

Numéro unique de document : GT192017043
Date document : 13/12/2017
Direction de la Surveillance
Pôle : Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Personne responsable de l'instance : Dr P. Maison

Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement

GT19201704

Séance du 2 octobre 2017 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"/> tel	<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"/> tel	<input type="checkbox"/>	
Sophie GIL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> matin	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EXPERT EXTERNE PONCTUEL				
Valérie VANTALON	Expert externe	<input checked="" type="checkbox"/> apm	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Fabien LAVERGNE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)				
Jean-Michel RACE	Directeur DP2 CARDIO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Isabelle YOLDJIAN	Chef de pôle DP2 ENDO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pauline DAYANI	Evaluateur DP2 ENDO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Catherine DEGUINES	Chef de pôle DP3 NEURO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lucie SAGOT	Evaluateur DP3 NEURO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ophélie BROCA	Evaluateur DP4 VACCINS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cécile CHOQUET	Evaluateur DP4 VACCINS	<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 des Comptes rendus du Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement N° GT19201702 et GT19201703	Adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Antibiotiques – Etude Muanda <i>et al.</i> 2017	Discussion
2.2	Antidépresseurs – Troubles du spectre autistique	Discussion
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	DIAMOX (acétazolamide)	Adoption
3.2	EUTHYRAL (acétazolamide) (lévothyroxine liothyronine)	Adoption
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
5.	Tour de Table	

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
FCS	Fausse-couches spontanées
GT	Groupe de travail
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
EFEMERIS	Base de données française d'Evaluation chez la Femme Enceinte des Médicaments et de leurs Risques
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
MCM	Malformations congénitales majeures
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RR	Risque relatif
SA	Semaine d'aménorrhée
TSA	Trouble du Spectre Autistique
TSH	Thyréostimuline

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°GT19201702 et GT19201703

Les comptes rendus des GT n°19201602 et GT n°19201603 sont adoptés.

2. Dossiers Thématiques

2.1 Antibiotiques – Etude Muanda *et al.* 2017

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

Deux publications basées sur la cohorte de femmes enceintes canadiennes "Quebec pregnancy cohort" ont été publiées en 2017 et montrent un risque significativement augmenté d'avortements spontanés ou de malformations congénitales avec certains antibiotiques utilisés au cours de la grossesse. Le premier article concernant les fausses-couches spontanées (FCS)¹ est une étude cas-témoins, le deuxième article s'intéressant aux malformations congénitales majeures (MCM)² est une étude de cohorte. Les données sont issues de bases médico-administratives. Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour tenir compte de l'indication. Selon ces deux études, certaines quinolones (ciprofloxacine, norfloxacine, lévofloxacine), macrolides (azythromycine, clarithromycine), tétracyclines (doxycycline, minocycline), les sulfonamides et le métronidazole sont associés à un risque statistiquement augmenté de FCS. Les macrolides sont associés à une augmentation du risque de malformations du système digestif et les quinolones à un risque d'anomalies de l'appareil urinaire. Par substance, l'étude retrouve une association significative entre :

- ofloxacine et malformations majeures
- clindamycine et anomalies musculo-squelettiques et anomalies septales
- phénoxyéthylpénicilline et anomalies du système nerveux central
- érythromycine et malformations de l'appareil urinaire
- moxifloxacine et anomalies du système respiratoire
- doxycycline et anomalies du système circulatoire et malformations cardiaques et anomalies septales

Un premier point sur les recommandations d'utilisation des antibiotiques pendant la grossesse a été fait pendant le GT. Seule l'utilisation des macrolides pendant la grossesse ne dispose pas de recommandations spécifiques. En pratique, ceux-ci restent largement prescrits en première intention pendant la grossesse. L'utilisation des autres antibiotiques n'est pas recommandée pendant la grossesse sauf en cas de nécessité et si le rapport bénéfice/risque le justifie au vu de la sévérité de l'infection.

Avis du groupe de travail (GT)

Dans l'étude cas-témoins, le non-appariement sur l'âge de la mère (facteur de risque important de FCS) est un biais majeur. L'utilisation de données issues de bases de données administratives présentent certaines limites : manque de facteurs d'ajustement importants (tabac, alcool), non prise en compte de la sévérité de la pathologie, approximation de la consommation et de la date de prise des médicaments par des données de prescription. De plus au vu de la multiplicité des tests statistiques réalisés ainsi que l'absence d'ajustement de Bonferroni pour l'étude sur les MCM, une différence significative liée au hasard est attendue pour un certain nombre de comparaisons. Au vu des limites précitées, les membres du GT considèrent que les résultats issus de ces 2 études ne sont pas suffisamment robustes pour conclure quant au risque de malformations ou de fausses-couches suite à la prise d'antibiotiques au cours du premier trimestre de grossesse. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces résultats.

De manière générale, les mécanismes d'actions étant différents, il est plus pertinent de raisonner en termes de substances et non pas en termes de classes thérapeutiques pour évaluer le risque lié à l'utilisation des médicaments pendant la grossesse. Il est également à noter que ces risques ne se limitent pas aux malformations et aux fausses-couches. Les manifestations néonatales et les effets à distance devraient être plus largement pris en compte dans ces études, en tenant notamment compte de l'exposition pendant la période foetale.

Suite aux discussions concernant les recommandations d'utilisation des antibiotiques, les membres du groupe proposent à cette occasion de faire un point sur les recommandations relatives à l'utilisation des macrolides chez la femme enceinte ou en âge de procréer.

Questions posées

Avis relatif aux questions posées

Le signal identifié dans les 2 publications représente-t-il un signal faible, élevé ou une alerte ?

Avis majoritaires Faible à l'unanimité

Avis minoritaires

Un point sur les recommandations relatives à l'utilisation des macrolides chez la femme enceinte ou en âge de procréer est-il à envisager ?

Avis majoritaires Oui à l'unanimité

Avis minoritaires

¹ Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. 2017. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. CMAJ, 189(17):E625-E633.

² Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. 2017. Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A population based cohort study. Br J Clin Pharmacol., 83(11):2557-2571.

2.2 Antidépresseurs – Troubles du spectre autistique (TSA)

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

Une analyse des études publiées relatives à l'impact d'une exposition *in utero* aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sur le risque de survenue de troubles autistiques chez l'enfant avait été réalisée et présentée au GT du 17 Mars 2016. Une mise à jour tenant notamment compte des études publiées depuis la méta-analyse de Man *et al.* 2015, est réalisée en séance.

Études publiées avant 2015 : La question de l'impact d'une exposition *in utero* aux ISRS sur le risque de survenue de troubles autistiques chez l'enfant a fait l'objet de nombreuses publications aux résultats contradictoires et controversés. En 2015, la méta-analyse de Man *et al.* (2015) retenait 7 études d'association entre utilisation des ISRS pendant la grossesse et survenue d'un TSA chez les enfants. L'analyse de chacune de ces publications ainsi que de la méta-analyse a été développée dans un précédent rapport : 4 études retrouvaient une association significative entre l'utilisation des ISRS pendant la grossesse et la survenue d'un TSA chez les enfants, tandis que les 3 autres concluaient à une absence d'association.

Études publiées après 2015 : un nombre conséquent d'études méthodologiquement rigoureuses a été récemment publié sur l'impact d'une exposition *in utero* aux ISRS sur le risque de survenue de troubles autistiques chez l'enfant :

- 6 nouvelles études de cohortes (Boukhris *et al.*, 2015³ ; Brown *et al.*, 2017⁴ ; Malm *et al.*, 2016⁵ ; Suján *et al.*, 2017⁶ ; Rai *et al.*, 2017⁷ ; Viktorin *et al.*, 2017⁸)
- 2 nouvelles études cas-témoins (Castro *et al.*, 2016⁹ ; Clements *et al.*, 2015¹⁰)

En général, les résultats bruts retrouvent un risque relatif (RR) significativement augmenté entre l'exposition aux ISRS pendant la grossesse et le risque de TSA, et l'ajustement pour tous les facteurs de confusion semble produire une diminution du RR, jusqu'à être proche de 1.

Discussion - Conclusion

La grande majorité des études publiées sur l'impact *in utero* de l'exposition aux ISRS pendant la grossesse met en évidence une augmentation de la fréquence TSA chez les enfants exposés aux ISRS pendant la grossesse, sans lien de causalité retrouvé dans 7 des 8 dernières études publiées, avec pour les plus méthodologiquement rigoureuses d'entre elles des arguments et procédures qui contribuent à identifier les facteurs confondants.

En effet, pour la majorité de ces auteurs (Mezzacappa *et al.*, 2017¹¹), les troubles dépressifs maternels pendant la grossesse pourraient être un facteur de risque de TSA et constituer un facteur confondant avec l'exposition aux antidépresseurs. L'exposition aux ISRS étant alors un marqueur des formes les plus symptomatiques de troubles dépressifs durant la grossesse. Ainsi, la dépression maternelle pourrait partager une certaine prédisposition génétique avec les TSA. Pendant la vie fœtale, des modifications épigénétiques de l'ADN et de l'axe adréno hypothalamo pituitaire pourraient se produire lors d'exposition à un niveau de détresse majeure (Ornoy *et al.*, 2017¹²).

La documentation de la sévérité du trouble dépressif et de la qualité de sa réponse au traitement paraît cruciale pour les futures études d'impact d'une exposition *in utero* aux ISRS sur le risque de survenue de troubles autistiques chez l'enfant. Il reste recommandé de développer des études épidémiologiques d'effectif suffisant tenant compte de tous les facteurs confondants (somatiques et psychiatriques maternels et paternels, environnementaux et génétiques) recensés dans les TSA et où le diagnostic de trouble de l'humeur maternel avant et pendant la grossesse, la mesure de son

³ Boukhris T, Sheehy O, Mottron L3, Bérard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatr.* 2015;14:1-8.

⁴ Brown HK, Ray, JG, Wilton AS, Lunsky Y *et al.* Antidepressant Use During Pregnancy and Autism Spectrum Disorder in Children *JAMA.* 2017;317(15):1544-1552.

⁵ Malm H., Brown A.S., Gissler M., Gyllenberg D., Hinkka-Yli-Salomäki S., McKeague I.W. Gestational Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Offspring Psychiatric Disorders: A National Register-Based Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2016.

⁶ Suján, AC; Rickert ME; Öberg AS. Quinn PD; Diaz SH *et al.* Associations of Maternal Antidepressant Use, Preterm Birth, Small for Gestational Age, Autism, and ADHD. *JAMA.* 2017;317(15):1553-1562.

⁷ Rai D, Lee BK, Dalman C, Newschaffer C, Lewis G and Magnusson C. Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: population based cohort study. *BMJ* 2017; 358 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j2811> (Published 19 July 2017)

⁸ Viktorin A, Uher R, Reichenberg A, Levin SZ, Sandin S. Autism risk following antidepressant medication during pregnancy *Psychological Medicine*, 2017; doi:10.1017/S0033291717001301

⁹ Castro VM, Kong SW, Clements CC, Brady R, Kaimal AJ, Doyle AE, Robinson EB, Churchill SE, Kohane IS, Perlis RH. Absence of evidence for increase in risk for autism or attention deficit hyperactivity disorder following antidepressant exposure during pregnancy: a replication study. *Transl Psychiatry.* 2016;6:e708

¹⁰ Clements CC, Castro VM, Blumenthal SR, Rosenfield HR, Murphy SN, Fava M, Erb JL, Churchill SE, Kaimal AJ, Doyle AE, Robinson EB, Smoller JW, Kohane IS, Perlis RH. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. *Mol Psychiatry.* 2014

¹¹ Mezzacappa A; Lasica PA; Gianfagna F; *et al.* Autism Risk According to Period of Prenatal Antidepressant Exposure *JAMA Pediatr.* 2017;171(6):555-563.

¹² Ornoy A, Koren G Review Article: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors during pregnancy: do we have more definite answers related to prenatal exposure ? *Birth Defects Research* 109: 898-908, 2017

intensité (sévérité ; accès à des services de consultation ou d'hospitalisation spécialisée, accès aux urgences, notions de TS, nombre de consultations, durée du suivi sur les années antérieures, qualité de réponse au traitement) seraient correctement documentés et pourraient faire l'objet de groupe de comparaison.

Avis du groupe de travail (GT)

Concernant la stratégie thérapeutique, de façon générale il est rappelé qu'un traitement antidépresseur est indiqué dans les épisodes dépressifs majeurs et que la nécessité d'un traitement doit être reconsidérée, par réévaluation du rapport bénéfice/risque, en prévision d'une grossesse et/ou chez une femme enceinte.

Sur la base de ces éléments, les membres du GT estiment que cette mise à jour de l'état des connaissances des risques de troubles du spectre autistique chez les enfants exposés *in utero* aux antidépresseurs, conforte la conclusion émise lors du précédent GT, qui était : « *Sur la base de ces éléments les membres ont conclu à l'unanimité que, si une augmentation du risque de TSA liée à la prise d'ISRS pendant la grossesse existait, les données actuelles ne permettraient pas de mettre en évidence cette augmentation du risque.* ».

Questions posées

Sujet pour discussion

3. Dossiers Produits – Substances (National)

3.1 DIAMOX (acétazolamide)

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 AVENTIS
Liens d'intérêt	Mme POROKHOV n'a pas participé à la présentation, ni aux délibérations relatives à ce dossier en raison de l'existence d'un risque de conflit d'intérêt.

Présentation de la problématique

L'acétazolamide (Diamox) est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, avec une forme orale (250 mg, comprimé sécable) et injectable (500 mg, lyophilisat et solution pour usage parentéral). Il est indiqué dans le traitement d'attaque des hypertonies oculaires élevées, le traitement de certaines alcaloses métaboliques, en particulier au cours des décompensations des insuffisances respiratoires chroniques nécessitant le recours à la ventilation mécanique, et dans le traitement symptomatique du mal des montagnes (uniquement pour la forme orale). Actuellement la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) mentionne un effet tératogène chez l'animal (sans préciser le type de malformations), et des données cliniques limitées ne révélant pas d'effet malformatif ou fœtotoxique.

Suite à un cas de malformation recueilli par un Centre régional de pharmacovigilance, avec le DIAMOX comme seul suspect, une analyse de l'ensemble des données cliniques disponibles chez la femme enceinte a été demandée au laboratoire titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) de cette spécialité. Ont été recensées et analysées : les données fournies par le laboratoire (incluant les cas de la Base nationale de pharmacovigilance - BNPV - et d'Eudravigilance), les données de la littérature, ainsi que les autres données françaises sollicitées (6 registres de malformations congénitales, Centre de référence sur les agents tératogènes - CRAT -, Base de données française d'Évaluation chez la Femme Enceinte des MÉdicaments et de leurs RISques -EFEMERIS-, Base nationale de pharmacovigilance spécifique à la grossesse -TERAPPEL-).

Les questions posées dans le cadre du présent GT concernent 3 aspects : (i) mise à jour des données sur le risque tératogène ; (ii) ajout des effets fœtotoxiques dans le libellé ; (iii) la conduite à tenir à imposer au cours de la grossesse, en fonction de la formulation. La synthèse des données disponibles sur l'utilisation de l'acétazolamide pendant la grossesse a été présentée en séance, dans l'optique de la réponse à ces trois questions.

1) Effets malformatifs

a) Données animales

L'acétazolamide est tératogène chez le rongeur (rat, souris, hamster) entraînant des malformations des membres supérieurs, mais pas chez le singe. D'autres anomalies telles que des exencéphalies, anophtalmies ou microphthalmies, fentes palatines et anomalies squelettiques axiales ont également été observées chez la souris. Chez le lapin, à des doses maternotoxiques (acidose maternelle et modifications électrolytiques), une augmentation dose-dépendante des anomalies squelettiques axiales est observée. Chez la souris, lorsqu'administré en combinaison avec de l'amiloride au moment critique du développement de l'uretère, l'acétazolamide a entraîné un développement anormal de l'uretère et des reins.

b) Données cliniques

Les données actuellement disponibles sont limitées, avec environ 100 grossesses exposées au moins au cours du 1^{er} trimestre, avec une issue connue.

En considérant l'ensemble des données, 20 cas de malformations congénitales majeures avec exposition au moins au 1^{er} trimestre de grossesse (14 malformations majeures isolées et 6 malformations multiples), 1 cas de malformation inconnue et 1 cas de malformation mineure isolée ont été retrouvés.

Un profil malformatif semble émerger. Parmi ces 22 cas de malformations, il ressort :

- 6 malformations touchant des membres (+ co-expositions)
 - o 1 absence orteil au pied (+ topiramate)
 - o 1 chondrodysplasie liée à la maladie auto-immune d'après les auteurs
 - o Pieds bots, mains bottes, limitation articulaire doigts, en association avec des malformations des yeux, et une microstomie (+ Brimonidine et Carpilo)
 - o Ectrodactylie, syndactylie en association avec oligodontie
 - o Micromélie, en association avec une cataracte, et une malformation cardiaque
 - o Hexadactylie, en association avec des anomalies squelettiques (+ Carbamazépine, Alepsal, Lasilix)
- 6 malformations cranio-maxillofaciales majeures + 1 malformation mineure
 - o Craniosynostose
 - o Dysmorphie faciale (hypertélorisme, philtrum court, lisse et bombé) (+ valproate)
 - o Plagiocéphalie/ craniosténose (+LSD, cocaïne, tabac)
 - o Microstomie en association avec une malformation des membres et des yeux

- Oligodontie en association avec des malformations des membres
 - Plagiocéphalie en association avec hypospadias, hernie inguinale, hernie ombilicale, prématurité (+ tabac, aspégic, diabète)
 - + 1 rétrognatisme mineur (+Topiramate, amitryptiline)
- 4 malformations des yeux
 - 1 aniridie bilatérale isolée (origine familiale probable)
 - 1 cataracte associée à une malformation cardiaque, micromélie, sténoses valves pulmonaires
 - 1 esotropie, associée à un souffle au cœur et arthrite rhumatoïde juvénile
 - 1 microphthalmie / enophtalmie en association avec des malformations des membres et une microstomie
 - 4 malformations cardiaques
 - Anévrisme ventriculaire (mort ultra-utérine) (+ carbamazépine, lamotrigine)
 - Communication interauriculaire (+ contraceptif oral jusqu'à 30 semaines d'aménorrhée –SA-)
 - Souffle au cœur associé à une esotropie et arthrite rhumatoïde
 - Malformation cardiaque, associée une micromélie, sténoses valves pulmonaires et cataracte.

La similitude des malformations observées chez l'animal et chez l'humain, notamment les malformations des membres et des yeux renforce le signal.

Les données prospectives sont limitées mais montrent un taux de malformations majeures d'environ 7,55 % [0.4—14.7] en regroupant les données du CRAT (2 cas / 22 naissances vivantes), Terappel (1 cas / 24 naissances vivantes) et Efemeris (1 cas dur 7 naissances vivantes)

2) Effets foetotoxiques

- Faible poids à la naissance, retard de croissance intra-utérin (RCIU)

Une étude prospective a montré que l'administration d'acétazolamide au cours du dernier mois de grossesse entraînait une augmentation statistiquement significative des faibles poids de naissance chez les enfants exposés (n = 6) par rapport au groupe contrôle (n = 24 femmes en bonne santé), avec 50 % des nouveau-nés exposés à l'acétazolamide ayant un faible poids de naissance (naissance ≥ 37 SA) (Razeghinejad and Nowroozzadeh 2010)¹³.

De plus, 7 cas de retard de croissance intra-utérin ont été rapportés parmi l'ensemble des cas collectés. Le risque de RCIU est également connu avec le topiramate qui est également un inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

- Oligo-hydramnios

2 cas d'oligoamnios (voire anamnios) et 2 cas d'hydramnios ont été rapportés parmi l'ensemble des cas collectés.

- Anomalies hydro-électrolytiques

En raison de son mécanisme d'action, des anomalies hydro-électrolytiques (acidose métabolique, hypocalcémie et hypomagnésémie, déshydratation, acidose rénale, etc.) sont possibles et ont d'ailleurs été rapportées dans la littérature en cas d'exposition en fin de grossesse (Crane 1957¹⁴, Merlob, Litwin *et al.* 1990¹⁵, Ozawa, Azuma *et al.* 2001¹⁶).

Avis du groupe de travail (GT)

Les membres du groupe de travail confirment le signal de tératogénéicité et sont en faveur d'une mise à jour de la rubrique 4.6 du RCP (et de la notice, en cohérence). S'agissant de la conduite à tenir, en l'absence d'alternatives thérapeutiques dans certaines indications et étant donné le contexte d'urgence de certaines indications, les membres du GT s'accordent sur le fait qu'une contre-indication ne peut être proposée.

Au vu de ce signal confirmé, il apparaît nécessaire de renforcer le libellé actuel de la rubrique 4.6 du RCP (et de la notice, en cohérence), afin de préciser que :

- ❖ Les données cliniques rapportent des cas de malformations après exposition *in utero* à l'acétazolamide, dont certaines malformations concordent avec celles observées dans les données animales ;
- ❖ L'acétazolamide ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue ;
- ❖ Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement ;
- ❖ Des anomalies hydro-électrolytiques, du volume de liquide amniotique ainsi que des retards de croissance ont été rapportés chez les enfants exposés *in utero* à l'acétazolamide ;
- ❖ Les surveillances prénatales et/ou néonatales nécessaires en cas d'exposition au cours de la grossesse.

En outre :

- Il devra être demandé au laboratoire titulaire de l'AMM de compléter la rubrique 5.3 en précisant les malformations observées chez l'animal ;
- Il est à noter que dans d'autres pays, l'acétazolamide a d'autres indications, notamment dans le glaucome, dans l'épilepsie, en tant que diurétique (œdèmes induits par des médicaments, insuffisance cardiaque congestive). La

¹³ Razeghinejad, M. R. and M. H. Nowroozzadeh (2010). "Anti-glaucoma medication exposure in pregnancy: an observational study and literature review." *Clin Exp Optom* 93(6): 458-465.

¹⁴ Crane, C. (1957). "Effect on fetus of mothers taking a diuretic." *JAMA* 1654: 1517.

¹⁵ Merlob, P., A. Litwin and N. Mor (1990). "Possible association between acetazolamide administration during pregnancy and metabolic disorders in the newborn." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 35(1): 85-88.

¹⁶ Ozawa, H., E. Azuma, K. Shindo, M. Higashigawa, R. Mukouhara and Y. Komada (2001). "Transient renal tubular acidosis in a neonate following transplacental acetazolamide." *Eur J Pediatr* 160(5): 321-322.

littérature scientifique fait également état d'une utilisation hors AMM dans le traitement hypertension intracrânienne idiopathique. Il a été rappelé que le traitement de première intention dans le cas d'une hypertension intracrânienne idiopathique était une ponction lombaire jusqu'à 20 SA. Ainsi, il apparaît nécessaire d'informer les sociétés savantes sur ces risques, d'identifier les utilisations hors AMM, et d'évaluer s'il existe ou non des situations dans lesquelles ce traitement s'avère indispensable et/ou aucune alternative thérapeutique n'est possible.

Notes Post GT :

- La rubrique 4.6 du RCP ne contient pas de sous-rubrique Fertilité, contrairement aux recommandations du « *Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling* ». Par conséquent, il devra être demandé au laboratoire titulaire de l'AMM de compléter cette sous-section.
- Ces demandes et modifications sont à appliquer à l'ensemble des spécialités contenant cette substance.

Questions posées

Avis relatif aux questions posées

Sur la base des données de la littérature et de la revue des cas, le signal concernant le risque de malformations lié à l'exposition *in utero* Diamox vous semble-t-il confirmé ?

Avis majoritaires Oui à l'unanimité (sur 7 votants)

Avis minoritaires

Etes-vous favorable à l'ajout des données relatives aux cas de malformations observées en cliniques dans le libellé, tel que proposé ?

Avis majoritaires Oui à l'unanimité (sur 7 votants)

Avis minoritaires

Etes-vous favorable à l'ajout des données relatives aux effets foetotoxiques, tel que proposé ?

Avis majoritaires Oui à l'unanimité (sur 7 votants)

Avis minoritaires

Etes-vous favorable à la conduite à tenir tel que proposé ?

Avis majoritaires Oui à l'unanimité (sur 7 votants)

Avis minoritaires

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

Présentation de la problématique

Métabolisme des hormones thyroïdiennes.
 La T4 (lévothyroxine) et la T3 (liothyronine) sont produites par la thyroïde sous l'influence de la TSH (Thyréostimuline) dans une proportion de 14/1 chez l'homme. La T4 est transformée en T3 au niveau tissulaire par des déiodinases. Déiodinase type 2 qui produit de la T3 active et deiodinase type 3 qui produit la reverse T3. L'activité de ces déiodinases est variable d'un tissu à l'autre et d'une personne à une autre en fonction d'un polymorphisme génétique. Il existe un consensus pour traiter les hypothyroïdies par thyroxine seule (Singer *et al.*, 1995¹⁷) partant du principe que T4 va se transformer en T3 et rétablir l'euthyroïdie. Cependant il existe un certain nombre de patients traités par T4 dont les dosages de TSH, T3, T4 sont normaux (Jonklaas *et al.*, 2008¹⁸) mais qui continuent à avoir des plaintes cliniques (Foeller 2015¹⁹ *et al.*, Cooper *et al.*, 2003²⁰). Ces patients sont améliorés par le traitement combiné T3+T4 (Wiersinger *et al.*, 2001²¹, Saravanan *et al.*, 2002²²), et il existe une popularité grandissante du traitement combine (Foeller *et al.*, 2015) par rapport à la monothérapie par T4. Cette tendance risque de voir augmenter le nombre de patientes sous T4+T3. Pour le couple materno-foetal la T4 maternelle subit un transport actif placentaire puis est transformée en T3 par la déiodinase 2 fœtale particulièrement riche dans les astrocytes fœtaux responsable de la neurogénèse (Foeller *et al.*, 2015). Le transport de T3 n'est pas documenté mais il existe une corrélation entre la T4 maternelle et fœtale. Le fœtus est entièrement dépendant de la T4 maternelle avant le début de la production d'hormones thyroïdiennes par la thyroïde fœtale entre 16 à 18 semaines de grossesse. L'apport de T3 en excès à la mère normalise la TSH en maintenant une T4 maternelle basse qui serait préjudiciable pour la neurogénèse fœtale (Escobar-Morreale *et al.*, 2000).

Données précliniques
 Les études sur le rat thyroïdectomisé (Escobar-Morreale *et al.*, 1995²³) montrent que la substitution par T 4 seule ne permet pas de rétablir des taux physiologiques de T4 et T3 . De plus l'activité différentielle des déiodinases tissulaires modifie le rapport T3/T4 en fonction du tissu concerné. Seule une substitution équilibrée entre T4 et T3 permet de retrouver les taux physiologiques tissulaires.

Pharmacovigilance
 La base de données de la firme rapporte 7 cas de prise d'EUTHYRAL durant la grossesse sans aucune conséquence négative pour la mère ou l'enfant. Un cas est rapporté (Kahn 2010) d'une femme traitée par T3 seule et T4 basse ayant eu 2 enfants avec développement neurologique normal.

Données de la Littérature
 Les consensus sur le traitement maternel de l'hypothyroïdie ont toujours préconisé la prescription de T4 et recommandé de ne pas utiliser de T3 exogène. Il n'existe pas suffisamment de données sur la l'utilisation de T3+T4 durant la grossesse, donc par prudence il vaut mieux éviter sa prescription (Wiersinga *et al.*, 2012²⁴). Il est fortement recommandé de ne pas utiliser la T3 qui baisse le taux de T4 maternel (Lazarus *et al.*, 2014²⁵). Enfin Alexander *et al.*, 2017 concluent que le traitement par T3 devrait être évité (forte recommandation, faible évidence) en expliquant que le taux de T4 maternel est essentiel pour le développement neurologique et cognitif du fœtus. Les préparations combinées ont un ratio non physiologique qui risque de diminuer la T4 disponible pour le cerveau fœtal et augmente artificiellement la T3 qui ne passe pas la barrière cérébrale fœtale. Sur le plan des dysfonctions cognitives chez l'enfant les deux groupes de consensus (Lazarus *et al.*, 2014 ; Alexander *et al.*, 2017²⁶) rapportent des études aux résultats divergents. Les unes montrant une association entre le développement neuropsychologique de l'enfant et l'hypothyroïdie subclinique de la mère, les autres non. Une grande disparité existe entre le type de critère observé et surtout la date de la prise en charge maternelle souvent postérieure au premier trimestre de grossesse, qui serait la période la plus sensible (avant 16 semaines de grossesse). Mais l'hypothyroxinémie reste associée avec des troubles neuropsychologiques chez l'enfant (Lazarus *et al.*, 2014).

¹⁷ Singer PA, Cooper DS, Levy EG et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. JAMA 1995;273:808-812.

¹⁸ Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, et al. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. JAMA 2008;299(7):769-777.

¹⁹ Foeller ME, Silver RM. Combination Levothyroxine + Liothyronine Treatment in Pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 2015 Sep;70(9):584-586.

²⁰ Cooper DS. Combined T4 and T3 therapy – back to the drawing board. JAMA 2003;290(22):3002-3004.

²¹ Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. Horm Res 2001;56(1):74-81

²² Saravanan P, Chau WF, Roberts N et al. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. Clinical Endocrinology 2002;57:577-85.

²³ Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, del Rey FE, de Escobar GM. Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005;90(8), 4946-4954.

²⁴ Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard, B, Vanderpump MP. ETA Guidelines: the use of L-T4+ L-T3 in the treatment of hypothyroidism. European thyroid journal, 2012;1(2), 55-71.

²⁵ Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. Eur Thyroid J 2014;3:76-94.

²⁶ Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Peeters RP, Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. Thyroid, 2017;27(3):315-389.

Conclusion

Le laboratoire, reprend la recommandation 31 de l'ATA (Alexander *et al.*, 2017) "Le traitement recommandé de l'hypothyroïdie maternelle est l'administration orale de lévothyroxine. Les autres préparations comme la liothyronine et les extraits thyroïdiens ne devraient pas être utilisées" (recommandation forte, évidence faible) pour justifier la modification de RCP. La raison de cette recommandation serait la crainte d'entraîner une hypothyroxinémie en réponse à une augmentation artificielle et trop forte de T3. Une baisse de T4 pourrait entraîner une baisse de biodisponibilité au niveau du cerveau fœtal et pourrait être à l'origine d'un risque de troubles cognitifs chez l'enfant. À ce jour il n'existe pas de cas documenté, il s'agit d'un risque potentiel. Compte tenu du rôle et du métabolisme particulier de la T4 maternelle sur le développement du cerveau fœtal ce risque même potentiel doit être pris en compte, une modification du RCP dans ce sens apparaît justifiée. Par contre le RCP la rubrique " Fertilité" n'est plus en adéquation avec l'absence de prescription de T3 chez la femme qui désire une grossesse.

Avis du groupe de travail (GT)

Les membres du GT rappellent qu'il est indispensable qu'une femme enceinte soit euthyroïde pendant toute la grossesse pour assurer le bon déroulement de la grossesse (pour la mère et l'enfant à naître).

Il est noté que la préconisation de T4 en monothérapie est fondée sur des bases physiologiques, avec un risque théorique de baisse de T4 en réponse à une augmentation artificielle et trop forte de T3. Cette diminution de T4 maternelle pourrait être à l'origine d'un risque de troubles cognitifs chez l'enfant. Par conséquent, les membres du GT s'accordent sur la nécessité de préciser ce risque potentiel dans le RCP (et la notice en conséquence). En outre, en cas de désir de grossesse ou de grossesse, il apparaît nécessaire de changer le traitement afin de se tourner vers une monothérapie de lévothyroxine.

D'autre part, une surveillance hormonale tout au long de la grossesse ainsi qu'un bilan thyroïdien chez le nouveau-né sont à préconiser.

Les membres du GT s'accordent sur le fait qu'une position plus stricte est nécessaire en cas de monothérapie par T3 puisque dans ce cas, aucun apport en T4 n'est disponible pour contrebalancer une éventuelle diminution de T4 par rétrocontrôle négatif et compte tenu des doutes sur le transport de T3.

Questions posées

1- Etes-vous favorable à une contre-indication de l'association T3-T4 pendant la grossesse ?	
<i>Avis majoritaires</i>	Non à l'unanimité (sur 8 votants)
<i>Avis minoritaires</i>	(1 abstention en raison de l'absence en début de présentation et discussion)
2- Etes-vous favorable à la proposition « l'association T3-T4 ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sauf ... » ?	
<i>Avis majoritaires</i>	Non (7 sur 8 votants)
<i>Avis minoritaires</i>	Oui (1 votant) ; (1 abstention en raison de l'absence en début de présentation et discussion)
3- Etes-vous favorable à déconseiller l'association T3-T4 pendant la grossesse ?	
<i>Avis majoritaires</i>	Oui (7 sur 8 votants)
<i>Avis minoritaires</i>	Non (1 votant) ; (1 abstention en raison de l'absence en début de présentation et discussion)