

Compte-rendu

Direction : SURVEILLANCE
Cellule : Reproduction, Grossesse et Allaitement
Personnes en charge : Dominique MASSET

Comité scientifique permanent Reproduction, Grossesse et Allaitement

Formation Restreinte « Analyses pharmaco-épidémiologiques »

Ordre du jour de la séance du 28 novembre 2023

Ordre du jour

Programme de séance		
	Sujets abordés	Action
1.	Introduction	
1.1	Gestion des liens d'intérêts	Pour information
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Exposition prénatale aux inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) et issues défavorables de grossesse (focus sur les malformations congénitales)	Pour discussion
2.2	Points divers	Pour Information

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Présentiel / Webconférence	Absent /excusé
Membres				
BERARD Anick	Membre	☒	Webconférence	☐
KHOURI Charles	Membre	☒	Webconférence	☐
LAGARCE Laurence	Membre	☒	Présentiel	☐
MORIN Paulette	Membre	☐		☒
OLLIER Édouard	Membre	☒	Webconférence	☐
PANCHAUD-MONNAT Alice	Membre	☒	Webconférence	☐
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre	☐		☒
SOMMERLATTE Eva	Membre	☐		☒
Autres intervenants				
COTTIN Judith		☒	Webconférence	☐
PICOT Cyndie		☒	Webconférence	☐
ANSM				
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	☐		☒
LAFOREST-BRUNEAUX Agnès	Directrice-adjointe	☒	Présentiel	☐
Cellule Reproduction, Grossesse et Allaitement				
MASSET Dominique	Coordonnateur	☒	Présentiel	☐
BERBAIN Thomas	Evaluateur	☒	Présentiel	☐
KARAM Fatiha	Evaluatrice	☒	Présentiel	☐
LAVERGNE Fabien	Evaluateur	☐		☒
VITTAZ Emilie	Evaluatrice	☒	Webconférence	☐
ALCARAZ Leslie	Evaluatrice	☒	Présentiel	☐
Thierry VIAL		☒	Présentiel	☐
NOYEZ Etienne	Apprenti	☒	Webconférence	☐
GIS EPIPHARE				
MIRANDA Sara	Evaluatrice	☒	Webconférence	☐
		☐		☐
		☐		☐

1. Introduction

1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour.



Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

2. Dossiers

2.1- Exposition prénatale aux inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) et issues défavorables de grossesse (focus sur les malformations congénitales)

Présentation du dossier

Contexte

Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) sont utilisés dans le traitement des états dépressifs et aussi dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs, des attaques de panique, et de la phobie sociale. Les ISRS ne sont pas contre-indiqués au cours de la grossesse et ils ont le même niveau de recommandation, à savoir être prescrits qu'en cas de nécessité clairement établie et seulement après évaluation soigneuse de la balance risque / bénéfice. Selon le RCP de la paroxétine et de la fluoxétine, quelques études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de malformations congénitales, en particulier cardiovasculaires. Les données publiées chez la femme enceinte exposée au citalopram ne montrent pas de toxicité et elles sont limitées pour l'écitalopram, la sertraline et la fluvoxamine. Les méta-analyses (MA) de metaPreg ont montré une augmentation du risque de plusieurs malformations congénitales après exposition *in utero* aux ISRS lorsque la classe est considérée, et aussi pour certaines molécules individuellement. Les résultats ont été présentés aux membres du comité afin de discuter de la robustesse et de la validité de certains d'entre eux, en particulier l'augmentation du risque de malformations congénitales majeures, de malformations cardiaques, de malformations de l'œil, de craniosynostose ou de pied bot.

Présentation des résultats des méta-analyses metaPreg

- Malformations congénitales majeures et malformations cardiaques

Les MA rapportent une augmentation du risque de malformations congénitales majeures (MCM) toutes confondues (OR = 1.08, IC à 95% [1.01 ; 1.14] ; 24980 exposés ; 21 études) et de malformations cardiaques (OR = 1.18, IC à 95% [1.07 ; 1.31] ; 61 682 exposés ; 18 études) après exposition *in utero* à la classe et à certains ISRS considérés individuellement (fluoxétine, citalopram, paroxétine pour les MCM et les malformations cardiaques; sertraline pour les malformations cardiaques).

Cependant, lorsque le groupe de comparaison est restreint soit aux femmes malades non traitées ou soit à celles traitées avec un autre traitement antidépresseur (tricycliques), ce sur-risque n'est pas mis en évidence.

Un biais d'indication pourrait donc expliquer les résultats des analyses principales. Les femmes enceintes dépressives sont plus susceptibles de fumer, de consommer de l'alcool, d'avoir un IMC plus élevé, de prendre une polythérapie médicamenteuse, d'avoir des maladies chroniques associées (diabète, hypertension, etc.), autant de facteurs pouvant entraîner des issues de grossesse défavorables et conduire à une surestimation du risque s'il n'y a pas d'ajustement sur ces facteurs dans les études.

Un biais de détection est aussi à envisager dans la mesure les femmes souffrant de dépression et d'anxiété traitées avec des ISRS ont recours à plus d'examens médicaux que les femmes en bonne santé, tels que l'échographie, l'amniocentèse et l'échocardiographie du nourrisson.

Ces résultats basés sur un grand nombre de femmes exposées et leur interprétation ne permettent pas de retenir de sur-risque de MCM et de malformations cardiaques jugé comme pertinent cliniquement.

- Malformations de l'œil

Les MA montrent une augmentation du risque de malformations de l'œil associé à l'exposition *in utero* à la paroxétine (OR = 1.87, IC à 95% [1.08 ; 3.26], n = 1984 exposés ; 4 études ; $I^2 = 0\%$) et au citalopram (OR = 1.98, IC à 95% [1.02 ; 3.83], n = 4349 exposés ; 4 études ; $I^2 = 0\%$). Pour les deux molécules, l'évaluation du risque de ce type de malformations n'est pas l'objectif principal des études et aucune ne fournit une comparaison à une population malade, non exposée ou exposée à un autre traitement.

Un biais d'indication et un biais de confusion lié aux variables potentiellement confondantes associées à la maladie ne peut être écarté.

A ce stade, il n'y a pas assez de données pour retenir un sur-risque de malformations de l'œil associé à la paroxétine et au citalopram.

- Craniosynostose

Les MA montrent une augmentation du risque de craniosynostose après exposition *in utero* à la classe des ISRS (OR = 1.59, IC à 95% [1.12 ; 2.26], n = 45977 exposés ; 6 études ; $I^2 = 52\%$), et à certaines molécules individuellement (fluoxétine, paroxétine, citalopram et sertraline). L'ensemble de ces résultats reposent essentiellement sur 3 études dont une ne rapporte pas de sur-risque et la seconde faite au Québec qui retrouve un taux élevé de craniosynostose (de 0,96 % et 0,42 % dans la population exposée et non exposée, respectivement). Le taux de craniosynostose en Europe est de 0.028 % (données EUROCAT).

A ce stade, les résultats sur le risque de craniosynostose après exposition *in utero* aux ISRS sont jugés contradictoires.

- Pied bot varus équin

Une augmentation du risque de pied bot est retrouvée dans les MA après exposition *in utero* à la classe des ISRS (OR = 1.77, IC à 95% [1.36 ; 2.31], n = 39873 exposés ; 5 études ; $I^2 = 47\%$) et à certaines molécules individuellement (paroxétine, citalopram, escitalopram, sertraline). Il est toujours difficile de savoir dans les études si le pied bot fait référence à un véritable pied bot varus équin ou à une déformation résultant d'une malposition intra-utérine. La distinction peut être complexe à la naissance et avant. Par contre, elles peuvent être différenciées plus tard car le pied bot résultant d'une malposition est complètement réductible par une mobilisation passive. Une étude met en évidence une potentielle association entre la maladie dépressive et l'occurrence d'un pied bot varus équin.

Sur la base de ces données, l'association entre le risque d'un pied bot varus équin et l'exposition *in utero* à un ISRS reste potentielle et d'autres études sont nécessaires pour confirmer cette association.

Commentaires des membres

Les membres ont trouvé intéressant et pertinent de voir les résultats selon le groupe de comparaison (non exposé et non malade ; non exposé et malade ; malade et exposé à un autre traitement). Il est toutefois difficile de déterminer quel serait le meilleur groupe vu que les malades non traités pourraient avoir une dépression « moins sévère » et il n'est pas démontré que les tricycliques ne sont pas tératogènes. Les études incluant des groupes exposés à d'autres traitements tentent de répondre à des questions de recherche différentes (p.ex. quel traitement utiliser s'il y a un diagnostic de dépression). Considérer les malades non traités permet certes de se rapprocher de l'effet direct de la molécule mais cela présente aussi des limites puisque des variables potentiellement confondantes sont manquantes et qu'on est amené à réduire les tailles d'échantillon. Chacun des groupes apporte une information intéressante et il est essentiel de considérer les résultats dans leur globalité en gardant à l'esprit le biais d'indication qui est certainement le biais le plus important dans ces études. Un biais de détection est aussi à envisager puisque les femmes sous ISRS sont plus suivies/surveillées (p.ex. plus

d'échocardiographie fœtale) depuis le signal pour la paroxétine émis par le fabricant en 2006. Un faible biais de publication ne peut être écarté pour chacun des sous-groupes, l'hypothèse avancée par les membres étant que les auteurs ayant utilisé un comparateur actif auront tendance à vouloir publier des études négatives pour montrer qu'ils contrôlent le biais d'indication. En revanche, ceux ayant utilisé la population générale vont plutôt vouloir montrer un sur-risque.

Pour certains membres, les données présentées ne suggèrent pas de risque de malformations majeures toutes confondues et de malformations cardiaques, elles seraient plutôt rassurantes. Le sur-risque identifié comparativement à la population générale serait plutôt dû à un biais d'indication et il reste relativement faible. Cependant, des données animales démontrent un mécanisme d'action pour la paroxétine. Il y aurait donc une plausibilité pharmacologique pouvant expliquer les sur-risques identifiés dans les MA. Le doute persiste aussi pour les pieds bots varus équins et peut être pour les craniosynostoses.

Les membres ont mis en avant la difficulté de statuer avec certitude sur un risque non suggéré ou existant étant donné les doutes entourant la qualité méthodologique des études, la grande hétérogénéité pour certains résultats, la robustesse des résultats des méta-analyses d'études observationnelles. Il peut aussi y avoir un risque d'erreur statistique d'inflation du risque alpha dans la mesure où metaPreg réalise de nombreuses MA et qu'on sélectionne un résultat positif parmi plusieurs négatifs. Il faudrait avoir d'autres éléments pour juger de la robustesse du résultat global de la MA, de chaque sous-groupe.

Une des approches serait d'utiliser la méthode GRADE, cette approche standardisée permettrait de discuter plus finement du résultat. Ainsi, il serait plus facile de reconnaître l'existence d'un signal si les résultats sont jugés robustes ou au contraire de statuer qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour prendre des décisions si la robustesse n'est pas assez bonne. La base metaPreg offre dans sa version non offerte au public un outil appelé « pastille » qui reprend la démarche GRADE en incluant certains de ses items et indique le degré d'évidence des associations entre un médicament et une issue de grossesse répertoriée dans la base. Il est proposé que ces pastilles soient retravaillées avec des membres du comité pour aider à l'évaluation de la robustesse des résultats des MA.

Les membres ont voulu avoir plus de précisions concernant les types de malformations oculaires observés dans les études. En effet, les ISRS augmenteraient le risque de glaucome par différents mécanismes selon des études faites en dehors de la grossesse. Des investigations complémentaires seront menées dans les études incluses dans les MA pour clarifier ce point.

Concernant les craniosynostoses, un biais de classification de l'issue dans les études est à considérer. La craniosynostose peut nécessiter jusqu'à 2 ans après la naissance pour être diagnostiquée. Or la période de détection des malformations varie de 6 à 12 mois dans les études. Le risque de cette malformation est souvent élevé par rapport aux autres malformations et il est difficile de l'expliquer. Il y a aussi un biais de détection potentiel. Les prévalences de base des malformations en général sont différentes entre l'Europe et l'Amérique du Nord, il n'est donc pas recommandé de les comparer.

Pour ce qui est des pieds bots, les études basées sur EUROCAT devraient avoir bien pris la définition du pied bot varus équin en retirant les pieds bots positionnels.

Les quatre ISRS associés au sur-risque de cette malformation sont aussi associés à d'autres malformations (cardiaques par ex).

La question de l'harmonisation des RCP a été soulevée puisque pour certains ISRS le risque malformatif est évoqué mais pas dans d'autres et au vu des résultats tous ces ISRS semblent avoir à peu près le même profil. Il est toutefois difficile à ce stade de confirmer le sur-risque pour ceux dont l'information ne figure pas dans le RCP et d'établir une hiérarchie des ISRS pour aider le prescripteur à choisir un traitement. Les résultats de ces études seront remis en perspective lors de la révision globale de la classe des antidépresseurs. L'harmonisation éventuelle des RCP devra faire l'objet d'un suivi.