

Direction : Surveillance

Pôle : cellule RGA

Personnes en charge : Céline MOUNIER

### Comité Scientifique Permanent Reproduction, Grossesse et Allaitement

#### Compte rendu de la séance du 04 FEVRIER 2020

#### Ordre du jour de la séance

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	/
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances</b>	
2.1	Mycophénolate : Etude sur l'évolution de l'exposition des femmes enceintes	Pour info
2.2	Valproate : communication	Pour avis
2.3	Point sur les Triptans	Pour info
2.4	AINS :- communication	Pour avis
<b>3.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
3.1	Rubrique internet « Médicaments et grossesse » : discussion du projet de refonte	Pour Info
<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"/>	<input type="checkbox"/>
COMTET Marjorie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
COTTIN Judith	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COULM Bénédicte	Membre	Par tel <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUGAST Pascale	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FEDRIZZI Sophie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRAS-CHAMPEL Valérie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUNDA NDOBA-MUTABESHA Chantal	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LABBE Séphora	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LACROIX Isabelle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE HENAFF Alain	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MARTIN Marine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSARDIER Jérôme	Membre	Après midi <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
NGUYEN Kim An	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERCHAISS Sophie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
TELLEZ Stéphane	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THOMPSON-BOS Marie-Andrée	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Représentants d'association de patients, d'institutions et sociétés savantes</b>			
LEGEAI Camille	ABM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HURAUULT DE LIGNY Bruno	SFNDDT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIEL Vincent	CNOP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GENON Clotilde	RENALOO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
MASSET Dominique	Coordonnateur/Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAVERGNE Fabien	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RIPOCHE Emmanuelle	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VITTAZ Emilie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERBAIN Thomas	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AJIJI Priscilla	Etudiante Thèse	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PEYRON Audrey	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller Médicale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VARET Soizic	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SAINTE MARIE Isabelle	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MATKO Caroline	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
BOUDALI Lotfi	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FRANCO Sara	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE FRANSSU Axelle	ANSM DIRCOM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MARTINEZ David	ANSM DIRCOM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INGOUF Camille	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
STIRNWEISS Jeanne	ANSM DIRCOM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE KERVASOUE Camille	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PRINCE Julie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEGUINES Catherine	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VELLA Philippe	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>EPI-PHARE</b>			
DRAY-SPIRA Rosemary	Directrice adjointe EPI-PHARE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUFOUR Emmanuelle	Epidemiologiste	<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

### Mycophénolate : étude sur l'évolution de l'exposition des femmes enceintes

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

#### Présentation du dossier

##### **1. Introduction**

Les spécialités Cellcept® (AMM en 1996) et Myfortic® (AMM en 2003) sont indiquées pour la prévention des rejets de greffes solides (Intérêt thérapeutique majeur). Le mycophénolate (MPA) est un tératogène majeur : les données non cliniques et cliniques en post-AMM montrent plus de 30% de risque de survenue de malformation.

##### **2. Contexte réglementaire européen :**

Plusieurs modifications et évolutions sont survenues depuis la mise sur le marché : en 2015, l'EMA a décidé la contre-indication du MPA pendant toute la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

En 2016 et 2018, après notamment des échanges avec des associations de patients et des sociétés savantes, les mesures de minimisation du risque chez les femmes en âge de procréer ont été modifiées. Les patientes en âge de procréer doivent désormais fournir annuellement un accord de soin, utiliser une méthode de contraception efficace (avant, pendant, et pendant les six semaines après l'arrêt du traitement) et fournir un test de grossesse négatif pour toute délivrance.

Pour les hommes traités par MPA, il est conseillé au patient ou sa partenaire d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et durant au moins 90 jours après l'arrêt .

##### **3. Présentation des résultats de l'étude « Utilisation du mycophénolate parmi les femmes en âge de procréer et lors de la survenue d'une grossesse en France entre 2010 et 2017. »**

Le travail réalisé par le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE a pour but de quantifier et de caractériser l'utilisation du mycophénolate (MPA) en France entre 2010 et 2017 et selon le contexte pathologique (greffe d'organes ou autres) dans l'ensemble de la population, chez les femmes en âge de procréer et lors de la survenue d'une grossesse.

L'étude a été réalisée à partir des données nationales de remboursement des soins par l'Assurance Maladie chainées aux données d'hospitalisation (données du Système National des Données de Santé, SNDS).

##### **4. Résultats :**

Au total, 94 121 patients ont utilisé du MPA entre 2010 et 2017 ; parmi eux, 17 726 (19%) étaient des femmes en âge de procréer. L'utilisation du MPA était en constante augmentation dans l'ensemble de la population française (+49% entre 2010 et 2017) et parmi les femmes en âge de procréer (+44%), atteignant en 2017 presque 59 000 utilisateurs dont plus de 10 000 femmes en âge de procréer. Deux tiers des utilisateurs (67%) avaient un antécédent de greffe, parmi lesquels 66% avaient eu une greffe de rein et 17% une greffe hépatique. Parmi les patients sans antécédent de greffe identifié, le syndrome néphrotique, le lupus érythémateux et la sclérose en plaques étaient les principaux diagnostics retrouvés (respectivement 19%, 19% et 17%). L'augmentation de l'utilisation du MPA

entre 2010 et 2017 concernait les deux contextes d'utilisation (greffe : +47% ; hors greffe : +53%). Quel que soit le contexte d'utilisation, le traitement par MPA était principalement initié par un médecin salarié d'un établissement de santé public ou privé.

Entre 2010 et 2017, 852 grossesses étaient survenues parmi des femmes ayant utilisé du MPA dans l'année précédant ou pendant la grossesse. Parmi ces 852 grossesses, 410 (48%) concernaient des femmes transplantées et 442 (52%) des femmes sans antécédent de greffe d'organe. Les résultats mettent en évidence une baisse importante de l'utilisation du MPA en amont de la grossesse, quel que soit le contexte d'utilisation. Parmi les femmes transplantées, un relai est mis en place principalement par l'azathioprine (dans plus de 70% des cas). Parmi les femmes sans antécédent de greffe d'organe, le mycophénolate est le plus souvent remplacé par l'azathioprine (dans environ un tiers des cas) ou interrompu (dans environ un tiers des cas).

Un total de 383 grossesses a été identifié comme exposées au MPA sur la période d'étude. Le nombre annuel de grossesses exposées est resté stable autour de 50 par an entre 2010 et 2017. Parmi ces grossesses exposées, 175 (46%) étaient survenues chez des femmes transplantées et 208 (54%) hors contexte de greffe d'organe. La part des grossesses exposées dans un contexte de greffe et hors contexte de greffe est restée stable sur la période. La période d'exposition pendant la grossesse incluait le 1<sup>er</sup> trimestre dans la majorité des cas (55%). Parmi ces 383 grossesses exposées, 169 (44%) ont eu une issue défavorable – il s'agissait le plus souvent (pour 155 de ces 169 grossesses) d'une interruption de grossesse. Parmi les 214 grossesses ayant donné lieu à une naissance vivante, 164 nouveau-nés exposés *in utero* au MPA ont pu être identifiés. Un diagnostic de malformation congénitale à la naissance a été retrouvé pour 19 d'entre eux (12%).

En conclusion, l'utilisation du MPA est en constante augmentation depuis 2010 dans l'ensemble de la population française et parmi les femmes en âge de procréer, dans un contexte de greffe d'organe et en dehors. Lors de la survenue d'une grossesse, un relais par l'azathioprine est souvent mis en place en période pré-conceptionnelle. Toutefois, environ 400 grossesses ont été exposées au MPA en France entre 2010 et 2017, avec des conséquences graves sur le devenir des grossesses et le risque de malformations congénitales chez les enfants. L'utilisation systématique d'une contraception efficace et la planification des grossesses restent primordiales chez les femmes en âge de procréer utilisant du MPA.

## **5. Discussions :**

Les membres du CSP ont souligné les limites suivantes de l'étude :

- Les données d'exposition chez la femme enceinte ont été estimées à partir de données de délivrance. Il est possible dans l'étude que certaines femmes enceintes ayant reçu une délivrance dans le mois précédant le début de la grossesse et n'ayant pas pris le traitement à l'annonce de leur grossesse aient été considérées à tort comme exposées.
- Le nombre de grossesses dans l'étude est probablement sous-estimé car les données du SNDS ne permettent pas d'identifier les accouchements n'ayant pas donné lieu à une hospitalisation, les fausses couches précoces ainsi que certaines interruptions de grossesse (par exemple celles anonymes chez des mineures).
- Pour les greffes très anciennes, il n'est pas possible d'avoir les données chronologiques.

Les membres s'accordent sur l'aspect positif de l'étude qui montre une bonne anticipation des grossesses. En effet, parmi les femmes transplantées, un relai en amont de la grossesse est mis en place principalement par l'azathioprine (dans plus de 70% des cas). Parmi les femmes sans antécédent de greffe d'organe, le mycophénolate est le plus souvent remplacé par l'azathioprine (dans environ un tiers des cas) ou interrompu (dans environ un tiers des cas). Pour les malformations, bien que l'identification ait reposé uniquement sur les informations renseignées pendant le séjour hospitalier de naissance, les chiffres sont cohérents, comparés à ceux d'autres études sur le sujet.

Le CSP remarque d'une part, qu'une analyse sur le type de contraception utilisé par les femmes pourrait être une information utile à connaître mais la base du SNDS ne le permet pas et d'autre part, qu'il serait intéressant d'une façon générale de mesurer l'impact des pictogrammes grossesse mis en place en 2017.

Il est aussi mentionné que le risque chez le partenaire masculin est un risque potentiel et que les recommandations actuelles du RCP déconseillent tout projet de paternité alors que le risque n'est pas démontré à ce jour.

## **Conclusions du CSP**

**Enfin, le groupe a mis l'accent sur :**

- **Le maintien de la vigilance des professionnels de santé envers des femmes en âge de procréer pour que la balance bénéfique/ risque reste positive tout en les accompagnant dans leur désir de grossesse.**
- **La nécessité d'informer les patientes par le biais de l'accord de soin, des consultations de suivi et de l'éducation thérapeutique des patients (quand les structures le permettent). Les logiciels d'aide à la dispensation pourraient représenter une aide sur l'information à transmettre aux patientes concernant le Mycophénolate.**

## Valproate : communication

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

### Présentation du dossier

#### 1. Contexte

En 2013, une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque a été initiée sur l'ensemble des médicaments à base de valproate de sodium chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte. A l'issue de cette réévaluation, l'Agence européenne du médicament (EMA) a confirmé, en décembre 2014, la nécessité de maintenir ces médicaments à disposition de ces patientes en raison de leur caractère indispensable en cas d'intolérance ou d'échec aux autres traitements disponibles, avec un renforcement de l'information des professionnels de santé et des patientes sur ces risques, et en limitant leur prescription initiale aux médecins spécialisés dans la prise en charge de ces pathologies.

En mai 2015, de nouvelles conditions de prescription et de délivrance ont été appliquées chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes.

Depuis mai 2018 dans toute l'Europe, afin d'éviter toute exposition pendant la grossesse à ce médicament tératogène (10,7% de malformations) et foetotoxique (jusqu'à 30 à 40% des troubles neuro-développementaux) :

#### Dans l'indication épilepsie, le valproate est contre-indiqué :

- pendant la grossesse, *sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée* ;
- chez les femmes en âge de procréer, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements **ET** si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont respectées.

#### Dans l'indication épisodes maniaques des troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué (depuis juillet 2017 en France) :

- pendant la grossesse ;
- chez les femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements **ET** si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont respectées.

Le **programme de prévention de la grossesse** recommande au prescripteur d'évaluer le risque de grossesse, individuellement, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir sa compréhension des risques pour l'enfant à naître liés à l'exposition au valproate en cas de grossesse. La patiente doit être informée :

- ◆ **des risques** de malformations congénitales et des troubles neuro-développementaux ;
- ◆ des **options thérapeutiques** ;
- ◆ qu'elle doit réaliser un **test de grossesse** avant le début du traitement et régulièrement pendant le traitement ;
- ◆ qu'une **contraception efficace** doit être mise en place, sans interruption pour toute la durée du traitement ;
- ◆ de la nécessité **d'une réévaluation annuelle du traitement** par un spécialiste ;
- ◆ de la nécessité de **consulter un médecin si elle envisage une grossesse** ;
- ◆ de consulter **en urgence un médecin en cas de grossesse**.

Il existe un matériel éducatif comprenant un guide à destination des professionnels de santé, une brochure d'information destinée aux patientes et une carte patiente auxquels s'ajoutent un formulaire d'accord de soins, la mise en place de mises en garde et d'un pictogramme sur les boîtes et des pictogrammes sur les blisters.

#### Epilepsie



#### Trouble bipolaire



## 2. Présentation des données issues du Système National des Données de Santé (SNDS) concernant l'exposition à l'acide valproïque

Ce suivi a été réalisé à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) pour étudier l'évolution de l'exposition au valproate chez les femmes en âge d'avoir des enfants (15 à 49 ans) entre le 1<sup>er</sup> trimestre 2013 et le 2<sup>e</sup> trimestre 2019 et chez les femmes enceintes dont la grossesse s'est terminée entre 2013 et 2018.

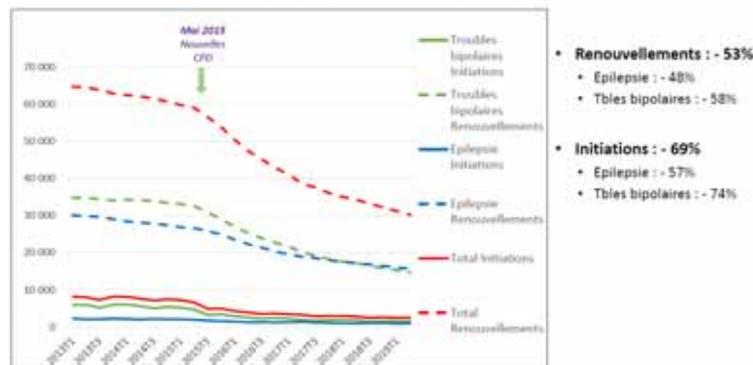
### 2.1 Femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque

Sur la période étudiée, l'exposition au valproate a diminué de 55 % chez les femmes en âge d'avoir des enfants (- 49 % pour les spécialités indiquées dans l'épilepsie et - 60 % pour celles indiquées dans les troubles bipolaires). La diminution de l'exposition s'est accentuée à partir de mai 2015, date de la mise en œuvre des premières mesures visant à limiter cette exposition. Cette diminution a porté à la fois sur les initiations (-69%) et sur les renouvellements de traitement (-53%).

Ainsi, au 2<sup>e</sup> trimestre 2019, 32 736 femmes en âge d'avoir des enfants étaient traitées par valproate, la moitié (16 659) pour une épilepsie et l'autre moitié (16 214) pour des troubles bipolaires. Il s'agissait d'une initiation de traitement pour 2 519 d'entre elles (dont 1 001 traitées pour épilepsie et 1 537 pour troubles bipolaires).

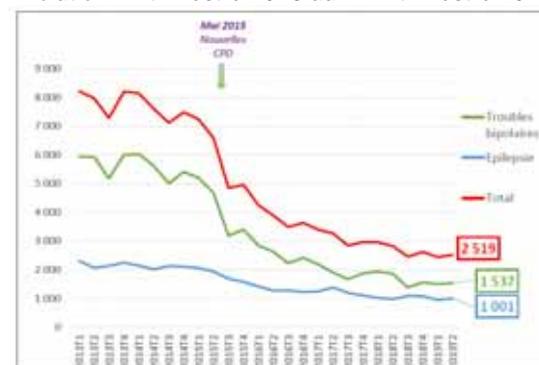
#### Nombre de femmes en âge de procréer (15-49 ans) exposées à l'acide valproïque

Evolution 1<sup>er</sup> trimestre 2013 au 2<sup>ème</sup> trimestre 2019



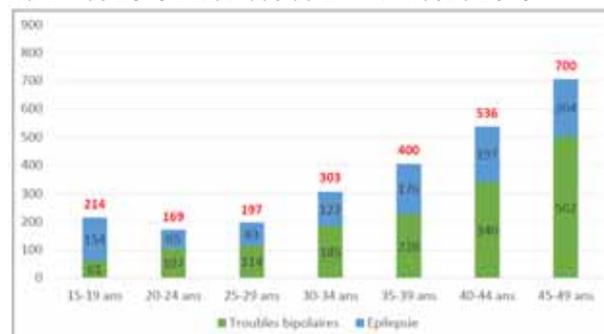
#### Nombre d'initiations parmi les femmes en âge de procréer

Evolution 1<sup>er</sup> trimestre 2013 au 2<sup>ème</sup> trimestre 2019



#### Age à l'initiation du valproate

Parmi les 2519 initiatrices au 2<sup>ème</sup> trimestre 2019



## 2.2 Femmes enceintes exposées à l'acide valproïque

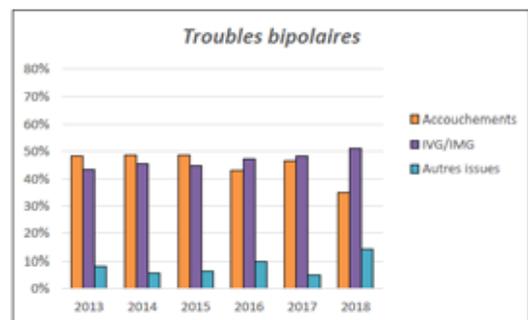
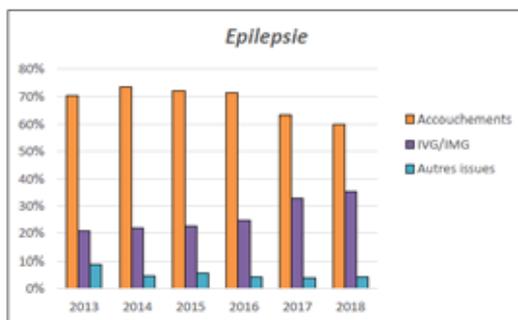
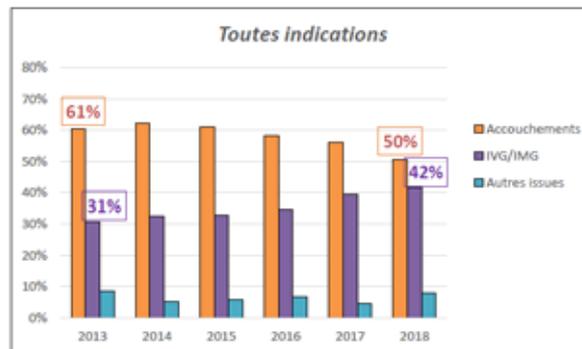
Sur la période étudiée, le nombre de grossesses exposées au valproate a diminué de près de 80 % (- 76 % dans l'épilepsie et - 82 % dans les troubles bipolaires), passant de 1 044 grossesses en 2013 à 224 (dont 138 dans l'épilepsie et 86 dans les troubles bipolaires) en 2018. Une part croissante de ces grossesses exposées a été interrompue (interruptions volontaires ou médicales).

### Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque (toutes issues de grossesse)

Evolution 2013-2018 (selon l'année de fin de grossesse)



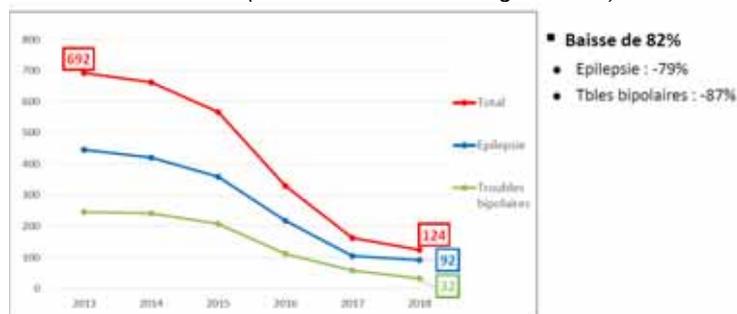
### Issues des grossesses exposées à l'acide valproïque



## 2.3 Naissances d'enfants exposés in utero au valproate

Le nombre d'enfants nés de grossesses exposées au valproate a diminué de 82 % (- 79 % dans l'épilepsie et - 87 % dans les troubles bipolaires). Le nombre estimé d'enfants nés vivants exposés in utero au valproate en France en 2018 est de 124, dont 92 issus de mères épileptiques et 32 de mères atteintes de troubles bipolaires.

Nombre estimé d'enfants vivants nés de grossesses exposées à l'acide valproïque  
*Evolution 2013-2018 (selon l'année de fin de grossesse)*



## 3. Actions à poursuivre

- ◆ Le suivi de l'exposition au valproate parmi les femmes en âge de procréer et pendant la grossesse à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) par EPIPHARE va être poursuivi avec notamment, la caractérisation du contexte de prescription dans les cas de grossesse ayant donné lieu à une naissance en 2018 (N=124).
- ◆ Une nouvelle enquête sur le respect des conditions de prescription et de délivrance (CPD) va être lancée.
- ◆ Des études européennes sont en cours, en particulier :
  - Etude d'évaluation de l'efficacité des mesures de réduction du risque ;
  - Etude pour évaluer la connaissance du programme de prévention des grossesses et les mesures de réduction du risque (professionnels et patientes) ;
  - Etude d'évaluation des risques liés à l'exposition paternelle ;
  - Etude visant à évaluer les risques pour la 3<sup>ème</sup> génération.
- ◆ Concernant le renforcement de l'information :
  - Mise en place de la carte patiente liée aux boîtes de médicaments (intérieur / extérieur) ;
  - Nouvelle communication (Point d'information) :
    - Données du SNDS : exposition des femmes enceintes fortement diminuée mais persistante ;
    - Rappel des risques et des règles d'utilisation.
  - Brochure patiente FALC ;
  - Page dédiée au valproate sur le site internet de l'ANSM ;
  - Q/R code sur les boîtes de médicaments et les notices qui orientera sur la page valproate du site de l'ANSM.

## Conclusions du CSP

Le projet de rédaction de la page dédiée au valproate sur le site internet de l'ANSM a été présenté et discuté en séance. Un projet actualisé sera soumis après la séance du CSP pour recueillir les éventuels derniers commentaires des membres du CSP.

## Point sur les Triptans

Numéro/type/nom du dossier	NA
Laboratoire(s)	NA
Direction produit concernée	Direction Produit NEURHO
Expert(s)	Isabelle Lacroix Réseau REGARDS

### Présentation du dossier

#### 1. Contexte

L'ANSM a été destinataire de cas marquants suite à une exposition au cours de la grossesse à un triptan, ayant entraîné des retards de croissance in utero (RCIU) et morts fœtales in utero (MFIU), pour certains, après des prises chroniques à doses élevées de triptans.

Le réseau REGARDS et l'ANSM se sont interrogés sur les effets de ces médicaments sur la perfusion placentaire, compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques vasoconstrictrices et donc sur le risque potentiel de RCIU ou de MFIU. Le réseau REGARDS a donc effectué une étude sur les données issues de la cohorte EFEMERIS. Les résultats préliminaires ont été présentés en CSP RGA du 1<sup>er</sup> octobre<sup>1</sup> et nécessitaient d'être approfondis, en particulier en prenant en compte certains facteurs confondants. Les résultats finaux sont présentés en séance.

#### 2. Résultats principaux complémentaires sur les données EFEMERIS :

Les analyses complémentaires ont montré une augmentation, à la limite de la significativité, du risque d'interruption de grossesse chez les femmes exposées aux triptans et non aux AINS (OR=1,5 [1,0-2,1]). Les analyses ont mis en évidence une augmentation du risque d'interruption de grossesse chez les femmes non exposées aux triptans mais exposées aux AINS (OR=3,7 [3,4 – 3,9]) et une augmentation du risque d'interruption de grossesse chez les femmes exposées à la fois aux triptans et aux AINS (OR=4,6 [3,4 – 6,3]).

#### 3. Données de la littérature :

Chez l'homme, 6 études comparatives (5 études de cohorte et 1 cas-témoins) incluant un total de 4 208 femmes enceintes exposées aux triptans, ont été incluses dans une méta-analyse<sup>1</sup> qui rapporte un risque augmenté de fausse couche spontanée chez les femmes exposées par rapport à la population générale (2 études incluses avec 178 femmes exposées vs 50 865 témoins) avec un OR = 3,54 (95% CI 2,24-5,59) mais comparable au taux de FCS observé chez les femmes migraineuses non traitées (2 études incluses, 172 exposées vs 188 migraineuses non exposées)(OR = 1,27 (95% CI 0,58-2,79)). Ces résultats concernent des effectifs peu élevés. Les auteurs ne retrouvent pas de risque augmenté de prématurité lors d'exposition aux triptans pendant la grossesse. Une étude allemande plus récente de Spielmann et al incluant 432 femmes exposées aux triptans ne retrouvent pas d'augmentation du risque de fausse couche, de prématurité et de pré-éclampsie chez les femmes exposées aux triptans pendant leur grossesse versus des femmes migraineuses non exposées ou des non migraineuses.

#### 4. Discussion :

Cette étude comporte certaines limites :

- absence de données sur certains facteurs de risque de mort fœtale comme la consommation de tabac, l'obésité, des pathologies maternelles telles que l'hypertension artérielle ou le diabète (les prescriptions de médicaments antihypertenseurs ou antidiabétiques ont été utilisées comme proxys de ces pathologies maternelles) ;
- étude réalisée à partir d'une base de données de prescription de médicaments ne permettant pas de savoir si le médicament a été effectivement consommé, et si c'est le cas, à quel moment il a été pris ;
- EFEMERIS n'inclut pas de façon exhaustive les interruptions de grossesse survenant très précocement au cours de la grossesse.

### Conclusions du CSP

**Cette étude ne permet pas de confirmer un lien de causalité entre la prise de triptans pendant la grossesse et la survenue de RCIU ou MFIU. Elle montre une association significative entre triptans et MFIU qui doit conduire à la réalisation d'études supplémentaires, de méthodologie différente, pour confirmer ou non la relation. En attendant, les membres du CSP recommandent une utilisation prudente des triptans pendant la grossesse.**

**L'étude a surtout mis en évidence une utilisation importante des AINS qui peuvent avoir joué un rôle dans la survenue des événements. L'analyse des cas de pharmacovigilance a également mis en évidence une utilisation des triptans à des posologies supérieures aux recommandations du RCP.**

<sup>1</sup> [https://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm\\_site/storage/original/application/11c8b6b41b9bd942c36e9dcf7aa4d80d.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/11c8b6b41b9bd942c36e9dcf7aa4d80d.pdf)

## AINS : Communication

---

Numéro/type/nom du dossier	N/A
Laboratoire(s)	N/A
Direction produit concernée	Direction Produit NEURHO

### Présentation du dossier

Un projet de point d'information sur l'utilisation des AINS en fin de grossesse (contre-indication à partir du 6<sup>ème</sup> mois) et un document de questions/ réponses à destination des patients et professionnels de santé ont été présentés en séance afin de recueillir les commentaires des membres. La communication est prévue pour le mois de mars.

### Conclusions du CSP

**Des commentaires des experts ont été implémentés dans le questions/réponses.**

## Rubrique internet « Médicaments et grossesse » : discussion du projet de refonte

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

### Présentation du dossier

Dans le cadre du projet ouverture de l'ANSM, la Direction de la communication a présenté le projet de refonte du site internet de l'ANSM. Les enjeux de cette refonte sont de :

- Renforcer l'engagement d'ouverture, de transparence et de proximité avec les publics (représentants d'associations de patients et de professionnels de santé, grand public, journalistes, KOL<sup>2</sup>).
- Répondre aux enjeux d'accessibilité en mettant à disposition des informations compréhensibles pour l'ensemble des internautes quel que soit leur niveau d'expertise.
- Assurer une meilleure compréhension des missions et des décisions de l'Agence.
- Faire du site [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr) le site de référence où trouver l'information officielle sur la qualité et la sécurité des médicaments et des produits de santé.
- Répondre aux nouveaux modes de consommation de l'information par les internautes : contenus interactifs, applications, vidéos, infographies.

Cela implique de repenser le site qui est actuellement un site documentaire vers un site d'information en :

- Repensant la manière dont les informations sont organisées ;
- Facilitant la recherche des informations pour les internautes (ergonomie, moteur de recherche prédictif, etc.) ;
- Effectuant un meilleur référencement du site (privilégier les pages html vs les pdf, meilleure indexation des contenus, rédaction des contenus plus efficace, etc.) ;
- Répondant aux attentes des internautes en matière d'information (mettre en avant les informations de sécurité, les contenus les plus vus/utiles) ;
- Editant une nouvelle charte éditoriale pour des contenus plus directs et plus faciles à comprendre ;
- Développant des services en ligne pour faciliter et simplifier les échanges avec les internautes ;
- Mettant à disposition des internautes des outils leur permettant d'avoir accès à des informations personnalisées (veille personnalisée, indexation par domaine médical, etc.).

Un espace « médicaments et grossesse » disposant d'une URL spécifique sera créé.

Les membres du CSP RGA seront sollicités pour participer à la rédaction du contenu de l'espace « Médicaments et grossesse ».

La mise en ligne du nouveau site est prévue fin juin 2020.

### Conclusions du CSP

#### Pour information des membres

---

<sup>2</sup> Key Opinion Leader