, Z. N., & Magann, E. F. (2018). Chronic pain during pregnancy: a review of the literature. *International journal of women's health*, 10, 153.
- (13) [www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr)

## Tour de Table

Numéro/type/nom du dossier	NA
Laboratoire(s)	NA
Direction produit concernée	NA

### Nifédipine

En janvier 2020, la Cellule RGA été informée par des membres du CSP RGA de la rupture de stock très prochaine de nifédipine 10 mg (ADALATE®) suite à son arrêt de commercialisation. Cette spécialité est très largement utilisée hors AMM dans les menaces d'accouchement prématurés (MAP). Les autres formes et dosages de la nifédipine sont également en arrêt de commercialisation.

Pour les MAP, il n'existe en France que l'atosiban qui a l'AMM, comme alternative médicamenteuse. Les autres alternatives qui ont pu être utilisées précédemment comme le salbutamol IV ou la nicardipine IV ne sont plus d'actualité étant donné les risques liés à leur utilisation dans les MAP.

L'ANSM avait évoqué la possibilité d'une importation d'une spécialité NIFE-PAR (nifédipine par voie orale) utilisé en cardiologie en ATU nominative. Cependant, compte-tenu de la présence d'alcool dans cette spécialité, cette possibilité n'a pu être retenue. Des discussions sont en cours entre l'ANSM et des laboratoires allemands produisant des génériques de la nifédipine afin d'envisager une importation en France.

### Journée Médicament et Grossesse

Une journée médicament et grossesse était initialement prévue le 13 mars 2020. Compte-tenu de la pandémie de Covid-19, cette journée a été repoussée une première fois au 5 juin 2020. Les conditions sanitaires ne pouvant être réunies pour la tenue de cette journée à cette date, elle a été une nouvelle fois repoussée. A ce jour, un report à l'automne 2020 de cette journée est en réflexion sans date précise à communiquer pour l'instant.

A ce stade, l'ANSM souhaite maintenir la tenue de cette journée telle que prévue initialement, c'est-à-dire en présentiel avec des échanges avec le public, autour de trois tables rondes : automédication et grossesse ; maladies chroniques et grossesse ; préparer sa grossesse (prévention/sensibilisation).

### Doxylamine

La doxylamine, un antihistaminique, est recommandée par la plupart des sociétés savante chez la femme atteinte de vomissements durant leur grossesse. Cette indication n'est pas pour l'instant encadrée par une AMM en France, mais l'est dans d'autres pays européens et dans le monde (USA, Canada etc.). Une demande d'AMM est en cours d'instruction en France dans cette indication ; et très prochainement, une spécialité à base de doxylamine associée à la pyridoxine aux dosages (10 mg/ 10 mg), notice/RCP et packaging adaptés à la prise en charge médicamenteuse des vomissements chez la femme enceinte sera disponible en France.

Cette information a été accueillie avec enthousiasme par les membres du CSP RGA.

### Antidépresseurs et hémorragie du post-partum

L'agence suédoise du médicament, notamment suite à une évaluation d'une variation concernant la venlafaxine, a lancé un signal au niveau européen sur le risque d'hémorragie du post-partum suite à l'utilisation des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine ISRS, et Inhibiteur de la Recapture de la Noradrénaline et de la Sérotonine IRNS) chez la femme enceinte. Seul le RCP de la duloxétine mentionnait jusqu'à présent ce risque. Une revue des études rapportant un risque d'hémorragie du post-partum sous ISRS et IRNS a été effectuée par l'agence suédoise. Un effet classe de ces médicaments a été mis en évidence face au risque d'hémorragie du post-partum.

Les RCP des substances suivantes vont être mis à jour en conséquence : citalopram ; escitalopram ; fluoxétine ; paroxétine ; sertraline ; venlafaxine ; desvenlafaxine ; fluvoxamine et milnacipran. Cette information ne change pas les niveaux de recommandation d'utilisation de ces médicaments.

### Duloxétine

Deux études (européenne et américaine) ont étudié les risques pour le fœtus/enfant liés à l'exposition *in utero* à la duloxétine, un antidépresseur. Les résultats de ces études ont été discutés au niveau européen et un libellé RCP/Notice a été proposé puis validé par le PRAC (The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).

Ce libellé comporte notamment une expression du sur-risque de prématurité sous forme d'un risque absolu de prématurité tel que : « *The observational European Study has suggested a small increased risk for preterm birth (less than 2- fold **corresponding to 6 additional premature births per 100 pregnancies**) following maternal late exposure to duloxetine during pregnancy, with the majority of the premature births in patients treated with duloxetine occurring between 35 and 36 weeks of gestation* ».

L'ANSM a fait part au PRAC de ses réserves concernant l'expression du risque de prématurité sous cette forme. En effet, la mention d'un risque absolu pourrait faciliter l'interprétation du risque, néanmoins cette information, et le calcul qu'elle sous-entend, reste relative au risque de base. Or, le taux de base de la prématurité en Europe est très variable d'un pays européen à l'autre (de 5,4 % en Lituanie à 11 et 12 % en Grèce et à Chypre), et par ce fait, peut rendre cette information erronée selon les pays. D'autant plus que ce risque n'a pas été clairement établi dans

les études. D'autre part, cette information a été retranscrite dans la notice ; se pose alors la question de l'interprétation par les patients de cette information. Il a été demandé l'avis des membres sur la pertinence et l'utilité d'indiquer les risques absolus dans les RCP et la notice.

#### Conclusions du CSP

***L'information sous forme d'augmentation du risque absolu semble être intéressante mais dans le cas précis d'une augmentation du risque de prématurité, au risque variable selon le pays européens, elle est inadaptée. Concernant les malformations congénitales par exemple, au taux de base stable dans la population générale européenne, cette expression du risque semble être plus pertinente. Par ailleurs, les membres du CSP ont souhaité avoir un accès facilité aux taux de base de chaque malformation afin de rendre interprétable l'information indiquée dans les RCP. Une page ou un lien pourra être créée sur l'espace du futur site internet « médicaments et grossesse » de l'ANSM.***

#### Good Pharmacovigilance Practices (GVP)

Suite à la consultation publique sur les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance relatives à la grossesse (P.III) en janvier 2020, l'EMA a reçu plus de 300 pages de commentaires. La compilation et l'analyse des commentaires impose un délai supplémentaire à la finalisation des GVP. L'ANSM tiendra au courant les membres du CSP RGA de l'état d'avancement de ce projet.

En parallèle, la Cellule RGA de l'ANSM s'est engagé au niveau de l'EMA sur le projet de mise à jour des GVP module XVI concernant les Mesures de Réduction du Risque (MRR) et notamment les Plans de Prévention Grossesse. Le principal objectif de cet atelier est d'harmoniser les pratiques sur l'application des MRR selon le niveau de risque de tératogénicité du produit. Ce travail est en cours et l'ANSM tiendra les membres du CSP informés de l'état de son avancement.

#### Génotoxicité

Suite à la question d'un des membres du CSP, a été abordé un point sur la génotoxicité. Ce point pourra être développé lors d'un prochain CSP RGA.

La prise en compte du potentiel génotoxique d'une molécule a été discutée au sein du SWP (Safety Working Party), un groupe de travail au niveau de l'EMA. Celui-ci a émis des recommandations concernant la durée de contraception préconisée face à une molécule génotoxique. Ces recommandations sont disponibles sur le site de l'EMA depuis le 1er Avril 2020 (<https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/safety-working-party/safety-working-party-documents>).