

Numéro unique de document : GT192019023
Date document : 20/08/2019
Direction de la Surveillance
Personne responsable de l'instance : Pascal Empereur-Bissonnet

Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et allaitement

GT192019023

Séance du Jeudi 16 Mai 2019 de 10h30 à 17h00

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, secrétaire, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
MEMBRES DE L'INSTANCE				
Marianne BENOIT TRUONG CANH	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sylvain BOUQUET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Judith COTTIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bérénice DORAY	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marie-André THOMPSON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> (par tel)	<input type="checkbox"/>	
Paul VERT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
EXPERT PONCTUEL EXTERNE				
Anick BERARD	Expert	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)				
Pascal EMPEREUR-BISSONNET	Directeur Adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dominique MASSET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Emmanuelle RIPOCHE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Emilie VITTAZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fabien LAVERGNE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anna ZERDOUG	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Blandine LATROBE	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Priscilla AJIJI	Etudiante Thèse	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Thomas BERBAIN	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTION PRODUITS				
Catherine DEGUINES	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Adoption
1.2	Adoption du Compte rendu du Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et allaitement N°GT19201901	Adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Présentation de la cohorte canadienne Pregnancy & PregMed	Information
3.	Dossiers Produits	
3.1	Doxylamine	Adoption
3.2	Antibiotiques et allaitement	Adoption
3.3	Phénothiazines	Adoption
4.	Tour de Table	

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°GT19201901

Le compte-rendu n'a pas été adopté. Une adoption par écrit se fera ultérieurement.

2. Dossiers Thématiques

2.1 Présentation de la cohorte canadienne Pregnancy & PregMed

Dossier Thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	
Liens d'intérêt	Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié.

Présentation :

Les femmes enceintes sont généralement exclues des essais cliniques. Plus de 50% des grossesses sont non planifiées. La probabilité d'utiliser un médicament au cours de la grossesse est donc importante et le traitement est rarement « evidence-based », d'où la nécessité de créer des cohortes afin d'étudier les risques liés à une exposition in utero. La cohorte des grossesses du Québec et de la cohorte française des grossesses ont été présentées en séance.

- Anick Bérard, Odile Sheehy. [The Quebec Pregnancy Cohort – Prevalence of Medication Use during Gestation and Pregnancy Outcomes](#); PLoS One. 2014. 9(4): e93870.
- Berard A, Abbas-Chorfa F, Kassai B, Vial T, Nguyen KA, Sheehy O, et al. (2019) The French Pregnancy Cohort: Medication use during pregnancy in the French population. PLoS ONE 14 (7): e0219095.

3. Dossiers Produits – Substances (National)

3.1 Doxylamine

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	
Liens d'intérêt	Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié.

Présentation de la problématique

Contexte

Le CRPV d'Angers a réalisé, à la demande de la cellule grossesse de l'ANSM, un état des lieux des données disponibles sur l'utilisation de la doxylamine pendant la grossesse. Ce travail a été effectué dans le cadre d'un signalement d'utilisation non conforme de la spécialité Donormyl® dans la prise en charge des nausées et vomissements gravidiques (NVG). En France, la doxylamine possède l'indication pour le traitement de l'insomnie occasionnelle de l'adulte et n'a actuellement pas d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement des NVG. La doxylamine est approuvée par les autorités de santé dans le traitement des NVG depuis 1956 aux États-Unis, mais également dans d'autres pays dont le Canada, l'Allemagne, le Royaume Uni, l'Espagne, la Suisse, l'Argentine, l'Israël et l'Inde.

Résultats

Le CRPV d'Angers s'est basé sur les données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), les données de Terappel (base française de données spécifiques à la grossesse), les données du laboratoire UPSA SAS et de la littérature.

Dans la BNPV, 19 cas d'exposition à la doxylamine ont été identifiés avec la doxylamine comme médicament « suspect ». Parmi ces cas, 5 cas de malformations (malformation de l'oreille et du rein, atrésie de l'oesophage et hémivertèbre, myéломéningocèle, fente labiale et palatine, malformation cardiaque) et 5 cas de pathologies néonatales ou de troubles du développement (troubles du développement, autisme, hypotrophie foetale, hypotonie axiale avec troubles du développement et foramen ovale persistant, apnée avec désaturation et hypotonie néonatales) ont été décrits. Au total, peu de cas ont été rapportés et aucun profil malformatif particulier n'a été mis en évidence.

Terappel a recensé 127 cas dont 7 cas de malformations (trisomie 21, anomalie cérébrale, pieds varus équins, spinabifida agénésie du corps calleux, ventriculomégalie cérébrale et pied bot) dont 3 sont des doublons de cas pris en compte dans la BNPV. De plus, 5 cas de pathologies néonatales ont été rapportés dont 1 doublon avec un cas pris en compte dans l'analyse de la BNPV. Au total, peu de cas ont été rapportés sans profil malformatif particulier mis en évidence.

Le laboratoire UPSA SAS a identifié 591 cas d'exposition à la doxylamine durant la grossesse. La plupart (n=505) étaient issus de la veille menée sur les réseaux sociaux et n'ont pas été pris en compte dans l'analyse transmise par le laboratoire. Seuls 19 cas graves ont été détaillés dans le rapport transmis par le laboratoire. Parmi ces 19 cas, 9 sont des doublons BNPV et 4 ont été décrits dans la littérature.

Enfin dans la littérature, plusieurs méta-analyses ont été réalisées avec un grand nombre de femmes exposées, aucune ne mettant en évidence une augmentation significative du risque malformatif avec l'utilisation de doxylamine +/- pyridoxine durant la grossesse.

Pour conclure, la doxylamine est indiquée en première intention dans les recommandations des sociétés savantes canadiennes et américaines et est largement utilisée pour le traitement des nausées et vomissements gravidiques en Europe, aux États-Unis et au Canada depuis plus de 60 ans. Aucun risque malformatif particulier n'a été identifié jusqu'ici.

Suite à cet état des lieux rassurant, l'ajout en France de l'indication « nausées et vomissements gravidiques » pour la doxylamine fait l'objet de discussion et est en cours de réflexion.

Discussion

Les membres du GT ont rappelé la nécessité d'informer sur le risque de sédation et de sevrage du nouveau-né lors d'une utilisation en fin de grossesse. Un travail de communication sera à réaliser pour rappeler les bonnes pratiques d'utilisation et de prescription de la doxylamine en cas d'insomnie chez les femmes enceintes, en particulier en fin de grossesse.

3.2 Antibiotiques et allaitement

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

Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	
Liens d'intérêt	Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié.

Présentation de la problématique

Contexte :

Dans le cadre d'un travail concernant la prise en charge des abcès du sein, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Lyon a réalisé une synthèse des données actuellement disponibles sur plusieurs antibiotiques et leur compatibilité avec l'allaitement. En effet, les femmes allaitantes développent fréquemment une mastite ou un abcès du sein nécessitant d'être traité par antibiothérapie et continuent souvent à allaiter sous traitement. Quatre antibiotiques utilisés dans la prise en charge de l'abcès du sein ont ainsi été identifiés : pristinamycine, clindamycine, amoxicilline et l'association amoxicilline et acide clavulanique. Parmi ces substances, les niveaux de recommandation des RCP concernant l'allaitement étaient hétérogènes et ont été discutés.

Résultats :

Le CRPV de Lyon a identifié quatre antibiotiques utilisés lors du traitement de l'abcès du sein et a évalué les données disponibles sur la compatibilité de ces traitements avec l'allaitement.

Le premier, la pristinamycine, est une substance contre indiquée lors de l'allaitement, selon les résumés des caractéristiques du produit (RCP), utilisée en pédiatrie. Des cas d'effets digestifs et des toxidermies rares mais graves ont été recensés. Aucune donnée n'est disponible concernant le niveau d'exposition du nouveau-né via le lait et le suivi des enfants exposés lors de l'allaitement. De même, uniquement 6 cas, peu documentés, étaient disponibles dans la BNPV.

Le second, la clindamycine est une substance contre indiquée ou à éviter lors de l'allaitement (niveaux de recommandation différents entre les RCP), utilisée en pédiatrie. Une publication a décrit un cas présentant des effets indésirables digestifs graves. L'exposition via le lait maternel représente 4,5% de la plus petite posologie pédiatrique. La majorité des ouvrages de référence considèrent cette spécialité comme compatible avec l'allaitement si l'indication est justifiée.

Le dernier principe actif, l'amoxicilline avec ou sans acide clavulanique, peut être utilisée chez la femme allaitante, selon les RCP, et présente des effets indésirables digestifs (diarrhées), de gravité moins importante que les deux substances précédentes, et des toxidermies. De plus, l'exposition via le lait maternel est bien connue et représente entre 0.25% et 0.5% de la posologie pédiatrique. Enfin, le recul sur la sécurité d'emploi de ce produit pendant l'allaitement est important.

Suite à ce travail, l'ANSM a identifié 122 AMM nationales valides de spécialités commercialisées en France contenant ces 4 substances actives. La majorité des rubriques « 4.6 Grossesse et allaitement » du RCP de l'amoxicilline ou de l'amoxicilline/acide clavulanique contenait le libellé suivant « *L'amoxicilline est excrétée dans le lait maternel en petites quantités avec un risque possible de sensibilisation. Par conséquent, une diarrhée et une infection fongique des muqueuses sont possibles chez le nourrisson allaité et pourraient nécessiter l'arrêt de l'allaitement. L'amoxicilline ne peut être utilisée pendant l'allaitement qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le médecin traitant.* ». Toutefois, le libellé d'un générique diffère : « *Le passage de l'amoxicilline dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique. Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.* ». Concernant la pristinamycine, les deux spécialités disponibles portaient la mention « *Compte tenu du profil de tolérance de ce médicament, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament* » en 4.6 du RCP. Enfin, pour la clindamycine, des incohérences entre les rubriques « 4.3 Contre-indication » et le « 4.6 Grossesse et allaitement » ont été identifiées.

En prenant compte ces données, une proposition d'harmonisation de la rubrique « 4.6 Grossesse et allaitement » des RCP des antibiotiques cités a été discutée.

Discussion :

Les membres du GT ont discuté des niveaux de recommandation et du libellé relatif à l'allaitement le plus adapté à chaque antibiotique.

Le libellé suivant du 4.6 « *Le passage de l'amoxicilline dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques pédiatriques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique. Toutefois, revoir l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.* » a été retenu pour harmoniser les spécialités contenant de l'amoxicilline, de l'amoxicilline/acide clavulanique et de la clindamycine. La clindamycine n'est donc plus contre indiquée pendant l'allaitement.

Pour la pristinamycine les avis des membres étaient divergents. La contre-indication a été jugée non justifiée par l'ensemble du groupe. Cependant, en tenant compte du manque de données sur le passage dans le lait, des effets indésirables pouvant être graves pour le nouveau-né et du peu de données de sécurité disponibles, il a été décidé de ne pas s'aligner sur le libellé proposé pour les 3 autres antibiotiques étudiés. Un nouveau libellé sera proposé aux membres en prenant en compte l'état santé (notamment l'état digestif) du nouveau-né, la prématurité du nouveau-né et le manque de données sur le passage dans le lait notamment. Aucun consensus n'a pu être trouvé en séance. Le libellé

suyant, discuté en séance, devra être revu: « En absence d'alternative thérapeutique, l'utilisation de la pristinamycine est envisageable pendant l'allaitement chez le nouveau-né né à terme et sans facteur de risque de troubles digestif. Toutefois, **revoir la question de l'allaitement** (ou **du médicament**) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson ». La notion de durée de traitement a été évoquée mais n'a pas été retenue au vue des différentes indications de la pristinamycine.

Questions posées

Avis relatif aux questions posées

Etes-vous favorable au retrait de la contre-indication pendant l'allaitement des spécialités contenant de la clindamycine?

Avis majoritaires : oui à l'unanimité. Proposition de changement du libellé 4.6 relatif à l'allaitement par « Le passage de l'amoxicilline dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique. Toutefois, **revoir l'allaitement** (ou **le médicament**) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson ».

Etes-vous favorable au retrait de la contre-indication pendant l'allaitement des spécialités contenant de la pristinamycine?

Avis majoritaires : oui à l'unanimité. Pas de consensus sur le libellé 4.6 relatif à l'allaitement

Avis minoritaires :

3. Dossiers Produits – Substances (National)

3.3 Phénothiazines

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	SANOFI
Liens d'intérêt	Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié.

Présentation de la problématique

Contexte

Le laboratoire a effectué une évaluation clinique et non-clinique du risque de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux après exposition in utero aux antipsychotiques de la famille des phénothiazines. Plusieurs DMI ont été déposées (propériciazine, cyamémazine, chlorpromazine, lévomépromazine).

Résultats

Pour l'ensemble des 4 principes actifs concernés par cette demande, l'analyse des données fournies par le laboratoire montre :

- que le nombre de grossesses exposées au premier trimestre et documentées de façon prospective est quasi inexistante pour la cyamémazine et la propériciazine, faible (moins de 100 cas) pour la lévomépromazine et modérée (environ 160 cas) pour la chlorpromazine.
- qu'aucun tableau malformatif spécifique ne se dégage de façon franche pour cette famille chimique,
- qu'aucun signal particulier n'a été identifié malgré une utilisation très ancienne de ces phénothiazines, qu'elles soient utilisées comme antiémétiques ou comme antipsychotiques.

Considérant les données fournies, il ne parait pas justifié de modifier l'information 4.6 telle que proposée par le laboratoire.

Il est suggéré d'harmoniser le plus possible les RCP/notices de ces médicaments en prenant en compte:

- l'importance et la nature des données cliniques ou précliniques disponibles
- leur ancienneté d'utilisation et l'absence de signaux récents
- le contexte de l'indication
- le volume de données disponibles selon les médicaments concernés

Il est notamment proposé de modifier le RCP pour le LARGATIL et NEULEPTIL avec la recommandation suivante : « *Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.*

Les données cliniques sont rassurantes mais encore limitées, et les données animales retrouvent une toxicité sur la reproduction sans effet malformatif.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques au cours du troisième trimestre de grossesse, présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertension, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation.

Compte tenu de ces données, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter si possible d'utiliser le « ce médicament » au cours de la grossesse et il est nécessaire de surveiller étroitement les nouveau-nés en cas de traitement en fin de grossesse ».

Et pour NOZINAN et TERCIAN :

« Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.

Les données cliniques sont rassurantes mais encore limitées, et les données animales retrouvent une toxicité sur la reproduction sans effet malformatif.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques au cours du troisième trimestre de grossesse, présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation.

« Compte tenu de ces données, l'utilisation du [ce médicament] n'est pas recommandée au cours de la grossesse et il est nécessaire de surveiller étroitement les nouveau-nés en cas de traitement en fin de grossesse »

En effet pour ces deux substances les études animales montrent des effets sur la reproduction. »

Discussion

Les membres du GT suivent les recommandions du rapporteur