

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

Comité scientifique permanent Reproduction, Grossesse et Allaitement Formation Restreinte « Analyses pharmaco-épidémiologiques » Séance du 19/11/2024

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 issues défavorables de grossesse (excepté les malformations congénitales et les fausses couches spontanées)	Pour discussion
2.2	Points divers	Pour Information

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent Sur site	Présent Visio	Absent/ excusé
Membres				
BERARD Anick	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KHOURI Charles	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MORIN Paulette	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OLLIER Édouard	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PANCHAUD-MONNAT Alice	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SOMMERLATTE Eva	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Autres intervenants				
COTTIN Judith		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PICOT Cyndie		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM				
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAFOREST-BRUNEAUX Agnès	Directrice-adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cellule Reproduction, Grossesse et Allaitement				
MASSET Dominique	Coordonnateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERBAIN Thomas	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DA-SILVA Marine	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KARAM Fatiha	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Référent grossesse	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VITTAZ Emilie	Évaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<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.

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

Dossier

Nom du dossier : Exposition prénatale aux antidépresseurs et issues défavorables de grossesse (excepté les malformations congénitales et les fausses couches spontanées)

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 résultats des méta-analyses (MA) de metaPreg montrant plusieurs associations entre la survenue d'issues défavorables de grossesse et l'exposition *in utero* aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), tricycliques et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN) 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.

Présentation des résultats des méta-analyses

- **Diabète gestationnel**

Les MA suggèrent une augmentation du risque de diabète gestationnel chez les femmes enceintes exposées aux ISRS (OR = 1.21 ; IC à 95% [1.07 ; 1.36] ; 27 167 exposés ; 8 études ; I² = 42%) et à la venlafaxine (OR = 1.27 ; IC à 95% [1.08 ; 1.36] ; 2 études ; I²=0% ; 1 896 exposés) comparativement aux non exposées. Dans la MA évaluant la classe des ISRS, l'association n'est pas retrouvée dans les analyses de sensibilité. La seule étude incluse (Dandjinou et al. 2019)³ qui a ajusté ses analyses sur des facteurs de confusion potentiels ne retrouve pas d'association. Elle a un des poids les plus élevés dans la MA (30%). La MA sur la venlafaxine repose principalement sur une publication qui a procédé à plusieurs ajustements incluant des proxys pour les antécédents de comorbidités sous-jacentes (dépression, etc.). Mais un biais de confusion ne peut être complètement exclu. Cette étude rapporte aussi un risque augmenté de diabète selon la durée d'exposition aux IRSN (la venlafaxine représentant 99.5% des IRSN inclus).

- **Prématurité**

Les MA suggèrent une augmentation du risque de prématurité chez les enfants exposés *in utero* aux ISRS (OR = 1.40 ; IC à 95% [1.27 ; 1.54] ; 60 809 exposés ; 42 études ; I² = 72%), aux tricycliques (OR = 1.78 ; IC à 95% [1.42 ; 2.22] ; 7 études ; 1 795 exposés ; I² = 43%) et aux IRSN (OR = 1.66 ; IC à 95% [1.37 ; 2.00] ; 3154 exposés ; 11 études ; I²=64%), comparativement aux non exposés.

Quelle que soit la classe d'antidépresseurs, les résultats des analyses principales sont retrouvés dans les analyses de sensibilité. Un effet dose-réponse est rapporté dans une étude pour les IRSN et les

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.

³ Dandjinou Antidepressant use during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: a nested case-control study. BMJ Open 2019; 9:e025908 [10.1136/bmjopen-2018-025908](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025908) [PMID: [31575566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31575566/)]

tricycliques mais pas pour les ISRS (Chen et al. 2021)⁴. Le biais de publication est faible dans la MA sur les ISRS, il ne peut être évalué pour les tricycliques et il est présent pour la MA sur les IRSN. Cependant, dans ce dernier cas, après ajustement de la méthode « *Trim and fill* » (ajout de 5 études), il y a eu diminution de l'estimé qui est demeuré statistiquement significatif (OR = 1.35 ; IC à 95% [1.10 ; 1.64] ; 16 études ; p-value = 0.003). Un sur-risque est aussi constaté dans les MA des substances ISRS et il n'est statistiquement significatif que pour la fluoxétine (OR = 1.32 ; IC à 95% [1.06 ; 1.63] ; 1 460 exposés ; 8 études ; I² = 0%) et la paroxétine (OR = 1.43 ; IC à 95% [1.13 ; 1.80] ; 6 études de cohorte ; 1 187 exposés ; I² = 0%). Un sur-risque est aussi retrouvé pour la venlafaxine (OR = 1.53 ; IC à 95 % [1.05 ; 2.24] ; 5 études ; I² = 38%) et la duloxétine (OR = 2.04 ; IC à 95 % [1.06 ; 3.91] ; 4 études ; I² = 81%).

Il semble y avoir un sur-risque de prématurité lié à l'exposition *in utero* aux antidépresseurs mais il est difficile de distinguer le rôle de maladie ou de sa sévérité, celle pouvant aussi contribuer à ce sur-risque de prématurité.

- **Petit poids à la naissance (< 2500 g) et petit poids pour l'âge gestationnel (PAG)**

Lorsque disponibles, les résultats sur le critère PAG ont préférentiellement été présentés à celui du petit poids à la naissance. Ainsi, ont été retrouvées des associations entre :

- Le risque de PAG et l'exposition *in utero* aux ISRS (OR = 1.15 ; IC à 95% [1.03 ; 1.28] ; 19 études ; 42 128 exposés ; I² = 45%) comparativement à la population non exposée. Le biais de publication est faible. L'association n'est plus retrouvée dans les analyses de sensibilité.
- Le risque de petit poids de naissance et l'exposition *in utero* aux tricycliques (OR = 1.38 ; IC à 95 % [1.01 ; 1.89] ; 3 études ; 1 030 exposés ; I² = 0%) et aux IRSN (OR = 1.72 ; IC à 95 % [1.30 ; 2.28] ; 3 études ; 762 exposés ; I² = 0%) comparativement à la population non exposée. Pour ces deux MA sur le petit poids à la naissance, il n'y a pas eu d'ajustement sur l'âge gestationnel pour deux des trois études incluses et le groupe de comparaison était en majorité composé de femmes non malades et non traitées.

- **Troubles du spectre autistique (TSA)**

Une augmentation statistiquement significative du risque de TSA est retrouvée avec les ISRS (OR = 1.25, IC à 95% [1.06-1.48] ; 13 études ; I² = 61%) et les tricycliques (OR = 1.41, IC à 95% [1.14 ; 1.73] ; 5962 exposés ; I² = 0% ; 4 études), mais pas avec les IRSN.

Dans la MA sur la classe des ISRS, le biais de publication est faible. L'hétérogénéité est élevée. L'association demeure pour certaines analyses de sensibilité (exposition en monothérapie, études avec ajustement) mais pas pour d'autres (vs malades non exposés). Seul le citalopram est associé à une augmentation significative du risque de TSA (OR = 1.64 ; IC à 95% [1.28 ; 2.08] ; I² = 0% ; 4 études ; 2124 exposés). Ce résultat persiste lorsque le groupe de comparaison est restreint à des malades non traités (OR = 1.59 ; [1.22 ; 2.07] ; I²=0%, n = 1703). Cependant, ce sur-risque de TSA n'est pas retrouvé avec les autres ISRS et aucune explication pharmacologique n'a pour l'instant été trouvée pour expliquer cette différence potentielle entre le citalopram et les autres ISRS. Pour la classe des tricycliques, l'association demeure dans les analyses de sensibilité mais un biais d'indication en particulier en lien avec la sévérité de la maladie ne peut être exclu, les tricycliques étant généralement des traitements de seconde intention.

- **Autres troubles du neurodéveloppement (TDN)**

Une augmentation du risque d'autres TDN est retrouvée avec la classe des ISRS et en particulier pour :

- Les troubles/retard du développement cognitif (3-6 ans) : OR = 1.40 ; IC à 95% [1.06 ; 1.86] ; I²= 0% ; 5 études ; 328 exposés. L'association demeure dans certaines analyses de sensibilité mais pas dans d'autres quoiqu'un manque de puissance pourrait être considéré, les estimés étant similaires à ceux de l'analyse principale. Le résultat n'est basé que sur 328 exposés et les IC sont larges dans la plupart des études.
- Le retard mental (> 6 ans) et les troubles du développement cognitif (enfants > 6 ans) : OR = 1.41 ; IC à 95% [1.03 ; 1.92] ; I²= 0% ; 2 études ; 16 679 exposés. Ces deux critères sont regroupés car ils reposent sur les mêmes études. Dans les analyses de sensibilité, l'association demeure pour certaines analyses (mais une seule étude est incluse à chaque fois).
- Les troubles/retard du développement psychomoteur : OR = 1.43 ; IC à 95% [1.06 ; 1.94] ;

⁴ Chen Association between the use of antidepressants and the risk of preterm birth among pregnant women with depression: a retrospective cohort study in Taiwan. J Investig Med 2021; 69:999-1007 [10.1136/jim-2020-001683](https://doi.org/10.1136/jim-2020-001683) [PMID: [33648982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33648982/)]

9 études ; 15 965 exposés. $I^2 = 26\%$. L'association n'est pas retrouvée dans les analyses de sensibilité. L'étude la plus pertinente, en termes d'effectif ($n = 15\,596$), de nature du groupe de comparaison (malades non traités) et de qualité d'ajustement sur des variables importantes, ne retrouve pas d'augmentation du risque (OR = 1.18 ; IC à 95% [0.81 ; 1.72]) (Brown et al. 2016)⁵.

○ Les troubles/retard de langage : OR = 1.22 ; IC à 95% [1.01 ; 1.48] ; 16 226 exposés ; 5 études ; $I^2 = 0\%$. Cette association n'est pas retrouvée dans les analyses de sensibilité mais un manque de puissance peut être envisagé, les estimés étant similaires à ceux de l'analyse principale.

Commentaires des membres

Dans l'état actuel des connaissances, les membres ne retiennent pas l'association entre le risque de diabète gestationnel et l'exposition *in utero* aux ISRS, compte tenu de la taille de l'effet, de la possibilité que le résultat soit expliqué par les facteurs de confusion non mesurés et de l'incertitude sur le fait que l'exposition précède bien la survenue du diabète gestationnel dans les toutes les études incluses. L'association retrouvée pour la venlafaxine qui est basée principalement sur une seule étude n'est pas non plus retenue. Bien que le risque pour la venlafaxine ne puisse être exclu, il est préférable que le résultat soit répliqué dans d'autres publications.

L'augmentation statistiquement significative du **risque de prématurité associée aux trois classes d'antidépresseurs est en revanche retenue comme étant probante** par les membres.

Bien que les MA rapportent un **sur-risque de PAG associé aux ISRS et de petit poids à la naissance pour la classe des tricycliques et des IRSN, ces résultats ne sont pas considérés comme suffisamment probants en raison des limites identifiées** (p.ex. faible estimé à la limite de la significativité ; résultats pas toujours retrouvés dans les analyses de sensibilité ; manque d'ajustement sur l'âge gestationnel pour les MA sur le petit poids à la naissance). De plus, il serait préférable de regarder ensemble les résultats sur le petit poids à la naissance et ceux de la prématurité et non séparément. En ce sens, l'issue PAG serait l'issue la plus pertinente à considérer puisqu'elle fournit de l'information sur le poids, l'âge gestationnel et le sexe de l'enfant. C'est d'ailleurs l'issue qui est privilégiée en clinique. Il est à noter que le sur-risque de PAG associé aux IRSN pourrait résulter de l'hypertension gestationnelle dont le risque est augmenté par ces médicaments.

Selon les membres, il est difficile de conclure sur les données présentées sur l'exposition *in utero* aux antidépresseurs et le risque de troubles du neurodéveloppement. Mais le risque ne peut être exclu. En effet, pour la classe des tricycliques, des ISRS, le citalopram et les autres les molécules individuelles (sauf la paroxétine), il y a une augmentation du risque de TSA qu'elle soit significative ou non, qui est toujours de faible amplitude. Et dans les analyses de sensibilité (du moins pour le citalopram et les tricycliques), la valeur de l'estimé reste similaire à celle de l'analyse principale.

Evaluer les risques de TND est complexe puisqu'il faut considérer le contexte familial, génétique et tout ce qui peut survenir entre la naissance et le diagnostic. Les études n'ont pas systématiquement tenu compte de facteurs postnataux. Il n'y a pas vraiment de mécanismes pouvant expliquer les associations retrouvées dans les MA et il est difficile de distinguer l'impact potentiel de la maladie de celui du médicament dans les résultats.

Des études complémentaires pourraient être utiles à condition qu'elles soient conçues de manière plus efficiente avec une méthodologie permettant de mieux quantifier les associations. EPIPHARE pourrait être sollicité pour mener une étude sur le sujet et qui tiendrait compte du contexte français.

Pour les membres, il serait intéressant de discuter à nouveau de ces résultats en ajoutant des données précliniques, des données sur la physiopathologie de l'autisme (même si elle est mal connue), des études d'imagerie cérébrales, pour ainsi être en mesure de mieux juger de leur robustesse. Il a aussi été proposé de se rapprocher de spécialistes de l'autisme (p.ex. dans la cohorte Marianne) qui pourraient éclairer les membres sur les hypothèses mécanistiques de la maladie et ainsi aider à mieux comprendre le mécanisme éventuel des antidépresseurs dans la survenue des TDN.

Pour compléter les analyses présentées ce jour qui ne permettent pas de conclure, il est proposé une mise à jour des données de metaPreg puisque la dernière remonte à juillet 2023. Il faut aussi tenir compte des dernières évolutions des critères diagnostiques de l'autisme. Un biais de classification est

⁵ Brown Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Exposure During Pregnancy With Speech, Scholastic, and Motor Disorders in Offspring. JAMA Psychiatry 2016; 73:1163-1170 [10.1001/jamapsychiatry.2016.2594](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2594) [PMID: [27732704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27732704/)]

à envisager dans les études surtout si elles ont été faites sur une longue durée comme c'est souvent le cas avec les banques de données administratives.

En décembre 2024 devraient être disponibles les résultats de l'une des études PASS en cours au niveau de l'EMA qui porte sur l'exposition *in utero* aux ISRS et ISRN et les issues à long terme chez les enfants. Ils pourront être examinés ainsi que les données sur les risques de TDN dans les PSURS/PSUSA des antidépresseurs.

Conclusions du CSP

Question posée : Les résultats des méta-analyses sont-ils suffisamment probants pour retenir une association entre l'exposition *in utero* à la classe des ISRS et la venlafaxine et le risque de diabète gestationnel ?

Conclusion

Au stade actuel des connaissances, les résultats des méta-analyses ne sont pas suffisamment probants pour retenir une association entre l'exposition *in utero* à la classe des ISRS et à la venlafaxine et le risque de diabète gestationnel.

Question posée : Les résultats des méta-analyses sont-ils suffisamment probants pour retenir une association entre l'exposition *in utero* aux 3 classes d'antidépresseurs et le risque de prématurité ?

Conclusion

Au stade actuel des connaissances, les résultats des méta-analyses sont jugés suffisamment probants pour retenir une association entre l'exposition *in utero* aux 3 classes d'antidépresseurs et le risque de prématurité.

Question posée : Les résultats des méta-analyses sont-ils suffisamment probants pour retenir une association entre l'exposition *in utero* aux 3 classes d'antidépresseurs et le risque de petit poids pour l'âge gestationnel et le petit poids à la naissance (< 2500g) ?

Conclusion

Au stade actuel des connaissances, les résultats des méta-analyses ne sont pas suffisamment probants pour retenir une association entre l'exposition *in utero* aux 3 classes d'antidépresseurs et le risque de petit poids pour l'âge gestationnel et de petit poids à la naissance (< 2500g).

Question posée : Les résultats des méta-analyses sont-ils suffisamment probants pour retenir une association entre l'exposition *in utero* aux 3 classes d'antidépresseurs et le risque de troubles du neurodéveloppement ?

Conclusion

Les résultats des méta-analyses ne permettent pas aux membres de statuer sur une augmentation potentielle de TDN chez les enfants exposés *in utero* aux antidépresseurs mais le risque ne peut être complètement exclu. Des données complémentaires sont donc nécessaires pour mieux juger de la robustesse de l'association retrouvée dans les résultats des MA et pouvoir statuer.

Tour de table

La prochaine réunion aura lieu le 18 mars 2025. Il est prévu de discuter de l'inclusion des fratries comme groupes de comparaison à part entière dans metaPreg et de préciser leur place au sein de la hiérarchie dans le choix des groupes contrôles.