

Numéro unique de document : GT192017013
Date document : 02/06/2017
Direction de la Surveillance
Pôle : Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Personne responsable de l'instance : Dr P. Maison

Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement

GT19201701

Séance du 21 Mars de 09h00 à 11h en salle A015

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, secrétaire, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
MEMBRES DE L'INSTANCE				
Marianne BENOIT TRUONG CANH	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nathalie BERNARD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sylvain BOUQUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Bérénice DORAY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Elisabeth ELEFANT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie GAUTIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie GIL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne-Pierre JONVILLE BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Isabelle LACROIX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Guy MAZUÉ	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marc NAETT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie-André THOMPSON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Paul VERT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)				
Patrick MAISON	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Céline MOUNIER	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cyndie PICOT	Evaluateur - Secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)				
Catherine DEGUINES	Chef de produit	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Augusto FERNANDEZ	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Programme de séance

	Sujets abordés	Action : mentionner pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Adoption
1.2	Adoption des Comptes rendus des Groupes de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement N° 19201603 et N° 19201604	Adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Antiépileptiques (libellé général)	Adoption
3.	Dossiers Produits – Substances (National et Européen)	
3.1	Phénytoïne/Fosphénytoïne	Adoption
4.	Dossiers Produits – Substances (Européen)	
5.	Tour de table	

AMM	Autorisation de mise sur le marché
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
EURAP	International Registry of antiepileptic Drugs and Pregnancy
GT	Groupe de travail
RCP	Résumé des caractéristiques du produit

1. Introduction

1.1 Adoption de l'ordre du jour

1.2 Adoption du compte rendu du Groupe de Travail (GT) Reproduction, Grossesse et Allaitement N° 19201603 et N° 19201604

Le compte rendu du GT n°19201603 est adopté, avec la précision sur le type de malformations rapportées dans une étude, à savoir « en particulier de malformations du système nerveux central ».

Le compte rendu du GT n°19201604 est adopté sous réserve des modifications de forme précisées en séance.

1.3 Liens d'intérêt

Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié.

2. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

2.1 Antiépileptiques (libellé général)

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	

Présentation de la problématique

Un libellé « chapeau » sur le « Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général » à mentionner dans la rubrique 4.6 « Fertilité, Grossesse et Allaitement » du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des antiépileptiques a été validé lors du GTRGA 25201501 du 24 mars 2015. Il est proposé de faire un point sur les données publiées depuis et d'apporter des modifications sur ce libellé « chapeau », le cas échéant.

Avis du groupe de travail (GT)

Les membres du GT sont favorables aux propositions de modifications suivantes :

- ajout d'une mention sur l'information des patientes traitées de la nécessité d'anticiper un projet de grossesse, et cela avant le début du traitement,
- maintien du libellé concernant le risque malformatif lié à la polythérapie, à savoir que celui-ci dépend des substances co-administrées, à condition de ne pas préconiser l'utilisation d'une monothérapie pour les spécialités antiépileptiques indiquées en association.

Questions posées

Avis relatif aux questions posées

1- La proposition de rédaction du libellé « chapeau » apparaît elle acceptable

Avis majoritaires	Oui à l'unanimité (8 présents votants)
Avis minoritaires	

3. Dossiers Produits – Substances (National et Européen)

3.1 Phénytoïne/Fosphénytoïne

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/> DI-HYDAN® - DILANTIN®, PRODILANTIN®
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	EFISCIENCE, KEOCYT, PFIZER PFIZER HOLDING France

Présentation de la problématique

1) Risque malformatif

Données animales

La phénytoïne est tératogène chez le rat et la souris : les malformations les plus fréquentes sont cranio-faciales, avec en particulier fente palatine et retard de croissance pré et postnatal. Un profil toxicologique équivalent a été montré pour la fosphénytoïne (pro-drogue de la phénytoïne).

Données cliniques - Fréquence globale de malformation

Les données disponibles concernant le risque malformatif de la phénytoïne portent sur des effectifs relativement faibles au regard de l'ancienneté de la molécule et par rapport à d'autres antiépileptiques.

Les études de plus grande ampleur en termes de nombre de grossesses exposées à savoir les 4 études prospectives, [Kaneko et al., 1999](#) (n = 132), [Kaaja et al., 2003](#) (n = 124), [Tomson et al., 2011](#) (n = 103) et [Hernandez-Diaz et al., 2012](#) (n = 416) et l'étude réalisée par croisement de registres suédois ([Kallen et al., 2013](#) ; n = 140) rapportent des taux de malformation majeure après exposition *in utero* à la phénytoïne entre 2,4 % et 9,1 %. Cette variabilité pouvant être liée aux différences méthodologiques entre les études, aux doses administrées, etc. D'après les méta-analyses conduites par [Weston et al., 2016](#), les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne ont un taux de malformations moyen de 6,26 % (4,37 % – 8,47 % ; n = 1279 ; 25 études). La fréquence globale des malformations dans la population générale étant de 2-3 %, l'exposition *in utero* à la phénytoïne entraîne, suivant les études, une fréquence globale des malformations soit similaire à la population générale, soit 2 à 3 fois supérieure à celle-ci.

Dans ces mêmes études, une augmentation non statistiquement significative de malformation après exposition *in utero* à la phénytoïne est rapportée par comparaison à des groupes contrôles de femmes épileptiques non traitées (OR = 3,2 (p > 0,05) dans [Kaneko et al., 1999](#) ; ORa = 1,7 (0,6 – 4,6) en considérant les mono- et polythérapies dans [Kaaja et al., 2003](#)). De la même manière, par comparaison à des groupes contrôles constitués de femmes non épileptiques non traitées ou la population générale, [Hernandez-Diaz et al., 2012](#) et [Kallen et al., 2013](#) rapportent une augmentation non statistiquement significative de malformation après exposition *in utero* à la phénytoïne (RR = 2,6 (0,9 – 7,4) et ORa = 1,84 (0,95 - 3,21)). Une augmentation non statistiquement significative de la fréquence globale de malformations chez les enfants nés de mères traitées par phénytoïne est également observée par rapport aux enfants nés de mères traitées par lamotrigine (RR = 1,5 (0,7 – 2,9) ([Hernandez-Diaz et al., 2012](#)) ou 2,0 (0,8 – 4,9) ([Tomson et al., 2011](#)), non calculé par les auteurs). Ainsi, ces études vont toutes dans le sens d'une augmentation de la fréquence globale de malformation, certes non statistiquement significative mais qui est probablement liée un manque de puissance, ce que semble montrer la méta-analyse de [Weston et al., 2016](#), qui confirme un risque malformatif de phénytoïne en monothérapie. En effet, en conduisant des méta-analyses [Weston et al., 2016](#) rapportent que les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne ont un taux de malformations moyen de 6,26 % (95% CI : 4,37 % – 8,47 %) (n = 1279), statistiquement supérieur à celui des enfants non exposés nés de mères sans épilepsie (RR = 2,38 (1,12 - 5,03)), des enfants nés de femmes épileptiques non traitées (RR = 2,40 (1,42 - 4,08)), des enfants nés de femmes épileptiques traitées par lamotrigine (RR = 1,89 (1,19 - 2,94)) ou lévétiracétam (RR = 2,04 (1,09 - 3,85)). A *contrario*, par rapport aux enfants nés de mères traitées par valproate le risque apparaît deux fois moins important (RR = 2,00 (1,48 - 2,71)).

Ainsi, les données actuellement disponibles vont dans le sens d'une augmentation de la fréquence globale de malformations liée à une exposition *in utero* à la phénytoïne, de l'ordre de 2 à 3 fois supérieure à la fréquence observée en population générale. Si après ré-évaluation un traitement s'avère nécessaire, ce risque est à considérer dans le choix du traitement et doit être pris en compte en cas d'exposition au cours de la grossesse.

Données cliniques - Types de malformations

En l'état actuel des connaissances, l'exposition *in utero* à la phénytoïne entraîne un risque accru de malformations cardiaques, de fentes labiales et/ou palatines et d'hypospadias. D'autres types de malformations, notamment craniofaciales (hypertélorisme, dysmorphie faciale, ...), microcéphalie et des doigts (hypoplasie, absence de phalange distale, ...) ont également été rapportés ([Kelly et al., 1984](#) ; ; [Gaily 1990](#) ; [D'Souza et al., 1990](#) ; [Gladstone et al., 1992](#) ; [Nulman et al., 1997](#) ; [Gaily et al., 1988](#) ; [Holmes et al., 2001](#) ; [Dean et al., 2002](#) ; [Morrow et al., 2006](#) ; [Puho et al., 2007](#) ; [Hernandez-Diaz et al., 2012](#)).

Données cliniques - Relation dose-effet

A ce jour, une relation dose-effet a été évoquée dans une étude, mais n'est pas retrouvée dans les autres études s'étant intéressées à la relation entre la dose de phénytoïne et le risque malformatif. Néanmoins, au vu des faibles effectifs dans ces études, des études complémentaires sont nécessaires pour conclure quant à la dose dépendance.

2) Risque neuro-développemental

De manière générale, il apparaît que les études disponibles concernant les troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne portent sur de faibles effectifs.

Enfants d'âge préscolaire

S'agissant des quotients de développement, parmi les études disponibles, 3 ne mettent pas en évidence de différence significative de QD chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (n respectivement égal à 40 ; 21 ; et 29) par rapport aux enfants nés de mères traitées par phénobarbital ou non traitées (Shapiro *et al.*, 1976) ou par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques non traitées ou traitées par carbamazépine (Wide *et al.*, 2000) ou par rapport aux enfants nés de mères épileptiques non traitées (Thomas *et al.*, 2008). Les résultats de ces études sont à considérer avec précaution étant donné leurs limites, notamment le nombre limité de grossesses exposées et l'absence de prise en compte des paramètres maternels (en particulier pour les études de Wide *et al.*, 2000 et Thomas *et al.*, 2008 ; l'étude de Shapiro *et al.*, 1976 ajustant sur le statut socio-économique). Parmi les données disponibles, 2 études tiennent compte de paramètres maternels pertinents (tels que le statut socio-économique, le QI, l'âge maternel, la parité et la gravidité, etc.) (Scolnick *et al.*, 1994 et Meador *et al.*, 2009). Scolnick *et al.*, 1994 rapportent un QD/QI global inférieur, des scores inférieurs aux tests verbaux ainsi qu'une fréquence accrue de retard (QD/QI < 84) chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (n = 34) par rapport à un groupe d'enfants nés de mères non épileptiques. Meador *et al.*, 2009 n'observe pas de différence de QD global chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (n = 48) par rapport à ceux exposés à la lamotrigine ou la carbamazépine ; tandis que le QD est significativement plus élevé chez ces enfants que chez ceux exposés *in utero* au valproate (99 *versus* 92 ; p = 0,04). A noter que l'étude de Bromley *et al.*, 2010, ajustant sur les facteurs de risque pertinents, rapporte une diminution statistiquement significative de QD (p = 0,033), et un excès de risque de retard chez les enfants d'âge pré-scolaire (QD < 84 ; p = 0,007) dans le groupe « autre monothérapie » (n = 13 dont 7 enfants exposés *in utero* à la phénytoïne) par rapport au groupe contrôle non épileptique, mais sans précision individuelle sur les antiépileptiques concernés. En comparant entre les antiépileptiques, la méta-analyse de Bromley *et al.*, 2014 rapporte que chez les jeunes enfants, il n'y avait pas de différence significative entre le QD des enfants exposés à la carbamazépine (n = 172) et celui des enfants exposés à la phénytoïne (n = 87) (DM 3,02, IC à 95 % de -2,41 à 8,46, P = 0,28). Le QD des enfants exposés à la phénytoïne (n = 80) était plus élevé que chez ceux exposés au valproate (n = 108) (DM 7,04, IC à 95 % de 0,44 à 13,65, P = 0,04).

Enfants d'âge scolaire

Lors du suivi longitudinal, Wide *et al.*, 2002 ne rapportent pas de différence significative du score global de QI, mais observent une diminution significative du score locomoteur chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (n = 15 ; 98 *versus* 106). Chez des enfants âgés de 4 ans, Shapiro *et al.*, 1976 (ajustant sur le statut socio-économique, mais pas sur les autres paramètres maternels pertinents) n'observent pas de différence du QI global des enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (n = 35) par rapport aux enfants nés de mères traitées par phénobarbital ou non traitées. L'étude rétrospective conduite par Adab *et al.*, 2004 ne rapporte pas de différence statistiquement significative de QI chez des enfants entre 6 et 16 ans nés de mères traitées par phénytoïne (n = 21) par rapport aux enfants non exposés (n = 80). De la même manière, l'étude basée sur le registre indien ne rapporte de différence statistiquement significative de QI chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques (respectivement à l'âge de 6 ans et de 10-12 ans ; Thomas *et al.*, 2007 et Gopinath *et al.*, 2015). Néanmoins, cette étude n'inclut que 5 enfants de 6 ans et 11 de 10-12 ans et ne tient pas compte des paramètres maternels pertinents. A contrario, Titze *et al.*, 2008 rapportent une diminution de QI chez les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (n = 24) par rapport aux enfants nés de mères non épileptiques. Néanmoins, cette étude ne fait pas la distinction entre les expositions à la phénytoïne seule ou en association pour la seconde. L'étude la plus robuste méthodologiquement, tenant compte des facteurs confondants pertinents (âge maternel, QI maternel, la dose standardisée, l'âge gestationnel à la naissance, la supplémentation préconceptionnelle en acide folique) rapporte que l'exposition prénatale à la phénytoïne (n = 43 et n = 40 respectivement à 4,5 ans et 6 ans) n'entraîne pas de différence statistiquement significative de QI global par rapport aux enfants exposés *in utero* à la lamotrigine ou à la carbamazépine. Au contraire, les enfants exposés *in utero* à la phénytoïne ont un QI global statistiquement supérieur (d'environ 10 points) à ceux des enfants exposés *in utero* au valproate (p = 0,0156 à 4,5 ans et p = 0,0004 à 6 ans) (Meador *et al.*, 2011 et 2013). En comparant entre les antiépileptiques, la méta-analyse de Bromley *et al.*, 2014 rapporte que chez les enfants d'âge scolaire, le quotient intellectuel (QI) des enfants exposés à la carbamazépine (n = 150) n'était pas différent de celui des enfants exposés à la phénytoïne (n = 45) (DM -3,30, IC à 95 % de -7,91 à 1,30, P = 0,16). Le QI des enfants exposés à la phénytoïne (n = 45) était plus élevé que celui des enfants exposés au valproate (n = 61) (DM 9,25, IC à 95 % de 4,78 à 13,72, P < 0,0001). Les retards de développement ont été étudiés par Dean *et al.*, 2002 qui ont évalué le développement (du langage et/ou de la motricité) des enfants exposés *in utero* à la phénytoïne. L'analyse montrait que la monothérapie par phénytoïne était significativement associée à un retard de développement (en particulier moteur). Cette différence restait significative quand les enfants avec une histoire familiale de troubles neuro-développementaux étaient écartés de l'analyse (mais pas de prise en compte du QI maternel).

Conclusion sur le risque neuro-développemental

En l'état actuel des connaissances, l'évaluation des troubles neuro-développementaux associés à l'exposition *in utero* à la phénytoïne reste incertaine. En effet, les données disponibles sont divergentes, portent sur de faibles effectifs et comportent pour certaines des biais méthodologiques, rendant difficile l'interprétation des résultats. Parmi les études tenant compte des potentiels facteurs de confusion pertinents, les données les plus récentes ne retrouvent pas forcément une association (en termes d'impact sur le QI), mais des études plus anciennes rapportent un excès de risque. Par ailleurs, les données expérimentales montrent un impact du traitement et rend de façon indirecte plausible l'hypothèse d'un lien. Au vu des données disponibles, le risque ne peut donc être exclu ; si une association existe, en l'état les données actuelles ne permettent pas de la caractériser. Ainsi, des études supplémentaires sont nécessaires

pour confirmer ou infirmer ce risque. Si après ré-évaluation un traitement s'avère nécessaire, ce risque est à considérer dans le choix du traitement et doit être pris en compte pour le suivi de l'enfant en cas d'exposition pendant la grossesse.

3) Risque de malignité

Des cas de malignité et en particulier de neuroblastomes ont été rapportés dans la littérature scientifique (sous forme de case reports ; n = 6) chez des enfants exposés in utero à la phénytoïne, et cela jusqu'en 1992. Aucun cas n'a été publié depuis et aucun cas n'est retrouvé dans la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV). L'étude cas-témoin conduite chez 188 cas de neuroblastomes de l'enfant diagnostiqués entre 1969 et 1988, ne retrouve pas d'enfant exposé à la phénytoïne. Ainsi, en l'état actuel des connaissances les données sont insuffisantes pour statuer quant à ce risque.

Avis du groupe de travail (GT)

Concernant le risque de malignité, une requête dans la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV) est réalisée en séance et ne retrouve aucun cas après exposition in utero. D'autre part il est noté que plusieurs études ont été publiées sur des recherches concernant l'utilisation de la phénytoïne comme anticancéreux.

Questions posées

Avis relatif aux questions posées

1- Etes-vous en accord avec les conclusions relatives au risque malformatif

Avis majoritaires **Oui à l'unanimité (8 présents votants)**

Avis minoritaires

2- Etes-vous en accord avec les conclusions relatives au risque de troubles neuro-développementaux

Avis majoritaires **Oui à l'unanimité (8 présents votants)**

Avis minoritaires

3- Etes-vous en accord avec les conclusions relatives au risque de malignité

Avis majoritaires **Oui à l'unanimité (8 présents votants)**

Avis minoritaires