

Numéro unique de document : GT192017053  
Date document : 26/02/2018  
Direction de la Surveillance  
Personne responsable de l'instance : Dr P. Maison

## Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement GT19201705

Séance du 21 décembre 2017 de 10h00 à 17h30

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, secrétaire, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
<b>MEMBRES DE L'INSTANCE</b>				
Marianne BENOIT TRUONG CANH	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> matin	<input type="checkbox"/>	
Sylvain BOUQUET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Judith COTTIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> tel	<input type="checkbox"/>	
Bérénice DORAY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> tel	<input 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"/>	<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"/>	<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"/>	
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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>	
<b>DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)</b>				
Françoise GOEBEL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

## Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Adoption
1.2	Adoption du Compte rendu du Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement N° GT19201704	Adoption
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	Pictogrammes « Femmes enceintes »	Discussion
2.2	Antidépresseurs – Méta-analyses malformations	Discussion
2.3	Anti-vitamines K	Adoption
2.4	Cas marquants – Triptans	Discussion
2.5	Cas marquants - FERINJECT® (carboxymaltose ferrique)	Discussion
2.6		
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
3.1	NAUSICALM (dimenhydrinate)	Adoption
3.2	GYMISO – MISOONE (misoprostol)	Adoption
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>	
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>	

AMM	Autorisation de mise sur la marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AVK	Antivitamine K
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
CNS	Système nerveux central (pour <i>Central nervous system</i> )
CSP	Catégorie socio-professionnelle
GT	Groupe de travail
OR	Odd ratio
RCP	Résumé des caractéristiques du produit

## Déroulement de la séance

### **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°GT19201704**

Aucune remarque n'est formulée sur le compte rendu, qui est donc adopté à l'unanimité des participants présents lors du GT19201704.

## 2. Dossiers Thématiques

### 2.1 Pictogrammes « Femmes enceintes »

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

La direction générale de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) - Dominique Martin, directeur général, et Christelle Ratignier-Carbonnel, directrice générale adjointe - a participé à un temps d'échanges avec les membres du GT, notamment en raison de leurs vives inquiétudes sur l'entrée en vigueur depuis le 16 octobre 2017 du décret ministériel n° 2017-550 relatif au pictogramme « Femmes enceintes ». Ce décret et les arrêtés d'application prévoient que dès lors qu'un effet tératogène ou fœtotoxique est mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit, un pictogramme accompagné d'un libellé soit apposé sur le conditionnement extérieur des médicaments ou produits. Deux types de pictogramme (et un spécifique pour valproate) sont disponibles, selon l'existence ou non d'alternative (pictogramme « Interdit » ou « Danger »). Il est de la responsabilité des titulaires d'Autorisation de mise sur la marché (AMM) d'identifier leurs médicaments concernés et de mettre en œuvre ces nouvelles dispositions dans les délais et selon les modalités indiqués. Les membres du GT ont fait remonter leurs craintes quant à ce niveau dispositif :

- ils s'inquiètent des conséquences de la découverte du pictogramme sur la boîte de médicament pris par une femme enceinte, et notamment des risques :
  - d'arrêt brutal du traitement maternel et des conséquences dommageables voire délétères que cela pourrait avoir tant pour la mère que pour l'enfant à naître
  - d'interruption volontaire de grossesse que cela pourrait entraîner
- ils se sont émus du manque de discrimination du dispositif et de la confusion apportée puisqu'il n'est pas fait de distinction entre le risque identifié chez l'animal et celui identifié chez l'être humain ; le risque considéré comme avéré et celui considéré comme potentiel ; l'effet tératogène et l'effet fœtotoxique.
- les membres s'interrogent sur la dimension médico-légale dans leur travail quotidien d'expertise et de conseil auprès de patientes et/ou de professionnels de santé. En effet, quelle serait la portée médico-légale du pictogramme dans le cas où après évaluation individuelle d'un rapport bénéfice / risque favorable au traitement pour la mère, l'enfant présenterait une malformation (sachant qu'il existe un risque de malformations de l'ordre de 2% dans la population humaine) ?

La direction a rappelé le contexte de la mise en œuvre du décret et convient que ce dispositif couvre une large proportion de médicaments et qu'il nécessite d'être accompagné d'un message pédagogique auprès des professionnels de santé et des patient(e)s. Cette approche globale a pour intérêt de rappeler que d'une manière générale, une attention particulière doit être portée sur la prise de médicament au cours de la grossesse. En effet, la direction souligne les résultats de l'étude INSERM publiée en 2017<sup>1</sup> sur la prescription de médicaments chez les femmes enceintes françaises. Cette étude rapporte que 97% des femmes enceintes se sont vu délivrer au moins un médicament pendant leur grossesse ; et qu'en moyenne 10 médicaments différents sont délivrés pendant la grossesse. Ce chiffre étant bien supérieur à d'autres pays, notamment du nord de l'Europe (avec une prise de 2-3 médicaments pendant la grossesse). De plus, cette étude fait apparaître des inégalités sociales. En effet, des disparités sont constatées selon la catégorie socio-professionnelle (CSP), avec chez les femmes de CSP inférieure une exposition plus importante à des médicaments à risque et au contraire une moindre prise des suppléments recommandés lors de la grossesse.

La direction générale souligne qu'au vu du caractère peu discriminant du pictogramme, les analyses fines effectuées et discutées lors des séances du GT constituent des éléments indispensables pour les professionnels de santé dans leur choix lors de la prescription d'un traitement pour la femme enceinte ou en âge de procréer. En outre, la direction générale a rappelé l'engagement de l'ANSM dans l'évaluation du risque médicamenteux au cours de la grossesse et de l'information notamment au travers de :

- La création de la cellule grossesse avec une équipe pluridisciplinaire au sein de la Direction de la Surveillance
- La coopération avec la Collège de médecine générale avec notamment :
  - La diffusion d'une plaquette d'information auprès des professionnels de santé ([http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/9f375de0cb4b7f96e64316ca7295d282.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9f375de0cb4b7f96e64316ca7295d282.pdf))
  - La mise en place de session dédiée « Médicaments et grossesse » lors des journées régionales du Collège de la médecine générale
  - Le lancement d'un appel à projet de recherche en 2018 pour le financement d'un projet réseaux national sur la thématique Produits de santé et Grossesse ([http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Appels-a-projets-de-recherche/Appel-a-projets-de-recherche-2018/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Appels-a-projets-de-recherche/Appel-a-projets-de-recherche-2018/(offset)/0))

<sup>1</sup> R Demailly et al. 2017. Prescription Drug Use During Pregnancy in France: A Study From the National Health Insurance Permanent Sample. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 26 (9), 1126-1134.

## 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
<b>Liens d'intérêt</b>	Aucun lien nécessitant une restriction de participation n'a été identifié.

### Présentation de la problématique

Faute de temps, ce sujet n'a pas pu être présenté en séance et sera traité lors d'un prochain Groupe de travail.

## 2. Dossiers Thématiques

### 2.3 Anti-vitamines K

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

#### Généralités

Les anticoagulants oraux anti-vitamine K (AVK) commercialisés en France sous forme orale sont répartis en deux familles : les dérivés coumariniques (warfarine et acénocoumarol) et les dérivés de l'indane-dione (fluindione). Leurs demi-vies d'élimination sont différentes : de 35 à 45 heures pour la warfarine, 31 heures pour la fluindione et 8 heures pour l'acénocoumarol. Le mécanisme d'action des AVK est lié à l'inhibition de la vitamine K époxide réductase. Les anti-vitamines K ont un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation qui sont Vitamine K dépendants :

- Les facteurs II, VII, IX et XI. Il s'en suit une diminution de la production de thrombine.
- La protéine C

#### Indications

- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués: thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine.
- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.

#### Risque en cas d'exposition au cours de la grossesse

Les AVK traversent le placenta et exposent, s'ils sont pris en cours de grossesse, à une augmentation du risque de :

- fausses couches spontanées et de morts fœtales in utero (dont les mécanismes sont mal connus), de prématurité ;
- malformations congénitales, qui dépendent de la période d'exposition :
  - Entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée : les AVK entraînent un syndrome malformatif, appelé « Embryopathie à la warfarine » ou « Embryopathie aux anti-vitamines K ». La fréquence de cette embryopathie se situe autour de 4 à 7 % des grossesses exposées pendant la période à risque.
  - Après 9 semaines d'aménorrhée : les AVK entraînent des anomalies du système nerveux central dans 1 à 2% des cas en particulier si l'exposition est poursuivie au cours des 2ème et 3ème trimestres.
- hémorragie fœtale ou néonatale, résultant d'une capacité limitée de synthèse des facteurs de coagulation vitamine K dépendant par le foie fœtal et de l'absence de passage placentaire des facteurs procoagulants maternels.

Un retentissement sur le développement neurocomportemental à long terme est débattu.

#### Indications des AVK pendant la grossesse

L'utilisation des AVK est proscrite pendant toute la grossesse en raison du risque tératogène, fœtotoxique et néonatal, à l'exception de situations extrêmement limitées. En effet, les situations justifiant un traitement par AVK au cours de la grossesse sont circonscrites aux situations exceptionnelles pour lesquelles l'héparine ne peut être utilisée notamment si le risque thromboembolique reste majoré par rapport aux AVK : c'est le cas lors de prothèse valvulaire cardiaque mécanique. Les modalités de prise en charge du traitement anticoagulant chez la femme enceinte avec prothèse mécanique ont fait l'objet de nombreux débats. En effet, l'hypercoagulabilité contemporaine de la grossesse majore les risques thromboemboliques propres à la prothèse qui doivent être mis en balance avec le risque fœtal/néonatal dû aux AVK, et le risque maternel d'accidents thromboemboliques ou de décès en cas de substitution des AVK. Dans ce contexte particulier, après une information claire et précise de la patiente, le choix entre la poursuite du traitement par AVK et un relais par une héparine doit reposer sur le risque individuel de thrombose, préférentiellement après discussion collégiale.

En cas d'exposition en cours de grossesse, la femme enceinte doit être orientée vers le Centre pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal et la surveillance prénatale sera adaptée à la période d'exposition intra-utérine aux AVK (face, le squelette, la croissance fœtale et le système nerveux central). En cas de poursuite d'un traitement par AVK pendant la grossesse, devant le risque hémorragique du per-partum, la substitution par l'héparine s'impose à partir de la 36ème semaine d'aménorrhée.

#### Femmes en âge de procréer

Une contraception est donc nécessaire chez toute femme traitée en âge de procréer. Si un traitement par AVK doit être pris au long cours, il faut tout faire pour planifier la grossesse, afin de le substituer par un antithrombotique plus

approprié. Une discussion doit aussi avoir lieu lors de l'indication d'une chirurgie valvulaire chez une jeune femme ayant possiblement un projet de grossesse : valve mécanique ou bio prothèse ?

### Avis du groupe de travail (GT)

**Distinction entre les spécialités** : quel que soit l'anti-vitamine K, la tératogénicité procède du même mécanisme d'action (impliquant la vitamine K – défaut de calcification), cet effet est donc considéré commun à tous les anticoagulants AVK. *A contrario*, sur le plan de l'efficacité, il est noté que le niveau de preuve d'efficacité chez les porteurs de valves mécaniques est différent entre les AVK puisque les données disponibles dans la littérature scientifique concernent quasiment uniquement la warfarine. De la même manière, il a été constaté que les effets indésirables d'ordre immuno-allergique diffèrent entre la fluindione et les AVK de la famille des coumariniques (warfarine et acénocoumarol), avec une fréquence supérieures de réactions immunoallergiques avec la fluindione<sup>2</sup>. Ainsi, il apparaît nécessaire de distinguer la warfarine des deux autres substances actives.

**Effet dose** : si les effets tératogènes décrits avec la warfarine semblent dose-dépendants, les membres du GT s'accordent sur le fait que les données actuelles sont trop limitées pour intégrer une information sûre et précise sur cet aspect dans l'information produit. En effet, les données disponibles ne concernent que la warfarine et les effets malformatifs ; il n'a pas été établi de dose-seuil permettant d'écarter un risque ; et il n'apparaît pas possible de statuer sur une dose puisque cela aura également une incidence sur l'efficacité.

**Alternatives thérapeutiques** : Dans certaines situations cliniques, essentiellement les prothèses mécaniques valvulaires cardiaques, l'efficacité de l'héparine peut ne pas être suffisante, la question du maintien ou de l'introduction d'AVK au cours de la grossesse pourra être envisagée, au cas par cas, après une évaluation (en multidisciplinarité) du bénéfice/risque individuel, une information complète de la patiente et moyennant une surveillance échographique adaptée. A noter que si le cas de la thrombocytopenie de type 2 immunoallergique à l'héparine a été évoqué, cette situation n'a pas été retenue comme une situation permettant d'envisager le maintien ou l'introduction d'AVK au cours de la grossesse.

### Questions posées

#### Avis relatif aux questions posées

##### Êtes-vous favorable à la nécessité d'une contraception chez les femmes en âge de procréer ?

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

*Avis minoritaires*

##### Êtes-vous favorable à l'ajout d'une mention sur une relation effet-dose ?

*Avis majoritaires* Non à l'unanimité des votantes (sur 8 votants)

*Avis minoritaires*

##### Êtes-vous favorable à l'ajout d'une mention sur la nécessité d'informer la patiente du risque ?

*Avis majoritaires* Oui à l'unanimité des votantes (sur 8 votants)

*Avis minoritaires*

### Références

ANAES – Conférence de consensus. Thrombophilie et grossesse (prévention des risques thrombotiques et placentaires. Institut Pasteur-Paris ; 2003.

Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsch J. Venous thromboembolism ; thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2008; 133 (Suppl. 6) : S844-86.

Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulant of pregnant women with mechanical heart valves. A systemic review of the literature. Arch Int Med 2000; 160:191-196.

Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, Romano G, Della Corte A, Renzulli A, et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. Obstet Gynecol 2002; 99: 35-40.

D'Souza R, Ostro J, Shah PS. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis European Heart Journal (2017) 38, 1509–1516.

ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG), the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), and the German Society for Gender Medicine (DGesGM). A paraître en 2018.

Hall JAG, Paul RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of coagulation during pregnancy. Am J Med. 1980; 68:122-140.

Hirsch J, Cade JF, O'Sullivan EF. Clinical experience with anticoagulant therapy during pregnancy. Br Med J. 1970; 1:270-273.

Houwert-de Jong M, Gerards LJ, Tetteroo-Tempelman CAM, de Wolff FA. May mothers taking acenocoumarol breast feed their infants. Eut J Clin Pharmacol. 1981, 21:61-64.

<sup>2</sup> ANSM (19/06/2017) : Fluindione (Préviscan®) : Mises en garde sur le risque d'effets indésirables immuno-allergiques - Lettre aux professionnels de santé - Point d'information (<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Previscan-fluindione-et-risque-immuno-allergique-Point-d-Information>)

McKenna R, Cole ER, Vasan V. Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? J Pediatr., 1983; 103:325-327.

Orme ML, Lewis PJ, de Swiet M, et al. May mothers given warfarin breast-feed their infants? Br Med J., 1977;1: 1564-1565.

Pauli RM, Haun J. Intrauterine effects of coumarin derivatives. Dev Brain Dysfunct. 1993;6:229-247.

Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, Paulus W, Vial T, et al. Vitamine K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. Thromb Haemost 2006; 95: 949-57.

Steinberg ZL, Clara P. Maternal and Fetal Outcomes of Anticoagulation in Pregnant Women With Mechanical Heart Valves. Journal of the American College of Cardiology. 2017, 69(22).

Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, Touwen BC, van der Veer E, Heymans H. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins. Overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. Teratology 2002; 6:127-40.

Van Hagen IM, Roos-Hesselink JW. Pregnancy in Women With a Mechanical Heart Valve Data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) Circulation. 2015;132:132-142.

Vause S, Clark B, Tower CL, Hay CRM, Knight M (on behalf of UKOSS). Pregnancy outcomes in women with mechanical prosthetic heart valves: a prospective descriptive population based study using the United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS) data collection system. 2016. BJOG.

Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. J Am Coll Cardiol. 1999;33(6):1637-1641.

## 2. Dossiers Thématiques

### 2.4 Cas marquants - Triptans

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

### Présentation de la problématique

Les membres du Groupe de travail sont informés d'un cas de retard de croissance intra-utérin sévère ayant conduit à une interruption médicale de grossesse chez une patiente prenant du zolmitriptan 2 à 3 fois par semaine.

### Avis du groupe de travail (GT)

Il est convenu de réaliser une revue des données disponibles dans la littérature scientifique concernant la classe des triptans en cas de prise au cours de la grossesse.

<b>Questions posées</b>	Sujet pour discussion
-------------------------	-----------------------

## 2. Dossiers Thématiques

### 2.5 Cas marquants - FERINJECT® (carboxymaltose ferrique)

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

### Présentation de la problématique

Les membres du Groupe de travail sont informés d'un cas d'urticaire chez une femme après administration de Ferinject ayant entraîné une hypertonie utérine avec bradycardie fœtale nécessitant une césarienne en urgence.

### Avis du groupe de travail (GT)

La répercussion fœtale étant la conséquence d'une hypersensibilité maternelle à la substance, les membres du GT considèrent qu'une information générale sur le risque d'hypersensibilité et du bon usage de Ferinject (incluant le contexte de la grossesse), sera plus adaptée.

<b>Questions posées</b>	Sujet pour discussion
-------------------------	-----------------------

### 3. Dossiers Produits – Substances (National)

#### 3.1 NAUSICALM (dimenhydrinate)

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

#### Présentation de la problématique

Faute de temps, ce sujet n'a pas pu être présenté en séance, un retour des experts sur les questions posées ci-après sera sollicité par mail.

#### 3.2 GYMISO (misoprostol)

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

#### Présentation de la problématique

Le laboratoire LINEPHARMA a déposé une demande de variation de Résumé des caractéristiques du produit (RCP) et notice pour sa spécialité GYMISO en demandant notamment modification de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse, allaitement », en ce qui concerne le risque tératogène chez l'animal et dans l'espèce humaine. En parallèle, au niveau européen, les PSUSA misoprostol sont en cours d'évaluation :

- PSUSA misoprostol dans son indication gynécologie
- PSUSA misoprostol dans son indication gastrologie
- PSUSA misoprostol en association avec le diclofénac toute indication confondue

#### Indications GYMISO (procédure nationale) – commercialisé uniquement en France

- Interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49ème jour d'aménorrhée.
- Préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre

#### Fréquence globale de malformations

Une méta-analyse a été réalisée en se basant sur les 4 études de cohortes prospectives publiées dans la littérature scientifique :

- Dal Pizzol et al., 2008
- Barbero et al., 2011
- Vauzelle et al. 2013
- Auffret et al. 2016 (à noter que les données relatives au groupe témoin ne sont pas publiées et ont été fournies par les auteurs)

Le taux de malformations après l'exposition in utero au misoprostol est statistiquement augmenté par rapport aux populations témoins non exposées (OR = 2,70 [1,54 – 4,74] ; figure 1). L'hétérogénéité des études et les biais de publication semblent faibles (figures 1 et 2).

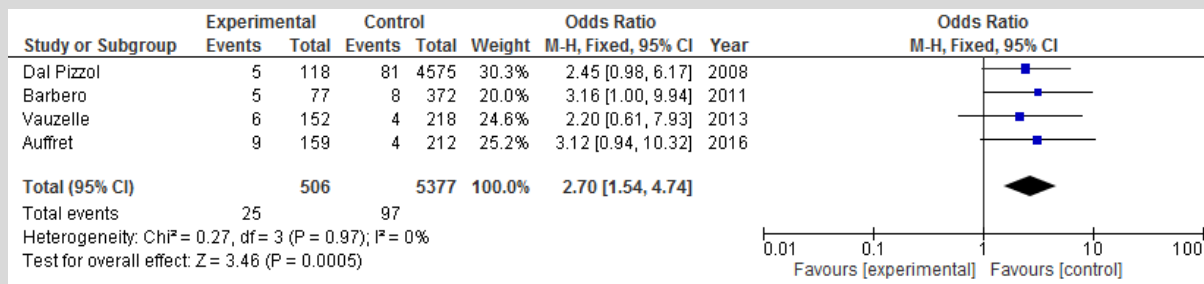
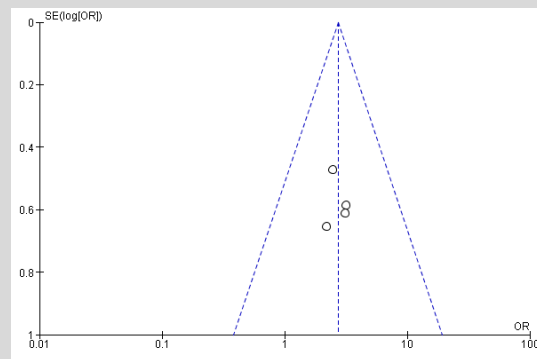


Figure 1: Forest plot de la méta-analyse à partir des 4 études prospectives sur misoprostol



**Figure 2: Funnel plot de la méta-analyse à partir des 4 études prospectives sur misoprostol**



## **Profil malformatif**

### Méthode

Pour établir le profil malformatif chez les fœtus/enfants exposés in utero au misoprostol, les données de la Base nationale de recherche des doublons (BNPV) et des 4 études épidémiologiques prospectives ont été compilées.

### Résultats

**Cas issus de la BNPV :** à la date du 06 décembre 2017, il a été enregistré sur le territoire français, 49 cas de malformation chez des fœtus/nouveau-nés, après exposition in utero au misoprostol. A noter, l'issue de grossesse est connue dans 43 cas. A noter que pour les 6 cas sans information sur l'issue, les malformations ont été identifiées lors d'examens échographiques et les patientes ont ensuite été perdues de vue. Parmi les 43 cas dont l'issue de grossesse est connue :

- 23 grossesses ont donné lieu à une naissance vivante
- 20 grossesses se sont terminées par une mort in utero ou un avortement.

**Cas issus de la littérature :** Les quatre études prospectives sont :

- Auffret *et al*, 2016 : Sur le total des 183 nouveau-nés/fœtus ayant eu une exposition in utero au misoprostol, 10 cas de malformations ont été rapportés dans les deux groupes de l'étude (n=8 dans le groupe 1 « indication : interruption volontaire de grossesse » et n=2 dans le groupe 2 « autres indications/indications inconnues ». Ces 10 cas étant survenus sur le territoire français, un travail de recherche des doublons avec les cas rapportés en pharmacovigilance a été effectué. Aucun doublon n'a pu être identifié de façon certaine.
- Vauzelle *et al*, 2013 : Parmi le groupe incluant les grossesses exposées au misoprostol au premier trimestre (N=246), 6 cas de malformations ont été décrits. Ces 6 cas étant survenus sur le territoire français, un travail de recherche des doublons avec les cas rapportés en pharmacovigilance a été effectué. Deux cas ont été retenus comme des doublons avec ceux rapportés dans la BNPV (BX0500152 et PV0580248).
- Barbero *et al*, 2011 : Parmi le groupe incluant les grossesses exposées au misoprostol au premier trimestre (N=94), 5 cas de malformations majeures ont été décrits.
- Dal Pizzol *et al*, 2008 : Parmi le groupe incluant les grossesses exposées au misoprostol (N=120), 5 cas de malformations majeures ont été décrits.

Les données issues de la littérature apportent donc à cette analyse un total de 24 cas de malformations chez des nouveau-nés/fœtus ayant été exposés in utero au misoprostol (et deux cas déjà identifiés dans les cas BNPV).

### Bilan de l'ensemble des cas (BNPV + littérature)

En cumulant les données issues de la BNPV et ceux décrits dans la littérature, un total de 73 cas a été retenu pour l'analyse. Certains fœtus/enfants étant porteurs d'anomalies multiples, ces 73 cas correspondent à un total de 118 malformations, dont la répartition en sous-groupes d'anomalies congénitales est décrite dans le tableau 1. Parmi les sous-groupes de malformations, 4 incluent 2/3 des malformations (n = 80 ; 67 %). Cette répartition dessine un profil malformatif non comparable à celui décrit par EUROCAT (données issues de registres sur la période 2011 – 2015). En effet, il ressort une sur-représentation des anomalies congénitales des membres (Limb), du système nerveux central (CNS) et des séquences, chez les nouveau-nés/fœtus ayant été exposés in utero au misoprostol.

- Sous-groupe « LIMB » : représente 28% des malformations rapportées dans 26 cas issus de la BNPV et de la littérature c'est-à-dire un total de 33 malformations. Les anomalies réductionnelles des membres et les pieds bots sont actuellement mentionnées dans les RCP/Notice des spécialités à base de misoprostol.
- Sous-groupe « CNS » : représente 21% des malformations rapportées dans 22 cas issus de la BNPV et de la littérature c'est-à-dire un total de 25 malformations. Les anomalies du CNS ne sont pas actuellement mentionnées dans les RCP/Notice des spécialités à base de misoprostol. Au vu de la sur-représentation de ce sous-groupe de malformations ainsi que la survenue de 4 mêmes types de malformations au sein de ce sous-groupe, il est proposé d'ajouter ce type d'anomalies cérébrales.
- Sous-groupe « Cardiac » : 11 cas ont présenté une malformation appartenant ce sous-groupe de malformation. Une répartition homogène des types de malformations cardiaques est observée, avec une sous-représentation de ce groupe de malformations (en raison de l'excès des certaines autres).
- Sous-Groupe « Sequence » : Ce sous-groupe englobe 9 cas avec :
  - 6 syndromes de Moëbius
  - 6 syndromes de Pierre-Robin

- o 1 syndrome Poland

A noter, deux cas de nouveau-né associent le syndrome de Moëbius et le syndrome de Pierre Robin. Le syndrome de Moëbius est décrit dans la proposition de modification du RCP par le laboratoire de la façon suivante : « L'exposition prénatale au misoprostol a également été associée au syndrome de Moëbius (paralysie faciale congénitale, avec ou sans atteinte des membres) [...] ». Le syndrome de Pierre Robin (triade morphologique orofaciale faite d'un rétrognathisme, d'une glossoptose et d'une fente vélo-palatine postérieure médiane) n'est pas quant à lui décrit. La pertinence d'ajouter la séquence de Pierre Robin est à discuter

- Sous-groupe « Urinary » : 7 malformations rapportées. Une répartition homogène des types urinaires est observée.
- Sous-groupe « Oro-facial » : Ce sous-groupe est prédominé par 3 cas de rétrognathisme. La pertinence d'ajouter cette malformation est à discuter (le rétrognathisme étant un élément de la séquence Pierre Robin).
- Sous-groupe « Abdominal wall defects » : Ce sous-groupe est intégralement composé de cas de gastroschisis (n = 3). La pertinence d'ajouter cette malformation est à discuter.
- Sous-groupe « Digestive System » : se compose d'un cas de mal rotation intestinal et d'un cas avec de multiples malformations digestive.
- Les autres sous-groupes : 17 autres malformations se répartissent dans 8 sous-groupes.

CONGENITAL ANOMALY SUBGROUPS	NUMBER OF MALFORMATION	%	EUROCAT REPARTITION <sup>3</sup> (% of the subgroup of malformation among all malformations)
LIMB	33	28%	17 %
CNS	25	21%	10 %
CARDIAC	11	9%	30%
SEQUENCE	11	9%	Not mentioned
URINARY	7	6%	
ORO-FACIAL	6	5%	
DIGESTIVE SYSTEM	5	4%	
OTHERS	4	3%	
SKELETAL	3	3%	
SKIN	3	3%	
ABDOMINAL WALL DEFECTS	3	3%	
EAR	2	2%	
PULMONARY	2	2%	
HEAD	1	1%	
GENITAL	1	1%	
RESPIRATORY	1	1%	
<b>TOTAL GÉNÉRAL</b>	<b>118</b>	<b>100%</b>	

*Tableau 1 : répartition du nombre de malformations dans les sous-groupes d'anomalies congénitales*

## Références

Dal Pizzol et al., Exposure to misoprostol and hormones during pregnancy and risk of congenital anomalies. Cad Saude Publica. 2008;24(6):1447-1453.

Barbero et al., Efecto teratogenico del misoprostol: un estudio prospectivo en Argentina. Arch Argent Pediatr. 2011;109(3):226-231.

Vauzelle et al. Birth defects after exposure to misoprostol in the first trimester of pregnancy: prospective follow up study. Reprod Toxicol. 2013;36:98-103.

Auffret et al. Misoprostol exposure during the first trimester of pregnancy: Is the malformation risk varying depending on the indication? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;207:188-192.

## Avis du groupe de travail (GT)

Les membres du GT s'accordent concernant la robustesse des résultats de la méta-analyse présentés et de l'existence d'une augmentation du risque de malformations par rapport à une population témoin dont le taux de malformations majeures est de l'ordre de 2%. Cependant, bien qu'un ordre de grandeur précisant la fréquence de malformations puisse être informatif, les membres ne souhaitent pas ajouter cette information dans le RCP.

Par ailleurs, les membres du GT approuvent la nécessité de mettre à jour le RCP des spécialités à base de misoprostol en ajoutant le risque d'anomalies du système nerveux central. Néanmoins, concernant les autres risques, les membres estiment qu'il est préférable de ne pas détailler ce type d'information dans le RCP. Un membre du GT souhaite préciser que l'information du risque de survenue d'un syndrome de Pierre-Robin en cas d'exposition in utero au misoprostol peut être importante pour l'accouchement et l'anticipation de la réanimation du nouveau-né.

<sup>3</sup> <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>

<b>Questions posées</b>	
<b>Etes-vous favorable à l'ajout d'une augmentation de la fréquence globale du risque de malformation par rapport à la population générale ?</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	Oui à l'unanimité (n =10 votants)
<i>Avis minoritaires</i>	
<b>Etes-vous favorable à l'ajout d'une donnée chiffrée sur l'augmentation de la fréquence globale du risque de malformation ?</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	Non à l'unanimité (n=10 votants)
<i>Avis minoritaires</i>	
<b>Etes-vous favorable à l'ajout dans le RCP du risque d'anomalies du système nerveux central en cas d'exposition in utero au misoprostol ?</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	Oui (9/10 votants)
<i>Avis minoritaires</i>	Non (1/10 votants)
<b>Etes-vous favorable à l'ajout dans le RCP des risques de syndactylie, de rétrognatisme et de gastrochisis ?</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	Non à l'unanimité (n=10 votants)
<i>Avis minoritaires</i>	
<b>Etes-vous favorable à l'ajout dans le RCP de la précision sur le risque de syndrome de Pierre-Robin ?</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	Non (9/10 votants)
<i>Avis minoritaires</i>	Oui (1/10 votants)

## **5. Tour de table**

Un des membres du GT qui avait exprimé son inquiétude quant à la toxicité rénale des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, en cas de prise au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, précise que les recherches qu'il a effectuées n'ont pas identifié de données confirmant son inquiétude. Ainsi, à ce stade, les recommandations actuelles : « contre-indiqués aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse et déconseillés au 1<sup>er</sup> trimestre » apparaissent satisfaisantes.