

Numéro unique de document : GT192018013
Date document : 23/04/2018
Direction de la Surveillance
Personne responsable de l'instance : Dr P. Maison

Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement

GT19201801

Séance du 02 mars 2018 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/> (Tél)	<input type="checkbox"/>	
Guy MAZUÉ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marc NAETT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie-André THOMPSON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> (Tél)	<input type="checkbox"/>	
Paul VERT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)				
Patrick MAISON	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Céline MOUNIER	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Béatrice POROKHOV	Chef de pôle Evaluation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Myriam BOUSLAMA	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"/>	
DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)				
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EXPERTS EXTERNES				
Marion LEPELLEY	CRPV Grenoble	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Florence GRESSIER	CHU de Bicêtre	<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°GT19201705	Adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Antidépresseurs – Méta-analyses malformations	Discussion
2.2	Antidépresseurs – Trouble de déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH)	Discussion
2.3	Benzodiazépines et Allaitement	Discussion
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	MODIODAL® et génériques (modafinil)	Adoption
3.2	FLAMMAZINE® (sulfadiazine argentique)	Adoption
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
5.	Tour de Table	

AD	Antidépresseurs
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
DMI	Demande de modification de l'information
GT	Groupe de travail
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
PSUR	Periodic Safety Update Report
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
TDAH	Troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité

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°GT19201705

Le compte rendu est adopté, sous réserve de la prise en compte des modifications suivantes :

- thématique pictogramme « femmes enceintes » : préciser que le décret prévoit que le choix du pictogramme est de la responsabilité du laboratoire ;
- anticoagulants antivitamines K : seule la valve mécanique cardiaque avait été retenue
- Ferinject : préciser « dans le contexte de la Grossesse »

2. Dossiers Thématiques

2.1 Antidépresseurs – troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

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

Présentation de la problématique

Contexte :

La plupart des études observationnelles estiment l'incidence de la dépression gravidique à 15% (Yonkers et al., 2009). Sans traitement, ces femmes présentent un risque accru de mauvais suivi obstétrical et de multiples complications : risque suicidaire, diabète gestationnel, hypertension artérielle et pré-éclampsie, ainsi que des complications post-natales (Gentile, 2015). Chez le nouveau-né, une augmentation du risque de naissance prématurée et des retards de croissance avec faible poids de naissance ont été décrits (Gentile, 2015 ; Grote et al., 2010). La dépression gravidique est le principal facteur de risque de dépression du post-partum (Robertson et al., 2004 ; Leigh and Milgrom, 2008). Celle-ci peut entraîner des difficultés dans le lien mère-enfant (Dubber et al., 2015), des troubles du développement de l'enfant (McLearn et al., 2006 ; Paulson et al., 2006), ainsi que des troubles du comportement (Biederman et al., 2001 ; Fihrer et al., 2009).

Ainsi, le traitement d'un épisode dépressif caractérisé en per-partum s'avère être nécessaire, tant pour la mère que pour l'enfant. La psychothérapie est primordiale. Les antidépresseurs (AD) sont le traitement de première intention pour les épisodes dépressifs caractérisés d'intensité sévère en population générale (APA, 2010 ; NICE, 2009).

Le TDAH (trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité) a une prévalence mondiale estimée à 5-7%. Le TDAH est actuellement considéré comme multifactoriel, résultant d'interactions entre facteurs de risque génétiques et environnementaux. La prise d'AD pendant la grossesse pourrait avoir des effets à long terme sur le cerveau et le neurodéveloppement.

Une revue systématique des publications et une méta-analyse, explorant l'association entre l'exposition fœtale aux AD et TDAH a été réalisée et présentée lors du GT.

Résultats principaux :

Huit études ont été incluses dans la revue : 5 études de cohorte (Boukhris et al., 2017 ; Man et al., 2017 ; Sujan et al., 2017 ; Laugesen et al., 2013 ; Malm et al., 2016) et 3 cas-témoins (Figueroa, 2010 ; Clements et al., 2015 ; Castro et al., 2016). Ces deux dernières études (Clements et al., 2015 ; Castro et al., 2016) utilisaient le même registre de données durant la même période avec des données indépendantes pour une étude de réplification.

Pour l'exposition durant la grossesse, la méta-analyse de 5 études de cohorte a montré une association significative entre exposition aux AD et TDAH (2.12, 95%CI=1.92-2.35). Le risque décroît mais reste significatif lorsque l'on prend en compte les modèles ajustés (1.38, 95% IC=1.19-1.61), avec cependant une forte hétérogénéité entre les études. En outre, aucune association n'a été retrouvée en groupant les 3 études cas-témoins en non ajusté (OR=1.73, 95% IC=0.99-3.02) ; et en ajusté (OR=1.32, 95% IC=0.91-1.93), sans hétérogénéité entre les études.

Six études incluses dans la méta-analyse sur l'exposition pré-conceptionnelle (3 cohortes et 3 cas-témoins) avec ajustement ont montré des résultats significatifs (figure 4) : 1.82, 95%CI=1.54-2.15 ; et 1.28, 95%CI=1.02-1.60 ; respectivement, sans hétérogénéité entre les études ($I^2=0\%$).

La méta-analyse sur les 3 études de « sibling » n'a pas montré de différence statistiquement significative.

Discussion :

Les résultats de cette méta-analyse et des précédentes (Man et al., 2018 ; Jiang et al.; Morales et al., 2018), montrent une association entre l'exposition aux AD durant la grossesse et le risque de TDAH. Cependant, cette association diminue statistiquement lorsque les modèles ajustés sont pris en compte. Des résultats similaires sont observés avec

une prise d'AD en pré-conceptionnelle et les études de « sibling » n'ont pas montré de différence statistiquement significative.

Ainsi, après ajustement sur les facteurs de confusion, l'analyse des données de la littérature actuellement disponibles ne permet pas d'établir un lien entre l'exposition aux antidépresseurs au cours de la grossesse et risque de TDAH chez les enfants. Le risque accru de TDAH chez les enfants exposés aux AD serait donc plutôt à rapporter à la pathologie psychiatrique maternelle nécessitant un antidépresseur, qu'aux AD eux-mêmes.

Les résultats de cette méta-analyse ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque global des antidépresseurs au cours de la grossesse.

Les membres du groupe rappellent que toute prescription pendant la grossesse n'est pas anodine. Chaque prescription doit donner lieu à une balance bénéfice-risque individuelle. Une patiente enceinte ne doit dans aucun cas prendre, arrêter ou modifier un traitement sans l'avis d'un professionnel de santé.

2. Dossiers Thématiques

2.2 Antidépresseurs – Méta-analyses malformations

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

Présentation de la problématique

Contexte :

La prévalence de la dépression pendant la grossesse varie de 7 à 20 % (Bérard, A., et al., 2016). La dépression pendant la grossesse augmente le risque de diabète gestationnel, d'hypertension, de prématurité, de retard de croissance in utero, de consommation de tabac ou d'alcool et de dépression post-partum. Son rôle dans le risque de difficultés comportementales et cognitives pour l'enfant est également évoqué par plusieurs études. Ainsi, pendant la grossesse, la dépression doit être considérée avec la plus grande attention. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont les antidépresseurs les plus prescrits.

Les effets d'une exposition in utero aux antidépresseurs sont mal connus. Le risque de troubles du spectre autistique a été évalué par le PRAC (2016) et le GT RGA (2016 et 2017). Le risque d'hypertension artérielle pulmonaire chez le nouveau-né après une exposition en fin de grossesse a été ajouté aux RCP des ISRS. Enfin, plusieurs études ont évalué le risque de malformations lié aux ISRS. La plupart n'ont pas identifié d'augmentation du risque global de malformations majeures mais certaines ont mis en évidence un risque accru de malformations cardiaques après une exposition à la paroxétine et la fluoxétine. L'objectif de ce rapport est de faire le point sur le risque de malformations lié à l'utilisation des antidépresseurs pendant la grossesse et en particulier des ISRS. Les études disponibles étant nombreuses, il a été fait le choix d'analyser uniquement les méta-analyses relatives à ce sujet.

Résultats :

Quinze méta-analyses (1-15) portant sur l'exposition aux antidépresseurs (AD), et principalement sur les ISRS, pendant la grossesse et le risque de malformations congénitales ont été étudiées. Ces méta-analyses regroupent au maximum (doublons possibles entre les méta-analyses) 256 études de cohortes, cas-témoins et essais randomisés.

Les méta-analyses étudiant le risque de malformations lié à l'exposition aux antidépresseurs au cours de la grossesse tendent à montrer un risque plus élevé de malformations cardiaques (en particulier communication interauriculaires et inter-ventriculaires) pour **la paroxétine et la fluoxétine** (4 méta-analyses sur 7 retrouvent une association significative) par rapport aux groupes contrôles (absence de prise d'antidépresseurs ou prise d'un autre antidépresseur que celui étudié). Ces effets malformatifs cardiaques sont indiqués dans les RCP de ces deux substances.

Les données concernant la **sertraline** sont peu nombreuses et discordantes (1 méta-analyse (Shen et al, 2017) sur les 3 ayant étudié la sertraline retrouve une association significative) et ne permettent pas de conclure définitivement à un risque plus élevé de malformations majeures ou cardiaques avec cette substance par rapport aux autres antidépresseurs ou à l'absence d'exposition à un antidépresseur.

Il n'y a pas eu de méta-analyse relatives à **l'escitalopram et à la fluvoxamine** ne permettant pas d'évaluer le risque potentiel de leur utilisation pendant la grossesse.

Les données limitées sur **citalopram** (2 méta-analyses) ne retrouvent pas d'association significative avec le risque de malformations.

Conclusion :

Il existe peu de données publiées sur le risque malformatif lié à une exposition in utero au citalopram, à l'escitalopram et à la fluvoxamine. Le risque de malformations cardiaques identifié pour paroxétine et fluoxétine dans certaines méta-analyses est connu et inscrit dans les RCP de ces 2 substances. Concernant les données discordantes relatives à la sertraline, un commentaire a été fait dans le dernier PSUR (novembre 2017). L'analyse individuelle des études publiées sur le risque malformatif et incluses dans les 3 méta-analyses évaluant la sertraline n'a pas démontré de lien entre cette substance et le risque de malformations majeures ou cardiaques.

Discussion :

Les membres du GT soulignent les limites méthodologiques liées à l'approche choisie (étude des méta-analyses et non analyse individuelle de chaque publication). Les risques identifiés sont connus ou ont été pris en compte (pour la sertraline). Il n'y a pas de nouvelle information.

Références bibliographiques :

- 1) Shen, Z. Q., et al. (2017). "Sertraline use in the first trimester and risk of congenital anomalies: a systemic review and meta-analysis of cohort studies." *British Journal of Clinical Pharmacology* 83(4): 909-922.
- 2) Gao, S. Y., et al. (2017). "Fluoxetine and congenital malformations: A systematic review and meta-analysis of cohort studies." *British Journal of Clinical Pharmacology* 83(10): 2134-2147.
- 3) Wang, S., et al. (2015). "Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and the Risk of Congenital Heart Defects: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies." *J Am Heart Assoc* 4(5).
- 4) Myles, N., et al. (2013). "Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations." *Australian and New Zealand journal of psychiatry* 47(11): 1002-1012
- 5) Grigoriadis, S., et al. (2013). "Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: Is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence." *Journal of Clinical Psychiatry* 74(4): e293-e308.
- 6) Painuly et al (2013) Paroxetine and cardiovascular malformations in newborns. *The Psychiatrist* (2013), 37, 198-203, doi: 10.1192/pb.bp.111.035915
- 7) Yan Y et al. (2013). First trimester fluoxetine use and major malformations: A meta-analysis of epidemiological studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 22: 168-169.
- 8) Riffin et al. (2013). The Fetal safety of Fluoxetine: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013 Aug;35(8):691.
- 9) Nikfar, S., et al. (2012). "Increasing the risk of spontaneous abortion and major malformations in newborns following use of serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: A systematic review and updated meta-analysis." *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences* 20(1).
- 10) Wurst, K. E., et al. (2010). "First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: A meta-analysis of epidemiological studies." *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology* 88(3): 159-170.
- 11) O'Brien L, Einarson TR, Sarkar M, Einarson A, Koren G. Does paroxetine cause cardiac malformations? *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30: 696-701.
- 12) Bar-Oz, B., et al. (2007). "Paroxetine and congenital malformations: Meta-Analysis and consideration of potential confounding factors." *Clinical therapeutics* 29(5): 918-926.
- 13) Rahimi, R., et al. (2006). "Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials." *Reproductive Toxicology* 22(4): 571-575.
- 14) Einarson, T. R. and A. Einarson (2005). "Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: A meta-analysis of prospective comparative studies." *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 14(12): 823-827.
- 15) Addis A and Koren G (2000) . "Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies." *Psychol Med.* 2000 Jan;30(1):89-94.

2. Dossiers Thématiques

2.3 Benzodiazépines et allaitement

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

Présentation de la problématique

Contexte

Dans le cadre d'une Demande de modification de l'information (DMI) déposée à l'ANSM pour une spécialité contenant une benzodiazépine et relative à l'utilisation chez la femme allaitante, il a été considéré nécessaire de considérer, dans sa globalité, la thématique des données relatives à l'exposition aux benzodiazépines au cours de l'allaitement.

Suivant les benzodiazépines, elles peuvent être indiquées dans les manifestations anxieuses, la prévention et traitement du délirium tremens et autres manifestations du sevrage alcoolique, la sédation et l'anesthésie, la contracture musculaire et tétanos, l'épilepsie, l'état de mal convulsif. Les benzodiazépines possèdent des propriétés pharmacologiques communes : anxiolytique, sédative, amnésiante, myorelaxante, anticonvulsivante.

Méthode

Pour chaque benzodiazépine, les données suivantes relatives à l'allaitement, ont été extraites :

- Les données de pharmacocinétique des substances considérées (poids moléculaires, liaison protéines plasmatiques, demi-vie, métabolite, excrétion dans le lait maternel) ont été extraites des RCP et d'ouvrages de référence (d'après Benett et al¹. ou Schaefer et al².);
- Les cas enregistrés dans la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV), en février 2018 ;
- Les cas d'enfants allaités de mères traitées par benzodiazépines décrits dans les synthèses réalisées sur le site Lactmed ont été considérés (Source Lactmed) ;
- ❖ Les niveaux de recommandation de 2 ouvrages de référence (Livre « Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk » de GG Briggs et le livre « Medications and Mothers' Milk » de Hale and Rowe).

Conclusion

Les effets rapportés chez les enfants allaités (source : BNPV et Lactmed) par des mères traitées par benzodiazépines, sont de type :

- ❖ Léthargie, sédation, hypotonie
- ❖ Difficulté de succion, perte de poids
- ❖ Syndrome de sevrage
- ❖ Apnée, cyanose

Concernant l'allaitement, pour une même classe pharmacologique, les données de pharmacocinétique peuvent être discriminantes dans l'évaluation du risque chez l'enfant allaité. En effet, pour des effets attendus similaires, il pourra être considéré comme préférable un médicament ayant un faible passage dans le lait maternel, une faible biodisponibilité orale, fortement lié aux protéines plasmatiques et dont la demi-vie est courte. Les benzodiazépines sont toutes lipophiles et fortement liées aux protéines plasmatiques, elles se différencient principalement par leur passage dans le lait maternel, leur demi-vie et l'existence d'éventuels métabolites actifs.

Le niveau de recommandation « déconseillé pendant l'allaitement » est rapporté pour la majorité des RCP des benzodiazépines, et ne tient pas compte des données disponibles propres à chaque benzodiazépine. A noter que l'oxazépam (Seresta) constitue le meilleur choix en tant qu'anxiolytique, d'après le site du CRAT ou les ouvrages de référence.

Avis du groupe de travail (GT)

Le sujet a été présenté pour discussions, afin d'avoir le retour des membres sur la démarche entreprise, sur la proposition de classement ainsi que sur leur expérience de terrain sur cette thématique.

Il est proposé d'améliorer la précision de l'état des lieux en complétant celui-ci avec les données suivantes :

- ❖ effectif des études sur le passage dans le lait maternel (nombre de femmes allaitantes)
- ❖ le niveau de recommandation fourni par Lactmed (lorsque disponible)
- ❖ la demi vie chez le nouveau-né (lorsque disponible)

De plus, afin d'éviter toute confusion ou mauvaise interprétation, il apparaît préférable de mettre « ? » plutôt que « - », lorsqu'il n'y a pas de données disponibles.

Enfin, il est précisé que quelle que soit la benzodiazépine, l'effet sédatif est à craindre et qu'une attitude de prudence est indispensable. Il est à noter que pour le conseil individuel, la prise en compte du contexte maternel et la surveillance possible ou non du nouveau-né sont également à prendre en considération.

¹ Bennet et al., 1996. Drugs and Human Lactation 2nd Edition

² Schaefer et al., 2017. Drugs during pregnancy and lactation. Handbook of prescription drugs and comparative risk assessment. 3rd edition.

S'agissant du niveau de recommandation, celui-ci varie selon les RCP (avec une majorité de « Déconseillé ») et les ouvrages de référence, mais les membres s'accordent sur le fait que le niveau de recommandation doit *a minima* être « Déconseillé ». Les effets pharmacologiques étant similaires, les données de passage dans le lait étant peu nombreuses ou inexistantes, les demi-vies n'étant jamais « courtes » (au minimum : Zolpidem (2-3h) ou Triazolam (1-4h)) et souvent augmentées chez les nouveau-nés (sans que l'information soit disponible pour toutes les substances), les données chez les enfants allaités étant très peu nombreuses voire inexistantes, il apparaît difficile d'établir un classement en fonction du niveau de risque (des divergences étant d'ailleurs constatées entre les ouvrages de référence). Néanmoins, pour certaines benzodiazépines, des paramètres péjoratifs étant disponibles (présence de cas chez les nouveau-nés allaités, passage important et proche de la dose pédiatrique usuelle, et demi-vie très longue), un niveau de recommandation plus restrictif peut être envisagé.

Ainsi et pour toutes ces raisons les membres du GT soulignent les limites de l'intérêt de poursuivre ce travail de hiérarchisation du risque chez l'enfant allaité.

Questions posées	Sujet pour discussion
-------------------------	-----------------------

3. Dossiers Produits – Substances

3.1 MODIODAL (modafinil) et génériques

Dossier Thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	TEVA, EFARMES SAU, ARROW GENERIQUES, BIOGARAN, EG LABO, MYLAN SAS
Liens d'intérêt	Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié

Présentation de la problématique

Le modafinil est un médicament psychostimulant indiqué dans la somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie. Son usage n'est pas recommandé au cours de la grossesse ainsi que chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (source RCP).

Suite à un cas marquant de malformation congénitale en lien avec une exposition au modafinil en début de grossesse chez une femme de 30 ans souffrant de narcolepsie, ce travail a été initié par l'ANSM afin d'évaluer le profil de malformations congénitales du modafinil au cours de la grossesse, et de calculer le cas échéant, le taux de malformations congénitales.

Les données des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) du modafinil, de la base Terappel, de la littérature médicale, des ouvrages de références et des bases de pharmacovigilance (nationale et mondiale) ont été consultées. Seules les données prospectives ont été incluses dans le calcul du taux de malformations congénitales.

Les anomalies constatées chez le rat (hydronéphrose, anomalies squelettiques) ne sont pas retrouvées en clinique. Les malformations rapportées en clinique concernent diverses sphères : malformations cardiaques, retard de croissance, fente labiale, etc. A titre indicatif, un taux de malformations congénitales de 3,8% (IC95% 0-15,2) a été calculé à partir des données de Terappel, avec un nombre trop limité de grossesse (< 30 grossesses exposées au 1^{er} trimestre colligées prospectivement) pour pouvoir conclure.

Il conviendrait que soit précisé les cas de malformations rapportés dans les PSUR mais non détaillées. Les données du registre d'exposition au cours de la grossesse au modafinil ou armodafinil, créé depuis 2010, pourraient aussi être précisées, afin de les inclure dans le calcul du taux de malformation congénitale.

Avis du groupe de travail (GT)

S'agissant du cas marquant initial, la chronologie ainsi que le manque de donnée sur les antécédents maternels, les co-expositions, les facteurs de risque, etc. ne permettent pas d'établir un lien de causalité. S'agissant des données issues de la base Terappel, elles sont trop peu nombreuses pour permettre de calculer une fréquence de malformations.

Par conséquent, les membres du GT s'accordent que le manque de données sur le cas marquant initial et dans les autres sources de données ne permet pas de conclure quant à un profil ou une fréquence de malformations du modafinil en cas de prise au cours de la grossesse. Les membres concluent au vu des éléments présentés que ce cas marquant ne nécessite pas d'investigations complémentaires.

Par ailleurs, les membres du GT proposent que les cas marquants relatifs à la grossesse recueillis par les CRPV soient présentés en GT, afin de pouvoir apporter leur expertise initiale avant attribution du dossier pour évaluation.

3.1 FLAMMAZINE (sulfadiazine argentique)

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

Présentation de la problématique

Le laboratoire a déposé à l'ANSM une demande de modification de l'information du RCP et de la notice de Flammazine® (sulfadiazine argentique), notamment pour ce qui concerne les informations relatives à l'exposition *in utero* et lors de l'allaitement. La Flammazine® est une crème aux propriétés antibactériennes appartenant à la classe des sulfamides et ayant fait l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque. Dans ce cadre, la commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé du 19 décembre 2017 a conclu à une balance favorable dans l'indication « Prévention et traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du 2nd degré »³. Compte tenu de son indication, une absorption percutanée significative de la sulfadiazine argentique peut survenir lors d'application sur des brûlures étendues.

Grossesse

Le laboratoire demande l'ajout d'une contre-indication pendant le troisième trimestre de la grossesse.

- ❖ S'agissant de l'argent : Il existe peu de données animales et cliniques sur l'argent.
- ❖ S'agissant de la sulfadiazine :
 - Le passage transplacentaire de la sulfadiazine a été décrit cependant les publications le concernant sont difficilement accessibles. Les membres du GT indiquent que la sulfadiazine passe le placenta puisqu'elle est utilisée *per os* dans le traitement de la toxoplasmose en cas de séroconversion maternelle.
 - Concernant les données animales, des études ont mis en évidence un effet tératogène avec des sulfamides (fentes palatines). Concernant la sulfadiazine, les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure à une toxicité de la reproduction de cette molécule.
 - Les données cliniques sont en nombre limité pour l'aspect malformatif et ne permettent pas de conclure quant au risque en cas d'exposition au 1^{er} trimestre de grossesse. De par son appartenance à la famille des sulfamides, en cas d'exposition proche de l'accouchement, il existe i) un risque potentiel d'ictère grave voire nucléaire chez le nouveau-né et ii) qu'un risque de survenue d'une hémolyse néonatale en cas de déficit congénital en G6PD. Il est à noter qu'avec la sulfadiazine, aucun ictère néonatal n'a été rapporté à ce jour lors de l'administration à proximité de l'accouchement et que cet effet a été signalé avec certains sulfamides à demi-vie longue, ce qui n'est pas le cas de la sulfadiazine.

Allaitement

Le laboratoire souhaite une mise à jour de la rubrique « allaitement » en déconseillant l'allaitement en cas d'utilisation de Flammazine®. La sulfadiazine passe dans le lait maternel. En raison de l'immaturité des systèmes enzymatiques du nouveau-né et également en cas de déficit congénital en G6PD, il existe un risque d'ictère grave voire nucléaire ou d'hémolyse chez l'enfant allaité de mère traitée par sulfadiazine.

Avis du groupe de travail (GT)

Grossesse

Compte tenu de l'indication qui vient d'être ré-évaluée comme ayant un rapport Bénéfice/Risque positif, à savoir la « Prévention et traitement des infections dans le cadre de la prise en charge des brûlures à partir du 2nd degré », les membres du GT considèrent que :

- il est nécessaire d'indiquer et de considérer le risque potentiel d'ictère grave voire nucléaire chez le nouveau-né et du risque de survenue d'une hémolyse néonatale en cas de déficit congénital en G6PD, en cas d'administration proche de l'accouchement ;
- Il faut prendre en compte le fait qu'aucun cas d'ictère néonatal n'ait été rapporté à ce jour avec la sulfadiazine lors de l'administration à proximité de l'accouchement, contrairement à certains sulfamides à demi-vie longue (ce qui n'est pas le cas de la sulfadiazine), comme cela a été fait dans le RCP de la sulfadiazine *per os* ;
- il peut exister des situations cliniques, où l'utilisation de Flammazine® pourrait être indispensable, et donc envisagée, mais uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique.

Par conséquent, les membres du GT ne retiennent pas la demande de contre-indication de la Flammazine® pendant le troisième trimestre de grossesse proposée par le laboratoire, mais proposent i) de préciser, qu'au dernier trimestre de grossesse il existe un risque potentiel d'ictère grave voire nucléaire chez le nouveau-né par déplacement de la bilirubine ; ii) de restreindre son utilisation aux seules situations sans alternative thérapeutique, et en particulier au cours du 3^{ème} trimestre ; et iii) qu'en cas de traitement en fin de grossesse, une surveillance néonatale (ictère, hyperbilirubinémie) soit requise.

³ <http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Commissions-consultatives/Commission-de-suivi-du-rapport-benefice-risque-des-produits-de-sante/offset/2>

Allaitement

Compte tenu i) du passage dans le lait maternel de ce sulfamide, ii) du risque lié à l'exposition à la sulfadiazine chez le nouveau-né de moins d'un mois, en raison de son immaturité des systèmes enzymatiques ; iii) du risque d'hémolyse en cas de déficit en G6PD, les membres du GT proposent que l'allaitement soit :

- contre-indiqué en cas d'utilisation de Flammazine® si le nouveau-né a moins d'un mois et /ou si l'enfant est atteint d'un déficit en G6PD ;
- déconseillé en cas de traitement prolongé ou sur des surfaces étendues, en dehors des conditions susmentionnées.