

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 4 juin 2024

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 antidépresseurs et certaines issues défavorables de grossesse	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	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
KHOURI Charles	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
MORIN Paulette	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
OLLIER Édouard	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
PANCHAUD-MONNAT Alice	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
SOMMERLATTE Eva	Membre	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
Autres intervenants				
COTTIN Judith		<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
PICOT Cyndie		<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>
Auditionné				
CUCHERAT Michel		<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
ANSM				
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
LAFOREST-BRUNEAUX Agnès	Directrice-adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
Cellule Reproduction, Grossesse et Allaitement				
MASSET Dominique	Coordonnateur	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
KARAM Fatiha	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
LAVERGNE Fabien	Evaluateur	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
VITTAZ Emilie	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
BENSAAD Badis Lakhdar	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
Thierry VIAL		<input checked="" type="checkbox"/>	Présentiel	<input type="checkbox"/>
GIS EPIPHARE				
MIRANDA Sara	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	Webconférence	<input type="checkbox"/>

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 en ce qui concerne les membres présents. M. Cucherat qui a été convié en tant qu'auditionné, a un lien de type 2 concernant le dossier présenté (en cours pour Pfizer et Pfizer PFE France; TEVA et Teva Sante, en 2020 soit inférieur à 5 ans). De ce fait, il a été précisé qu'il devra se déconnecter au moment des délibérations et éventuels votes. Cependant, M. Cucherat n'a pas pu se connecter pour assister à la réunion.

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

Dossier

Exposition prénatale aux antidépresseurs et certaines issues défavorables de grossesse

Présentation du dossier

Contexte

La prévalence des troubles dépressifs chez la femme enceinte est estimée entre 15% et 23%¹. Entre 3 et 8% des femmes se voient prescrire des antidépresseurs au cours de la grossesse². Les méta-analyses (MA) de metaPreg ont montré plusieurs associations (résultats statistiquement significatifs) entre l'exposition *in utero* aux antidépresseurs et la survenue de certaines issues défavorables de grossesse (malformations congénitales et fausse couche spontanée). Les résultats ont été présentés aux membres du comité afin de discuter de leur robustesse et de leur validité, compte-tenu des différentes limites identifiées dans ces MA. En particulier, il a été discuté avec les membres des associations retrouvées entre l'exposition prénatale :

- et le risque de malformations du système digestif pour la classe des antidépresseurs tricycliques;
- et le risque d'hypoplasie du cœur gauche pour la venlafaxine ;
- et le risque de malformations du système respiratoire pour la classe des Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa);
- et le risque de fausse couche spontanée (FCS) pour différentes classes d'antidépresseurs (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) ; tricycliques, IRSNa) et pour certaines molécules individuelles (fluoxétine, citalopram, escitalopram, paroxétine, sertraline, amitriptyline, venlafaxine).

Présentation des résultats des méta-analyses metaPreg

- En préambule, les différents critères considérés pour procéder à l'analyse / l'interprétation des résultats des MA ont été présentés aux membres. Ces critères sont les suivants: les issues de grossesse (critères de jugement) ; les informations dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP); les éléments pris en compte pour évaluer la robustesse du résultat statistiquement significatif de la méta-analyse à savoir la valeur de l'estimé et de son intervalle de confiance, la pastille, le nombre d'études incluses dans la MA et le nombre total de cas exposés, les résultats du ROBINS-I, le nombre d'études à regarder en

¹ Tak, C.R., et al., The impact of exposure to antidepressant medications during pregnancy on neonatal outcomes: a review of retrospective database cohort studies. Eur J Clin Pharmacol, 2017. 73(9): p. 1055-1069

² Rai, D., et al., Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: population based cohort study. Bmj, 2017. 358: p. j2811.

détail pour en faire une lecture critique, les biais à investiguer dans les études, les analyses de sensibilité (selon les sous-groupes de comparaison, l'ajustement sur des facteurs de confusion, le type d'études, l'exposition en monothérapie ou non), les informations sur la dose-réponse (le cas échéant), la plausibilité biologique/pharmacologique, la E – value, l'association retrouvée pour la classe ou d'autres substances de la même classe.

- Classe des tricycliques et risque de malformations du système digestif

La MA montre un sur-risque de malformations du système digestif après exposition aux antidépresseurs tricycliques au 1^{er} trimestre de grossesse (OR = 2.33 ; IC à 95% [1.38 ; 3.94] ; 3 cohortes rétrospectives ; 2 977 grossesses exposées dont 16 cas exposés au total). Le résultat de cette MA repose principalement sur une étude exploratoire qui n'a pas de biais critique selon l'échelle ROBINS-I et dont le groupe de comparaison est composé de sujets malades non exposés aux antidépresseurs mais qui n'a pas ajusté sur les tests multiples. Les deux autres études ont un estimé similaire (mais avec un très large intervalle de confiance), l'association est retrouvée dans les analyses de sensibilité, incluant celle avec comme groupe de comparaison les malades non exposés, la E-value (4.09 [2.10 ; .]) suggère qu'il faudrait d'importants facteurs de confusion non mesurés pour expliquer l'association retrouvée.

- Venlafaxine et risque d'hypoplasie du cœur gauche

La MA montre que la venlafaxine serait associée à une augmentation du risque d'hypoplasie du cœur gauche chez les enfants exposés *in utero* à cet antidépresseur comparativement aux enfants non exposés issus de la population générale (OR = 7.95 ; IC à 95% [1.67 ; 37.85] ; 2 études dont un cas-témoin et une cohorte rétrospective). Ces deux études présentent toutes les deux un estimé élevé, statistiquement significatif mais avec de larges intervalles de confiance. La E-value est de 15.39 [2.73 ; .] suggérant qu'il faudrait d'importants facteurs de confusion non mesurés pour expliquer l'association retrouvée. Cependant, la MA n'a inclus que deux études, ayant comme groupe de comparaison des sujets issus de la population générale, le nombre de cas exposés ne doit pas être suffisamment grand (≥ 10) vu l'intervalle de confiance et l'hétérogénéité est élevée (78%).

- Classe des IRSNa et le risque de malformations du système respiratoire

La MA montre un sur-risque de malformations du système respiratoire après exposition *in utero* aux IRSNa (OR = 1.76 ; IC à 95% [1.01 ; 3.06] ; 4 cohortes rétrospectives, dont deux ne portent que sur la duloxétine et une que sur la venlafaxine ; 5 018 exposés ; $I^2 = 0\%$). Ce résultat est basé en grande partie sur une étude où plusieurs tests ont été faits mais sans ajustement sur les tests multiples. De plus, il est à la limite de la significativité et l'analyse de sensibilité où le groupe de comparaison est composé de malades non exposés ne rapporte pas d'augmentation statistiquement significative (OR = 1.67 ; IC à 95% [0.95 ; 2.94]). Il est cependant à noter que l'estimé est assez similaire à celui du résultat primaire (un manque de puissance pourrait expliquer le résultat de l'analyse secondaire).

- Différents antidépresseurs (classes et molécules individuelles) et risque de fausse couche spontanée

Un sur-risque de fausse couche spontanée (FCS) a été retrouvé dans les MA ayant considéré les expositions aux antidépresseurs (classe ou molécules individuelles) suivants :

- **La classe des ISRS** : OR = 1.43 (IC à 95% [1.20 ; 1.70] ; 41 178 exposés ; 17 études ; $I^2 = 0\%$) **et les molécules ISRS individuelles** : **Fluoxétine** (OR = 1.24 ; IC à 95% [1.07 ; 1.43] ; 4 964 exposés ; 8 études ; $I^2 = 13\%$) ; **Citalopram** (OR = 1.29 ; IC à 95% [1.21 ; 1.35] ; 10 152 exposés ; 6 études ; $I^2 = 0\%$) ; **Paroxétine** (OR = 1.46 IC à 95% [1.15 ; 1.86] ; 4 204 exposés ; 7 études ; $I^2 = 65\%$) ; **Sertraline** (OR = 1.43 ; IC à 95% [1.32 ; 1.55] ; 4 608 exposés ; 5 études ; $I^2 = 0\%$) ; **Escitalopram** : OR = 1.25 ; IC à 95% [1.04 ; 1.58] ; 2 859 exposés ; 5 études ; $I^2 = 19\%$).

- **La classe des tricycliques** (OR = 1.38 ; IC à 95% [1.17 ; 1.62] ; 4 716 exposés ; 8 études ; $I^2 = 11\%$) **et l'amitryptilline** (OR = 1.65 ; IC à 95% [1.37 ; 2.00] ; 3 études ; $I^2 = 0\%$)

- **La classe des IRSNa** (OR = 1.53 ; IC à 95% [1.18 ; 1.98] ; 2 344 exposés ; 8 études ; $I^2 = 53\%$) **et la venlafaxine** (OR = 1.73 ; IC à 95% [1.42 ; 2.11] ; 1 147 exposés ; 7 études ; $I^2 = 0\%$)

Les estimés sont similaires d'une classe/molécule à l'autre avec des intervalles de confiance qui se chevauchent. Cependant, des différences et limites ont été identifiées pour ces MA :

- Pour la classe des ISRS, il y a un biais de publication et l'hétérogénéité est importante (82%). Le résultat n'est pas retrouvé avec le groupe de comparaison de malades non exposés (OR = 1.11 ; IC à 95% [0.72; 1.72]; 2 études; $I^2=95%$) mais ici encore l'hétérogénéité est importante d'où un doute sur cette analyse de sensibilité.

- Pour chaque ISRS, le groupe de comparaison est toujours la population générale, un biais d'indication ne peut être écarté sachant que la dépression a aussi été associée au risque de fausse couche spontanée. La MA sur la fluoxétine présente un biais de publication. Ce dernier ne peut être écarté pour les autres ISRS.

- Pour la classe des tricycliques, l'augmentation du risque de FCS est retrouvée dans les analyses de sensibilité dont celles avec les malades non exposés (OR =1.28 [1.10; 1.48]; 2 études; $I^2 = 0%$) ; mais il est à noter que les résultats des deux études ayant utilisé comme groupe de comparaison des sujets malades non traités ont des résultats contradictoires. L'hétérogénéité est faible. Un biais de publication ne peut être écarté.

- Pour la venlafaxine, le sur-risque de FCS est retrouvé dans les analyses de sensibilité dont celles avec comme groupe de comparaison les malades non exposés (OR = 1.80 ; IC à 95% [1.19; 2.72]) mais la plupart des analyses de sensibilité ne repose que sur une étude. Un effet-dose est retrouvé dans une étude (poids 19%). L'hétérogénéité est nulle. Un biais de publication ne peut être écarté.

Commentaires des membres

L'association entre la classe des tricycliques et le risque de malformations digestives n'est basée que sur 16 cas exposés (OR a priori peu robuste mais tout de même supérieur à 2). Les tests multiples sans ajustement dont fait l'objet l'étude principale de cette MA sont un enjeu à considérer. Il est possible que le résultat de cette étude soit lié au hasard et il faut supposer que ce sont les mêmes analyses statistiques qui ont été réalisées d'une issue à l'autre dans cette publication pour pouvoir minimiser l'impact des tests multiples sur le résultat. Cependant, quelle que soit l'étude publiée, il est toujours possible que les auteurs aient réalisé plusieurs tests statistiques et n'aient publié qu'une partie de leurs résultats. Dans cette MA, les résultats des trois publications sont homogènes, une augmentation d'ampleur assez similaire du risque est en effet retrouvée entre les études et il n'y a pas d'hétérogénéité ($I^2 = 0%$), elles ont étudié de la même manière tous les types de malformations enregistrées leurs bases de données, le biais dans la sélection des résultats rapportés (« *reporting bias* ») est ainsi limité. **Dans la mesure où c'est l'approche de détection de signal qui est ici privilégiée (et non de confirmation d'une association causale) et vu la taille de l'effet, ce résultat est retenu comme signal potentiel par les membres et mérite des investigations complémentaires dans d'autres sources de données pour le confirmer ou l'infirmer.**

Le sur-risque d'hypoplasie du cœur gauche associé à l'exposition *in utero* à la venlafaxine et celui de malformations du système respiratoire associé à la classe des IRSNa ne sont pas à ce stade retenus par les membres comme signaux potentiels compte tenu des limites identifiées (nombre de cas exposés potentiellement peu élevé et forte hétérogénéité dans le premier cas ; dans le second cas, présence de biais potentiel tels que biais de confusion ou de classification, taille d'effet peu élevé, etc.). Ces résultats ne sont pas jugés suffisamment robustes, probants pour aller plus loin dans les investigations.

Concernant l'augmentation statistiquement significative du risque de fausse de couche spontanée retrouvée avec les antidépresseurs ici considérés (classes et molécules), il est difficile de déterminer si les résultats (tout ou une partie) sont suffisamment probants, robustes pour mériter des investigations complémentaires puisqu'il s'agit de petites études observationnelles avec une taille d'effet assez faible. Bien qu'un sur-risque soit identifié et constant d'une molécule/classe à l'autre, il se peut que ce soit à cause de l'impact de la maladie lui-même constant (biais d'indication). De plus, il y a potentiellement un biais de publication dans tous ces résultats. Le risque de fausse couche n'est pas mentionné dans les RCP des antidépresseurs et c'est une issue qui est difficile à évaluer. **Aucun signal potentiel n'est pour l'instant retenu par les membres quel que soit l'antidépresseur ou la classe**

et le risque associé de FCS, tout en soulignant le cas particulier de la venlafaxine (effet- dose retrouvé dans une étude, taille d'effet un peu plus élevé) qui mérite attention.

Conclusions du CSP

Question posée : Le résultat de la méta-analyse sur l'exposition *in utero* à la classe des tricycliques et le risque de malformations du système digestif peut-il être retenu comme signal potentiel et mériterait-il des investigations complémentaires dans d'autres sources de données ?

Votes	
Nombre de votants	4
Nombre d'avis favorable	4
Nombre d'avis défavorable	0
Nombre d'abstention	0

Explication des votes	
Avis majoritaires	Non applicable
Avis minoritaires	Non applicable

Conclusions

L'association entre le sur-risque de malformations du système digestif et l'exposition *in utero* à la classe des tricycliques est retenue comme signal potentiel. Des investigations complémentaires seront réalisées pour confirmer ou infirmer ce résultat.

Question posée : Le résultat de la méta-analyse sur l'exposition *in utero* à la venlafaxine et le risque d'hypoplasie du cœur gauche peut-il être retenu comme signal potentiel et mériterait-il des investigations complémentaires dans d'autres sources de données ?

Votes	
Nombre de votants	4
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	4
Nombre d'abstention	0

Explication des votes	
Avis majoritaire	Non applicable
Avis minoritaire	Non applicable

Conclusions

L'association entre le risque d'hypoplasie du cœur gauche et l'exposition *in utero* à la venlafaxine n'est pas retenue comme signal potentiel à ce stade.

Question posée : Le résultat de la méta-analyse sur l'exposition *in utero* à la classe des IRSNa et le risque de malformations du système respiratoire peut-il être retenu comme signal potentiel et mériterait-il des investigations complémentaires dans d'autres sources de données ?

Votes	
Nombre de votants	3
Nombre d'avis favorable	0
Nombre d'avis défavorable	3
Nombre d'abstention	0

Explication des votes	
Avis majoritaires	Non applicable
Avis minoritaires	Non applicable

Conclusions

L'association entre le risque de malformations du système respiratoire et l'exposition *in utero* à la classe des IRSNa n'est pas retenue comme signal potentiel à ce stade.

Question posée : Les résultats des méta-analyses sur l'exposition *in utero* à différents antidépresseurs (classes et molécules) et le risque de fausse couche spontanée peuvent-ils être retenus comme signaux potentiels et mériteraient-ils des investigations complémentaires dans d'autres sources de données ?

Votes	
Nombre de votants	3
Nombre d'avis favorable	0
Nombre d'avis défavorable	3
Nombre d'abstention	0

Explication des votes	
Avis majoritaires	Non applicable
Avis minoritaires	Non applicable

Conclusions

L'association entre le risque de de fausse couche spontanée et l'exposition *in utero* aux différents antidépresseurs (classes et molécules) considérés n'est pas retenue comme signal potentiel à ce stade.