

Numero unique de document : GT252015053  
Date document : 10/12/2015  
Direction de la Surveillance  
Pôle : Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Personne responsable de l'instance : Dr P. Maison

## Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement

### GT25201505

Séance du 10 Décembre 2015 de 9h30 à 13h00

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
<b>MEMBRES DE L'INSTANCE</b>				
Delphine BEGHIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marianne BENOIT-TRUONG CANH	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Nathalie BERNARD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sylvain BOUQUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Patrick CARLIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bérénice DORAY	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie GAUTIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie GIL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Isabelle LACROIX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-Pierre MENARD	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Michel TOURNAIRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Paul VERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)</b>				
Patrick MAISON	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Corinne FECHANT	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Florence CARDONA	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Arnaud BATZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Rym YOUNDARENE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marion LASSALLE	Interne – Direction de la Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Thibault DE-WITASSE-THEZY	Interne – Direction de la Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Céline LE-GALLUDEC	Interne – Direction de la Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)</b>				
Nadra OUNNOUGHENE	Evaluateur DP6	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laurent Aoustin	Evaluateur DP6	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

## Programme de séance

	Sujets abordés	Action		
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>			
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Adoption		
1.2	Adoption du CR du Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement < N° 25201503> <N° 25201504>	Adoption		
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>			
	Don de sang et liste des médicaments tératogènes	Discussion		
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>			
3.1	Rétinoïdes (voie topique)	Discussion		
3.2	Antidépresseurs ISRS (paroxétine, fluoxétine, sertraline, citalopram, escitalopram, fluvoxamine)	Information		
3.3	Methotrexate	Information		
3.4	Valproate	Information		
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>			
4.1	Mycophénolate	Information		
<b>5.</b>	<b>Tour de table</b>			

## Déroulement de la séance

### 1.1 Adoption de l'ordre du jour

Adoption de l'ordre du jour

### 1.2 Adoption du compte rendu du Groupe de Travail (GT) Reproduction, Grossesse et Allaitement <N° 25201503> et <25201504>

## 2. Dossier Thématique – Substances:

### 2.1 Liste des médicaments tératogènes

Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

### Présentation de la problématique

Suite à la saisine de la DGS sur la modification de l'arrêté du 12 janvier 2009 fixant les critères de sélection des donneurs de sang, l'ANSM a été sollicitée pour mettre à jour la liste, établie par l'Etablissement Français du Sang, des médicaments tératogènes dont l'utilisation chez un candidat au don de sang entraîne un ajournement.

Une liste de molécules potentiellement tératogènes a donc été établie et soumise aux experts du Groupe de Travail Reproduction Grossesse Allaitement afin de solliciter leur avis sur :

- la méthodologie employée pour identifier les molécules,
- la pertinence du caractère tératogène des molécules listées,
- l'approche à avoir pour les molécules cytotoxiques,
- la méthode de calcul de la période d'exclusion du don.

### Présentation par la Direction BIOVAC

Les représentants de la Direction Produit BIOVAC ont présenté l'activité transfusionnelle en France pour 2014 (rapport d'hémovigilance disponible sur le site internet de l'agence).

Il existe 2 types de don : les dons de sang total (90 % des Produits Sanguins Labiles) et les produits issus d'aphérèse. Les Produits Sanguins Labiles (PSL) sont issus de plus de 2 800 000 dons prélevés chez plus de 1 600 000 donneurs. Les donneurs sont également répartis entre hommes et femmes. Ces PSL ont été transfusés à plus de 500 000 patients (51 % de femmes) dont la majorité est âgée de plus de 65 ans.

### Présentation de la méthodologie d'élaboration de la liste soumise à l'avis des experts.

Le choix a été fait de lister tous les médicaments susceptibles d'exclure du don de sang uniquement sur leur caractère tératogène sans prendre en compte les exclusions dues à la pathologie.

### Sources de données utilisées pour identifier les médicaments tératogènes

- Drugs during pregnancy and Lactation (Schaefer- 2nd edition)
- Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque (Jonville-Bera-Vial)
- Drugs in pregnancy and Lactation (Briggs- 10th edition)
- Les Résumés des Caractéristiques du Produits
- Les listes publiées de médicaments tératogènes émanant d'agences de santé étrangères

Les molécules dont l'AMM n'est pas valide en France, les médicaments sous ATU et les molécules disponibles uniquement sous forme topique n'ont pas été prises en compte.

Les anticancéreux sont décrits comme mutagènes et tératogènes chez l'animal. Au regard de leur mécanisme d'action, un risque potentiel pour le fœtus ne peut être écarté. Aucune sélection n'a donc été faite parmi ces molécules.

### Période d'exclusion :

Pour chaque molécule, une période d'exclusion du don égale à 5 demi-vies, arrondi au jour supérieur, a été calculée, sur la base de la demi-vie indiquée dans les RCP.

### Discussions du groupe de travail

- La liste doit être établie en fonction du caractère tératogène du médicament concerné sans prendre en compte les indications afin de couvrir les potentielles utilisations hors AMM. Bien que la liste proposée soit plus conséquente que celle actuellement utilisée par l'EFS, le nombre de donneurs ne devrait pas être impacté. En effet, de nombreuses molécules de cette liste sont utilisées dans des indications qui excluent *de facto* du don de sang.

La limitation à des molécules très tératogènes pour lesquelles une seule prise peut présenter des risques a été

discutée. La question du risque réel de malformation suite à une seule exposition a été soulevée. Des cas de malformations suite à une prise unique d'une molécule tératogène ont été décrits. Cette question ne peut ainsi être complètement résolue car il n'existe pas de relation effet-dose connue pour tous les médicaments.

- Dans une publication de 2009 de Becker, portant sur les donneurs de sang traités, les tératogènes retenus sont les rétinoïdes, le thalidomide, le lénalinomide, le dutastéride, le finastéride et les anticancéreux qui pour la plupart sont des molécules génotoxiques
- Il a été rappelé que pour certains médicaments, le métabolite est tératogène et que c'est donc la demi-vie du métabolite qui doit être prise en compte pour le calcul de la période d'exclusion.
- Les dons de sang peuvent être utilisés dans le cadre d'exsanguino-transfusion exposant de façon plus importante le fœtus aux substances pouvant être présentes dans le sang transfusé. Cette pratique se fait surtout au cours du 3ème trimestre, période à laquelle le risque foetotoxique est le plus important.
- Pour les IEC et ARA II, les experts s'accordent à dire qu'une exposition unique présente un risque très faible d'anomalies chez le fœtus. Pour les AINS, des cas de fermeture du canal artériel in utero ont été décrits suite à une seule exposition. Dans le cadre de la thérapeutique de la persistance du canal artériel, la posologie est de 0.2 mg/kg (indométacine) ou 10 mg/kg (ibuprofène - 1<sup>ère</sup> injection).

### **En conclusion**

Les experts proposent pour finaliser la liste des médicaments tératogènes proposée, l'inclusion :

- De tous les médicaments tératogènes avérés, c'est-à-dire avec un risque décrit en clinique dans la littérature ou dans les RCP,
- Des médicaments pour lesquels il y a quelques cas de malformations rapportés et qui sont contre-indiqués au cours de la grossesse,
- Des médicaments pour lesquels il n'y a pas de données cliniques mais dont la famille pharmaco-chimique comporte des médicaments tératogènes avérés,
- De tous les anticancéreux cytotoxiques.

Les ARAII et IEC ne sont pas retenus dans cette liste car le risque de foetotoxicité de ces molécules est faible pour des expositions très ponctuelles. Une réflexion plus approfondie est nécessaire pour les AINS.

### 3. Dossiers Produits – Substances (Européen) :

#### 3.1 Rétinoïdes (voie topique)

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	Société d'Etudes et de Recherches Pharmaceutiques, Bailleul, Galderma, Meda Pharma, Pierre Fabre Dermatologie, Sanofi, Stiefel, Teva
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

#### Présentation de la problématique

Le CRPV de Dijon a mis en lumière une hétérogénéité des informations des rubriques 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » des RCP des différentes spécialités de rétinoïdes à usage topique. Les rétinoïdes sont des molécules présentant un fort pouvoir tératogènes lorsqu'elles sont administrées par voie orale. Les questions d'une contre-indication au cours de la grossesse et d'une précision sur la période à risque ont été posées afin d'aboutir à une harmonisation de l'information de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement ».

Cette problématique avait été exposée au cours du GT Reproduction, grossesse et allaitement du 13 octobre 2015. Il avait été décidé de solliciter l'avis du GT Dermatologie afin de préciser la place des rétinoïdes topiques dans la stratégie thérapeutique de l'acné. Une présentation de la problématique et des propositions de recommandations ont été soumises à l'avis du GT Dermatologie le 15 octobre 2015.

Suite à cette discussion, une nouvelle proposition de recommandation a ensuite été soumise aux experts du GT Reproduction, grossesse et allaitement.

#### Avis du Groupe de Travail (GT)

<b>Question posée</b>	Etes-vous d'accord avec une contre-indication Grossesse dans la rubrique 4.3 du RCP des spécialités contenant des rétinoïdes, destinées à l'usage topique ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		5
Nombre d'avis favorables		3
Nombre d'avis défavorables		2
Nombre d'abstention		0
<b>Question posée</b>	Etes-vous d'accord avec une contre-indication chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception efficace dans la rubrique 4.3 du RCP des spécialités contenant des rétinoïdes, destinées à l'usage topique ?	
Nombre de votants sur nombre global		5
Nombre d'avis favorables		1
Nombre d'avis défavorables		4
Nombre d'abstention		0
<b>Question posée</b>	Etes-vous d'accord avec la proposition de libellé pour la sous rubrique <i>Allaitement</i> déconseillant le médicament au cours de l'allaitement ?	
Nombre de votants sur nombre global		5
Nombre d'avis favorables		5
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0

#### Conclusions

Les discussions ont permis d'aboutir à un libellé commun pour les spécialités contenant un rétinoïde, destinées à l'usage topique. Ce libellé sera transmis à la Direction Produit en charge de ces spécialités qui se rapprochera des firmes titulaires des AMM afin de les informer de la nécessité de la mise à jour de leur RCP.

### 3. Dossiers Produits – Substances (Européen) :

#### 3.2 Antidépresseurs ISRS (paroxétine, fluoxétine, sertraline, citalopram, escitalopram, fluvoxamine)

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	Lilly, GSK, Pfizer, Lundbeck, Abbott, Actavis, Alter, Almus, Arrow, Bluefish, Biogaran, Cristers, EG, Evolugen, Gerda, Intas pharmaceuticals, Isomed, Mbr, Mylan, PHR lab, Qulimed, Ranbaxy, Ratiopharm, Sandoz, Teva, Zentiva, Zydus
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

#### Présentation de la problématique

Lors du précédent groupe de travail, les membres du groupe ont été informés de l'initiation au PRAC, suite à une action de la France, d'un signal européen sur le risque de malformation et le risque de troubles du spectre de l'autisme chez les enfants exposés in-utero à un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Ces signaux ont été discutés lors du PRAC de Novembre 2015 et les recommandations du PRAC ont été communiquées aux membres du groupe de travail.

Concernant le signal sur le risque malformatif (autre que cardiovasculaire), le PRAC a considéré que les publications récentes, par leurs limites, ne justifiaient pas d'analyse complémentaire à ce stade. Cependant, le PRAC a recommandé que les titulaires d'AMM des spécialités contenant un ISRS continuent de suivre ce risque dans le cadre de la pharmacovigilance dite de routine.

Concernant le signal sur le risque d'autisme, le PRAC a considéré que malgré les limites identifiées des études présentes dans la méta-analyse de Man<sup>1</sup>, le signal nécessite une revue plus approfondie des données. Le PRAC a recommandé d'élargir la revue des données disponibles aux troubles neuro-développementaux, incluant l'autisme, chez les enfants exposés in-utero à un antidépresseur ISRS ou à un antidépresseur IRSNA (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline).

La France sera en charge de l'évaluation des données concernant la fluoxétine et de la compilation des données de toutes les molécules évaluées par d'autres Etats Membres de l'Union Européenne (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, sertraline, duloxétine, venlafaxine, mirtazapine).

L'évaluation des données par la France, concernant la fluoxétine sera discutée lors d'un groupe de travail ultérieur.

<sup>1</sup> Man K.C. et al. Exposure to SSRI during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 49 (2015) 82–89

### **3. Dossiers Produits – Substances (Européen) :**

#### **3.3 Methotrexate**

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	NORDIC PHARMA, BIODIM, SANOFI AVENTIS, MYLAN SAS, PHARMAKI GENERICS, SANDOZ, TEVA SANTE, MEDAC, PFIZER HOLDING France
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

#### **Présentation de la problématique**

Lors du GT de Décembre 2014 (GT25201402), il avait été conclu que les recommandations du groupe seraient transmises au niveau européen. Le groupe a été informé qu'un signal concernant le risque malformatif cardiaque du méthotrexate a été confirmé lors du PRAC de Novembre 2015. Le PRAC a alors recommandé qu'une revue des données disponibles sur les grossesses exposées au méthotrexate soit réalisée, afin de permettre une mise à jour des mentions et des recommandations présentes dans les RCP des spécialités contenant du méthotrexate. Le groupe a été informé que l'ANSM avait déjà envoyé à l'ensemble des Etats Membres, les conclusions du groupe de Décembre 2014 et que les arguments du groupe seraient portés par l'ANSM au niveau européen dans le cadre de ce signal, pour lequel la Danemark est le pays en charge de l'évaluation.

### **3. Dossiers Produits – Substances (Européen) :**

#### **3.4 Valproate**

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	AGUETTANT, ALTER, ARROW GENERIQUES, BIOGARAN, EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS, MYLAN SAS, RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES, RATIOPHARM, SANDOZ, SANOFI AVENTIS France, TEVA SANTE
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

#### **Présentation de la problématique**

Retour d'informations sur les mesures de réduction du risque concernant le valproate. Un rappel sur les principales conclusions de l'arbitrage européen et les mesures de réduction du risque adoptées au niveau européen est effectué. Un retour sur les mesures additionnelles décidées au niveau national est également réalisé :

- nouvelles conditions de prescription et de délivrance ;
- mesures de communication ;
- enquête téléphonique conduite auprès de 202 officines. Celle-ci indique que 94% des patientes n'avaient toujours pas signé d'accord de soins. Si 77% des pharmaciens interrogés connaissaient les nouvelles conditions de prescriptions et de délivrance, 62% des patientes étaient toujours peu ou pas informées fin octobre. En outre 55% des patientes n'avaient pas d'ordonnance d'un spécialiste et les trois quarts d'entre elles ne savaient pas qu'elles devaient en consulter un ;
- enquête nationale de prescription ;
- études pharmaco-épidémiologiques envisagées sur ce sujet
- renforcement de l'information en signalant le risque sur le conditionnement extérieur des spécialités à base de valproate de sodium
- recommandations relatives aux alternatives thérapeutiques pour le traitement de l'épilepsie chez les femmes en âge de procréer a été effectué par la HAS.

#### 4. Dossiers Produits – Substances (Européen) :

##### 4.1 Mycophénolate

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	Roche et Novartis Génériques : Accord, Actavis, Arrow, Biogaran, EG, Mylan, Ranbaxy, Ratiopharm, Sandoz, Teva, Zentiva, Zydus
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

#### Présentation de la problématique

Les membres du GT ont été informés des conclusions européennes<sup>2</sup> et des mesures de minimisation du risque mises en place pour prévenir le risque tératogène du mycophénolate.

Les contre-indications du mycophénolate ont été élargies, les mises en garde et précautions d'emploi ont été renforcées et la rubrique grossesse détaillée. La notice a été modifiée en conséquence.

Des brochures d'information reprenant les mesures de minimisation du risque devraient être mises à disposition au cours du premier trimestre 2016 pour les professionnels de santé concernés et les patients traités par mycophénolate.

Une lettre informant de ces nouvelles mesures a également été envoyée aux professionnels de santé fin novembre 2015, accompagnée d'un point d'information sur le site de l'Ansm et d'un article dans le bulletin des vigilances de l'Ansm de janvier 2016.

Le groupe a mentionné que la recommandation de contraception chez l'homme était discutable, en l'absence de donnée quantitative sur la quantité de mycophénolate dans le sperme.

<sup>2</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2015/10/WC500195985.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/10/WC500195985.pdf)