

Numero unique de document : GT252015013
Date document : 25/03/2015
Direction de la Surveillance
Pôle : Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Personne responsable de l'instance : Dr P. Maison

Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement

GT25201501

Séance du 24 Mars 2015 de 09h30 à 13h

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
MEMBRES DE L'INSTANCE				
Delphine BEGHIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marianne BENOIT-TRUONG CANH	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nathalie BERNARD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Patrick CARLIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bérénice DORAY	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie GAUTIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie GIL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Isabelle LACROIX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-Pierre MENARD	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Michel TOURNAIRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Paul VERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EXPERTS INVITES				
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)				
Patrick MAISON	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Florence CARDONA	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Morgane HERVE BAZIN	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Julie TARANSAUD	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)				
Farida OUADI	Evaluateur DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie PAREL	Evaluateur DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Rym YODARENE	Evaluateur DP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Adoption	Non	Non
1.2	Adoption du CR du Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement <N° 25201402>		Adoption	Non	Non
2.	Dossiers thématiques				
	Anti-épileptiques (libellé général)				
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	BACLOFENE comprimé sécable		Discussion	Non	Non
3.2	FENTANYL JANSSEN 500 microgrammes/10 ml, solution injectable en ampoule		Discussion	Non	Non
3.3	HYDREA 500 mg, gélule		Discussion	Non	Non
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
5.	Tour de table				

AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CRAT :	Centre de référence des agents tératogènes
CRPV :	Centre régional de pharmacovigilance
DMI :	Demande de modification de l'information
ENTIS :	European Network of the Teratology Information Services
GT :	Groupe de travail
OMS :	Organisation mondiale de la santé
OR :	Odd ratio
PSUR :	Rapport périodique actualisé relatif à la sécurité (pour <i>Periodic Safety Update Report</i>)
RCIU :	Retard de croissance intra utérin
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit
RTU :	Recommandation temporaire d'utilisation
SNC :	Système nerveux central

1. Introduction

1.2 Adoption du compte rendu du Groupe de Travail (GT) Reproduction, Grossesse et Allaitement <N° 25201402>

Le compte rendu est adopté à l'unanimité.

3. Dossiers Produits – Substances (National) :

3.1 BACLOFENE comprimé sécable

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	Novartis, Sanofi Aventis
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

Présentation de la problématique

Devant une utilisation grandissante du baclofène hors de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM), dans le traitement de l'alcoolo-dépendance, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a autorisé deux essais cliniques multicentriques en France. Dans l'attente de leurs résultats, et après analyse des données actuellement disponibles, l'ANSM a considéré que le rapport bénéfice/risque de ce médicament pouvait être présumé favorable sous certaines conditions, et a donc octroyé une Recommandation temporaire d'utilisation (RTU), effective depuis le 17 mars 2014. Dans le cadre de cette RTU, le baclofène peut être prescrit après échec des autres traitements disponibles chez les patients alcoolo-dépendants dans les deux indications suivantes :

- Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez des patients dépendants à l'alcool ;
- Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de consommation tel que défini par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque.

La question posée au groupe de travail est celle de l'utilisation du baclofène pendant la grossesse dans le cadre de l'alcoolo-dépendance, utilisation à des posologies plus importantes que celles utilisées dans l'indication de l'AMM. A ce jour, le protocole de la RTU mentionne :

- l'initiation du traitement est contre-indiquée chez les femmes enceintes ;
- les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.

Une synthèse des données disponibles sur l'utilisation du baclofène pendant la grossesse dans le cadre de l'alcoolo-dépendance est donc réalisée.

Données Grossesse disponibles

Ont été analysés les cas provenant :

- des données présentes dans les Rapports périodiques actualisés relatif à la sécurité (PSUR) :
 - PSUR 6 (couvrant la période du 1^{er} octobre 2008 au 30 septembre 2011) ;
 - PSUR 7 (couvrant la période du 1^{er} octobre 2011 au 30 septembre 2014) ;
 - Mise à jour des données grossesse entre le 1^{er} octobre 2014 et le 08 décembre 2014.
- de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) (requête effectuée fin février 2015, avec les mots clés « baclofène », « grossesse ») ;
- de la base Terappel (base de données Grossesse des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)) ;
- de la littérature scientifique.

Analyse des données Grossesse disponibles

Indication alcoolo-dépendance : la revue des données disponibles ne permet de recenser que peu de données :

- 14 cas d'exposition pendant la grossesse, avec des posologies allant de 20 mg/j à 300 mg/j (moyenne à 82,5 mg/j et médiane à 70mg/j), pour lesquels les issues suivantes ont été rapportées :
 - une fausse couche spontanée ;
 - une interruption volontaire de grossesse ;
 - un cas de dilatation ventriculaire cérébrale ayant conduit à une interruption médicale de grossesse (foetus eutrophique avec ventriculomégalie sévère) ;
 - un retard de croissance intra utérin (RCIU), chez un foetus ayant une artère ombilicale unique ;
 - un cas de mort foetale par prématurité et souffrance foetale ;
 - 4 nouveau-nés en bonne santé ;
 - 3 évolutions inconnues ;
 - 2 cas de syndrome de sevrage chez le nouveau-né.
- 8 cas issus de la publication Bernard et al. (2014)¹, parmi lesquels des doublons avec les 14 cas susmentionnés (dont un cas de syndrome de sevrage).

Toutes indications :

- Syndrome de sevrage :

Les données disponibles rapportent six cas de syndrome de sevrage, étant apparu entre 3 et 7 jours post-partum,

¹ Bernard N, Beghin D, Hüttel E, Dunstan H, Ieri A, Te Winkel B, et al. 2014. Pregnancy Outcome after In Utero Exposure to Baclofen: An ENTIS Collaborative Study. Birth defects research (Part A), 100:525.

pour des doses de baclofène maternel allant de 4 à 90 mg/j. Pour l'ensemble de ces cas, une co-administration médicamenteuse est à noter. Parmi les traitements concomitants, dans l'ensemble des cas sauf un, les mères étaient co-exposées à des substances pouvant elles-mêmes être à l'origine d'un syndrome de sevrage.

- **Risque malformatif**

Chez l'animal, le baclofène est tératogène à des doses supérieures à celles utilisées en thérapeutique humaine (sur la base des posologies utilisées dans la spasticité).

En clinique, une étude récente est particulièrement d'intérêt, puisque elle est la plus grande étude prospective publiée (Bernard *et al.*, 2014). En effet, Le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Lyon a élargi sa requête sur baclofène et grossesse au réseau European Network of the Teratology Information Services (ENTIS) et au Centre de référence des agents tératogènes (CRAT), permettant de totaliser 134 grossesses exposées, dont 8 dans le cadre d'une alcoolodépendance (dose moyenne égale à 95mg/j (extrêmes de 60 à 127,5 mg/j)). Les résultats sont les suivants :

- parmi les 134 grossesses exposées, 104 ont une issue « évaluable », parmi lesquelles 6 cas de malformations (aucune avec une utilisation dans l'alcoolodépendance) ont été rapportés, pour des posologies d'exposition allant de 10 à 60 mg/j. Le taux global de malformations n'est pas statistiquement différent de celui de la population contrôle, mais le taux de malformations majeures l'est, avec un Odd ratio (OR) égal à 4,96 (IC 95 : 1,37 – 17,93) ;
- parmi les 6 malformations, 3 touchent le système nerveux central (SNC) : un cas de spina bifida et myeloméningocèle (chez une patiente sous carbamazépine, bactrim et aux antécédents de spina bifida), une anencéphalie (chez une femme traitée également par gabapentine jusqu'à 20 SA environ), un kyste de la fosse postérieure.

Avis du Groupe de Travail (GT)

1) Syndrome de sevrage

Syndrome de sevrage et co-expositions : il est à noter que dans tous les cas rapportés, les mères ont des traitements associés. Parmi les traitements associés, dans tous les cas sauf un (Ratnayaka *et al.*, 2001), les traitements co-administrés (psychotropes) peuvent eux-mêmes induire des syndromes de sevrage. Néanmoins, dans plusieurs cas de la littérature, il est mentionné que l'administration de Baclofène a permis de gérer le syndrome de sevrage. De plus, des syndromes de sevrage ont été rapportés chez des patients traités par Baclofène. Ainsi, en cas d'utilisation du baclofène par la mère, un syndrome de sevrage est possible chez le nouveau-né.

Syndrome de sevrage et doses de baclofène : Les posologies de baclofène dans l'indication de l'AMM et dans les indications de la RTU ne sont pas identiques. Ainsi, la question de la dose dans le sevrage est évoquée. Dans l'étude de Bernard *et al.*, (2014), parmi les 4 nouveau-nés présentant des symptômes à la naissance, la dose maternelle médiane était de 70 mg/j versus 40 mg/j chez les nouveau-nés ne présentant pas de symptômes à la naissance. Néanmoins, ces résultats sont à nuancer étant donné que des psychotropes étaient associés chez toutes les mères dont les nouveau-nés ont présenté des symptômes à la naissance.

Syndrome de sevrage et prise en charge : le libellé actuel des RCP des spécialités de baclofène (dans les indications de l'AMM) fait état de la possibilité d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né, mais ne préconise pas de surveillance. Ainsi, il est proposé d'ajouter qu'une surveillance particulière est à mettre en œuvre. De plus, les cas rapportés mettent en évidence que les syndromes de sevrage peuvent survenir tardivement. Ainsi, cette notion devra apparaître dans le libellé, afin que les professionnels de santé puissent en avoir connaissance et puissent en informer les patientes. A noter que dans les cas rapportés, le syndrome de sevrage est apparu au maximum 7 jours *post-partum*. Néanmoins, il n'est pas possible de savoir si les syndromes de sevrage ne peuvent pas avoir lieu plus tardivement, ainsi aucune durée de surveillance ne peut être précisée. Le libellé proposé est le suivant : « En cas d'utilisation du baclofène par voie orale jusqu'à l'accouchement un syndrome de sevrage est possible chez le nouveau-né. Ce syndrome peut être retardé de plusieurs jours après la naissance. Une surveillance adaptée devra être mise en œuvre. »

2) Tératogénicité du baclofène

Les membres du GT s'accordent sur le fait que la plus grande étude prospective publiée (Bernard *et al.*, 2014) constitue un signal en termes de tératogénicité, puisque qu'un taux élevé de malformations majeures est rapporté, avec des malformations concordantes avec celles observées chez l'animal, et cela chez un faible nombre de grossesses exposées.

3) Utilisation chez la femme enceinte ou envisageant une grossesse

Bénéfice : la consommation d'alcool chez la femme enceinte entraîne des conséquences graves pour le fœtus. En effet, elle est associée à un syndrome polymalformatif intitulé le syndrome d'alcoolisation fœtale. Celui-ci est peut être constitué :

- d'un retard de croissance intra-utérin ;
- d'une dysmorphie faciale ;
- d'une microcéphalie ;
- de troubles à distances (retard mental, troubles neuro-développementaux, etc.) ;
- d'autres malformations.

De plus, la sévérité et la fréquence de ces troubles semblent corrélées au degré d'imprégnation maternelle.

Ainsi, les membres du GT s'accordent à dire que la réduction / arrêt de l'alcool ou le maintien du sevrage alcoolique pendant la grossesse est un enjeu primordial, et que par conséquent, la question de l'efficacité du Baclofène est un point majeur.

En effet, le Baclofène n'ayant pas d'AMM dans l'alcool-dépendance, il n'est pas établi qu'il a fait la preuve de son efficacité dans l'alcool-dépendance, contrairement aux spécialités ayant une AMM dans cette indication, à savoir :

- SELINCRO® (nalméfène) : dont le recul clinique est quasiment nul en termes de grossesse puisque commercialisé en France depuis septembre 2014 ;
- REVIA® (naltrexone) et génériques : dont les données publiées chez les femmes enceintes sont peu nombreuses ;
- ESPERAL® (disulfirame) : dont les données publiées chez les femmes enceintes sont peu nombreuses (avec néanmoins un signal en cas de prise simultanée d'alcool) ;
- AOTAL® (acamprosate) : dont les données publiées chez les femmes enceintes sont peu nombreuses.

Bénéfice/Risque : les membres du GT s'accordent à dire que compte tenu i) du risque de l'alcool pendant la grossesse ; ii) de l'existence de spécialités ayant l'AMM dans cette indication (donc ayant donc fait preuve de leur efficacité) et iii) du manque de données quant à l'efficacité du baclofène dans l'alcool-dépendance, le bénéfice/risque quant à l'utilisation du baclofène pendant la grossesse ne peut être déterminé. Conclusion : sursis à statuer dans l'attente des résultats d'efficacité du baclofène dans l'alcool-dépendance (résultats attendus au cours de l'année 2015).

Dans le cas où une efficacité du baclofène dans l'alcool-dépendance serait établie, plusieurs situations menant à des conduites à tenir différentes, seront à distinguer :

- 1) cas de la femme alcool-dépendante non traitée par baclofène : sont à privilégier les substances ayant une AMM. A noter que dans la RTU, le baclofène est indiqué en cas d'échec des autres traitements disponibles. Ainsi, le traitement pourrait être initié chez une femme enceinte, dans le strict respect des indications, après l'organogénèse si possible, et à défaut une surveillance échographique orientée sur le système nerveux central et la paroi abdominale² devra être prévue. Une surveillance et une prise en charge adaptées du nouveau-né sont également à prévoir en cas de maintien du baclofène jusqu'à l'accouchement.
- 2) cas de la femme alcool-dépendante traitée (efficacement) et équilibrée sous baclofène : le maintien de la réduction majeure de la consommation d'alcool ou de l'abstinence après sevrage alcoolique est à privilégier. Ainsi la poursuite du baclofène est possible, sous surveillance échographique orientée sur le système nerveux central et la paroi abdominale. Une surveillance et une prise en charge adaptées du nouveau-né sont également à prévoir en cas de maintien du baclofène jusqu'à l'accouchement. Néanmoins, les membres du GT notent qu'il est difficile d'anticiper la réalité de l'abstinence.
- 3) cas de la femme alcool-dépendante traitée par baclofène mais ayant encore une consommation élevée d'alcool : chez les patientes pour qui le baclofène n'est pas efficace, il n'apparaît pas souhaitable d'ajouter aux effets de l'alcool, les effets potentiels du baclofène.

En conclusion, chez la femme enceinte ou envisageant une grossesse, il convient de toujours recommander un arrêt complet de la consommation d'alcool, sans traitement médicamenteux. Néanmoins, chez une patiente ne parvenant pas à une réduction majeure ou un arrêt de sa consommation d'alcool, une prise en charge multidisciplinaire adaptée apparaît indispensable et l'utilisation des médicaments de la dépendance alcoolique est envisageable. L'utilisation du baclofène sera, quant à elle, à examiner au cas par cas, et uniquement dans le respect strict des indications de la RTU (réduction majeure jusqu'à un niveau faible ou maintien de l'abstinence chez des patients en échec des autres traitements disponibles), si possible après l'organogénèse et à défaut une surveillance échographique orientée sur le SNC et la paroi abdominale devra être prévue. De plus, une surveillance et une prise en charge adaptées du nouveau-né sont à prévoir en cas de maintien du baclofène jusqu'à l'accouchement.

Un paragraphe concernant les conduites à tenir face à des femmes alcool-dépendantes enceintes ou envisageant une grossesse pourrait être ajouté dans le protocole de la RTU.

² En relation avec les omphalocèles observés chez l'animal et le cas rapporté dans l'étude Bernard *et al.*, 2014.

3. Dossiers Produits – Substances (National) :

3.2 FENTANYL JANSSEN 500 microgrammes/10 ml, solution injectable en ampoule

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	Actavis, Biogaran, EG, Janssen, Mylan, Panpharma, Ranbaxy, Ratiopharm, Renaudin, Sandoz, Teva, Winthrop, Zentiva
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

Références documentaires

Présentation de la problématique

Il s'agit d'une demande de modification de l'information (DMI) concernant notamment la section 4.6 « Fertilité, Grossesse et Allaitement ». S'agissant de la section 4.6, la modification consiste en l'ajout d'informations sur la prise en charge du nouveau-né et sur l'allaitement, ainsi que l'ajout d'un paragraphe Fertilité.

Analyse des données Grossesse disponibles

Le libellé Grossesse pourra être modifié, en tenant compte :

- des études ayant montré un passage placentaire du fentanyl durant toute la grossesse ;
- qu'une prise en charge ventilatoire peut être nécessaire (et doit donc être disponible), en cas d'utilisation par voie iv pendant l'accouchement
- de la nécessité d'une surveillance neurologique en *post-partum*, cas d'utilisation par voie iv pendant l'accouchement.

A noter que concernant la demande d'ajout de données de Fertilité, les données animales sont discordantes entre les différentes spécialités à base de Fentanyl.

Avis du Groupe de Travail (GT)

Grossesse. Les membres du GT émettent un avis favorable :

- à la modification de la phrase mentionnant que le fentanyl passe le placenta en début de grossesse, puisque des études ont montré le passage placentaire du fentanyl durant toute la grossesse.
- au principe de détailler la prise en charge en cas d'utilisation par voie iv pendant l'accouchement. Néanmoins, puisque la ventilation assistée peut être effectuée par différents moyens (par la pression manuelle sur un ballon auto-gonflant ou par un système de pompe mécanique (respirateur automatique)), une formulation plus générale est à privilégier (plutôt que de faire état d'un « système de ventilation assistée », notion qui renvoie plutôt à un système automatique).
- à ajouter la nécessité d'une surveillance cardio-respiratoire et neurologique du nouveau-né en cas d'utilisation par voie iv pendant l'accouchement. Aucun délai ne sera précisé.

Allaitement. Les membres du GT émettent un avis défavorable à la proposition de modification du laboratoire, puisque la proposition d'ajout du laboratoire :

- n'est pas une recommandation qui est habituellement mentionnée dans les Résumés des caractéristiques du produit (RCP). En effet, la notion de tirer son lait est incluse dans la notion d'allaitement (qui renvoie à la notion de lait maternel, sans distinction entre un allaitement au sein ou un allaitement après extraction du lait) ;
- introduit une ambiguïté qui peut s'avérer préjudiciable puisque 2 compréhensions peuvent se dégager de l'ajout proposé (« En cas d'administration IV, il est conseillé d'attendre 4 heures avant d'allaiter ou de tirer son lait ») :
 - le besoin d'attendre 4 heures avant d'allaiter ou le besoin d'attendre 4 heures avant de tirer son lait ;
 - le conseil d'attendre 4 heures avant d'allaiter ou le conseil de tirer son lait (et donc la possibilité de nourrir le nouveau-né avec celui-ci, ce qui est totalement déconseillé).

3. Dossiers Produits – Substances (National) :

3.3 HYDREA 500 mg, gélule (hydroxycarbamide)

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	Bristol Myers Squibb
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

Présentation de la problématique

Il s'agit d'une demande de modification de l'information (DMI) concernant notamment la section 4.6 « Fertilité, Grossesse et Allaitement ». S'agissant de la section 4.6, la modification consiste en l'ajout d'informations sur la prise en charge du nouveau-né et sur l'allaitement, ainsi que l'ajout d'un paragraphe Fertilité.

Données Fertilité disponibles

Ont été analysés les données provenant :

- des données cumulées de pharmacovigilance du laboratoire ;
- d'une étude prospective présentée dans le cadre d'une évaluation européenne pour la spécialité SIKLOS ;
- de la littérature scientifique.

Analyse des données Fertilité disponibles

- Données cumulées de pharmacovigilance du laboratoire

Parmi les 20 cas retrouvés chez l'homme (requête jusqu'à Aout 2012), 17 font état d'une anomalie de(s) paramètre(s) spermatique(s), parmi lesquels :

- 11 cas pour lesquels un spermogramme a été réalisé ;
- 4 cas avec un défiage positif (100 % des cas pour lesquels l'information est connue) ;
- 1 cas avec re-challenge positif (seul cas où l'information sur la ré-administration est connue).

- Etude prospective présentée dans le cadre d'une évaluation européenne pour la spécialité SIKLOS (hydroxycarbamide)

La conclusion (validée au niveau européen) de cette étude est la suivante : les résultats préliminaires de l'étude ont été fournis en Mars 2013. Les résultats sur le sperme étaient disponibles pour la majorité des patients soit 63% de la population étudiée après 6 mois de traitement par hydroxycarbamide (31 patients parmi les 49 patients inclus dans l'étude). Les résultats préliminaires montrent une diminution statistiquement significative de tous les paramètres étudiés après 6 mois de traitement par hydroxycarbamide.

- Littérature scientifique

Berthaut et al., 2008 : étude rétrospective multicentrique évaluant les paramètres spermatiques et la fertilité chez 44 patients traités par hydroxycarbamide pour drépanocytose. Sur les 108 échantillons analysés : 76 ont été collectés avant le traitement (34 patients) ; 6 ont été analysés au cours du traitement (5 patients) et 26 ont été analysés après le traitement (8 patients). Les résultats obtenus sont les suivants :

Avant le traitement : les paramètres les plus affectés sont la motilité (83,6 % des échantillons sont « anormaux ») et la morphologie (64,1 % des échantillons sont « anormaux »). Pour 40,3% des échantillons, une diminution du compte total de spermatozoïdes est observée mais pas d'azoospermie.

Au cours du traitement : tous les échantillons analysés ont une numération et une concentration anormales mais aucune azoospermie n'est rapportée. De plus, pour 80% des échantillons, une motilité anormale est rapportée.

Après le traitement : les prélèvements ont eu lieu entre 6 mois et 5 ans après l'arrêt du traitement. Sur les 26 échantillons collectés, tous les paramètres semblent affectés (excepté le volume de l'éjaculat). En effet, 68% des échantillons ont une numération anormale (avec un patient avec une azoospermie) ; 76 % ont des concentrations spermatiques diminuées (etc.). Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée en considérant les 30 patients avec des prélèvements avant le traitement uniquement *versus* les 4 patients avec des prélèvements après le traitement uniquement. En considérant les 4 patients chez qui les prélèvements ont été réalisés avant et après le traitement, une altération de la qualité spermatique est observée chez 3 (75%) d'entre eux. A noter que chez ces 3 patients, les paramètres spermatiques sont toujours anormaux 5 ans ; 4 ans et 3 ans après l'arrêt du traitement.

Lukusa et Vermynen, 2008 : étudient les effets sur la fertilité chez 4 patients traités par hydroxycarbamide à la dose 20 mg dès l'enfance (moyenne d'âge = 11,2 ans (8-16 ans)) dans le cadre d'une anémie drépanocytaire. Des échantillons de sperme ont été collectés chez ces patients devenus adultes (moyenne d'âge = 22,2 ans (19-24 ans)). Chez 2 d'entre eux, une oligospermie sévère a été observée et une azoospermie pour les 2 autres. La durée du traitement était de 8 et 9 ans pour les oligospermies et de 12 et 15 ans pour les azoospermies. Les auteurs concluent à une possible corrélation entre la durée du traitement par hydroxycarbamide et les paramètres spermatiques.

- Conclusion

Ainsi, l'ensemble des données fournies confirme qu'en cas de traitement par hydroxycarbamide, une atteinte des paramètres spermatiques (principalement oligozoospermie et azoospermie, mais également vitalité, motilité et

morphologie) est fréquemment observée chez l'homme, celle-ci pouvant ou non être réversible à l'arrêt du traitement. Ainsi, il apparaît justifié de mentionner cet impact sur les paramètres spermatiques et de préconiser une cryopréservation du sperme avant traitement. A noter que la maladie sous-jacente pour laquelle les patients sont traités dans les études publiées (drépanocytose) peut également entraîner des anomalies spermatiques, comme cela est observé chez les patients avant traitement par hydroxycarbamide.

Aucune étude n'est fournie concernant la fertilité féminine.

Avis du Groupe de Travail (GT)

Au vu du rapport et des données présentées, les membres du GT s'accordent sur le fait que le traitement par Hydrea peut entraîner des anomalies spermatiques et sont donc favorables à l'ajout de cette notion dans la rubrique 4.6 du RCP. De plus :

- cet impact ayant été observé dans des études (et non pas uniquement au travers de cas isolés rapportés en post marketing), les membres du GT sont favorables à intégrer cette notion dans le libellé, afin de renforcer le niveau de preuve existant ;
- il apparaît justifié d'ajouter que de telles atteintes des paramètres spermatiques peuvent avoir un impact clinique sur la fertilité ;
- il est préférable de mentionner en premier lieu les troubles identifiés, puis l'atteinte potentielle de la fertilité et enfin les préconisations ;
- des données cliniques étant disponibles pour étayer les atteintes spermatiques, celles-ci sont à privilégier par rapport aux données animales. Ainsi, les membres du GT sont défavorables à l'ajout des données animales (dans la rubrique 4.6) ;
- la requête effectuée par le laboratoire n'est pas pertinente pour évaluer une potentielle atteinte de la fertilité chez la femme. Ainsi, une demande sera faite dans ce sens au laboratoire.

2. Dossiers Thématiques :

2.1 Anti-épileptiques (libellé général)

Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

Présentation de la problématique

La rubrique 4.6 « Fertilité, Grossesse et Allaitement » des RCP de la plupart des antiépileptiques commence actuellement par un libellé « chapeau » sur le « Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général ». Les libellés actuellement disponibles varient selon les spécialités d'antiépileptiques.

Ainsi, il est proposé de définir un libellé « chapeau », reflétant les données actuellement disponibles et qui sera à implémenter pour l'ensemble des antiépileptiques.

Analyse des données Fertilité disponibles

Sont recensés et présentés les différents libellés « chapeau » des antiépileptiques.

Avis du Groupe de Travail (GT)

Les membres du GT sont favorables à conserver dans le libellé « chapeau » les paragraphes valables pour l'ensemble des antiépileptiques, à savoir :

- la nécessité de donner des conseils aux femmes susceptibles de devenir enceintes ou qui sont en âge de procréer ;
- la nécessité de réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique lorsqu'une femme envisage une grossesse ;
- le risque lié à l'arrêt brutal du traitement antiépileptique (recrudescence des crises, pouvant avoir des conséquences graves pour la mère comme pour l'enfant).

D'autre part, les données actuellement disponibles montrent que le risque malformatif et neuro-développemental des antiépileptiques sont substance dépendant. Ainsi, les membres du GT émettent un avis favorable à la suppression, du libellé « chapeau » des antiépileptiques :

- des mentions faisant état d'une augmentation « générale » du risque de malformations congénitales chez les enfants nés de mères traitées par antiépileptiques. La rubrique 4.6 de chaque spécialité doit s'attacher à décrire de manière spécifique et différenciée le risque malformatif la concernant ;
- de la description « générale » des malformations les plus fréquemment observées. Celle-ci est à mentionner par spécialité (et pas de manière générale pour les antiépileptiques dans leur ensemble) ;
- du paragraphe relatif aux cas de retard de développement observés chez les enfants nés de mères épileptiques.

Concernant les risques liés à la polythérapie, les membres du GT sont favorables à la proposition soumise, à savoir que :

- la monothérapie est à privilégier lorsque c'est possible ;
- la polythérapie peut entraîner un risque accru de malformations, mais que cela n'est pas systématique puisque dépendant des antiépileptiques associés, avec un risque particulièrement majoré en cas d'association avec du valproate. Ainsi, il est proposé de remplacer « est associée » par « peut être associée ».