

Compte-rendu

Direction : Surveillance
Pôle : Cellule Reproduction, Grossesse et Allaitement
Personnes en charge : Dominique Masset

Comité scientifique permanent - Reproduction, Grossesse et Allaitement : Formation Restreinte « Analyses pharmacoépidémiologiques »

Séance du 25/11/2025

Ordre du jour

N°		
	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Gestion des liens d'intérêt	Pour information
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Exposition prénatale aux antidépresseurs et issues de grossesse	Pour discussion
2.2	Exposition prénatale au tramadol et issues de grossesse	Pour discussion
2.3	Protocole de la méta-analyse sur le risque pour l'enfant à naître à la suite d'une exposition paternelle aux médicaments	Pour information

Membres et autres participants

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Absent/excusé
BERARD Anick	Membre titulaire	☐	☒	☐
KHOURI Charles	Membre titulaire	☐	☒	☐
LAGARCE Laurence	Membre suppléant	☐	☒	☐
MORIN Paulette	Membre titulaire	☐	☐	☒
OLLIER Édouard	Membre titulaire	☐	☐	☒
PANCHAUD-MONNAT Alice	Membre titulaire	☐	☐	☒
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre titulaire	☐	☐	☒
COTTIN Judith	Expert ponctuel	☐	☒	☐
PICOT Cyndie	Expert ponctuel	☐	☒	☐
JUREK Lucie	Expert ponctuel	☐	☒	☐

Participants ANSM

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Absent/excusé
BENKEBIL Mehdi	Directeur SURV	☐	☐	☒
LAFOREST-BRUNEAUX Agnès	Directrice adjointe SURV	☒	☐	☐
MASSET Dominique	Coordonnateur SURV / RGA	☒	☐	☐
BENSAAD Badis-Lakhdar	Evaluateur SURV / RGA	☐	☒	☐
BERBAIN Thomas	Evaluateur SURV / RGA	☒	☐	☐
KARAM Fatiha	Evaluatrice SURV / RGA	☒	☐	☐
LAVERGNE Fabien	Evaluateur SURV / RGA	☐	☐	☒
QUINCHARD Bianca	Evaluatrice SURV / RGA	☒	☐	☐
VIAL Thierry	Référent grossesse SURV / RGA	☒	☐	☐
VITTAZ Emilie	Evaluatrice SURV / RGA	☒	☐	☐
STASINSKI Mathilde	Apprentie SURV / RGA	☒	☐	☐
MIRANDA Sara	Evaluatrice GIS Epiphare	☐	☒	☐

Introduction

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 signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

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

Dossiers

Numéro/type/nom du dossier	Exposition aux antidépresseurs et issues de grossesse
Laboratoire(s)	53 laboratoires
Direction médicale concernée	DMM2

Présentation du dossier

A la suite de la mise à jour des méta-analyses (MA) de metaPreg sur les antidépresseurs, les résultats portant sur le risque d'hypospadias et de troubles du neurodéveloppement - TND (en particulier les troubles du spectre autistique) ont été présentés aux membres du comité afin de discuter de leur robustesse et de leur validité, compte tenu des différentes limites identifiées. Le Dr Jurek, psychiatre pour enfants et adolescents a fait une présentation sur les troubles du spectre autistique.

- Hypospadias et exposition *in utero* au citalopram

La MA suggère une augmentation statistiquement significative (SS) du risque d'hypospadias chez les enfants exposés *in utero* au citalopram comparativement aux non exposés (population générale) (OR = 1.45 ; IC à 95% [1.08 ; 1.95] ; 15 191 exposés ; 5 études ; $I^2 = 34\%$). Toutes les études sont en faveur d'une augmentation du risque. L'hétérogénéité est faible et le biais de publication ne peut être évalué. Les analyses de sensibilité sont peu informatives (même groupe de comparaison dans les études ; études toutes ajustées ; etc.). Une seule étude de type cas-non cas rapporte un estimé SS de 3.31 [1.56 ; 6.50] mais qui n'a ajusté que sur le type de registre inclus (Wemakor et al. 2015). Une étude (Furu et al. 2015) rapporte une association entre le risque de malformations globales et la classe des ISRS mais elle n'est pas retrouvée dans l'analyse avec la fratrie – un rôle potentiel de facteurs génétiques pourrait être considéré. Le citalopram n'est pas tératogène chez l'animal.

- Troubles du neurodéveloppement (en particulier les troubles du spectre autistique, TSA) et exposition *in utero* aux antidépresseurs

Ce sujet avait déjà été discuté lors du CSP RGA du 19 novembre 2024, et les membres du n'avaient pas pu conclure sur les données présentées, sans pour autant exclure un risque. En effet, évaluer les risques de troubles du neurodéveloppement est complexe puisqu'il faut considérer le contexte familial, génétique et tout ce qui peut survenir entre la naissance et le diagnostic. Il n'y a pas de mécanismes clairement établis permettant d'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. Il a été proposé de rediscuter de ces résultats après la mise à jour des données de metaPreg, et de consulter des spécialistes de l'autisme 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 TND.

- Présentation du Dr Jurek

Les différents TND (déficience intellectuelle, TDAH, TSA, troubles spécifiques des apprentissages, etc.) peuvent coexister chez une même personne ou dans une même famille. Dans la population générale, on retrouve 10% de TND, entre 1% et 1.2% de TSA et environ 5% pour le TDAH.

Concernant le TSA, la présence de symptômes dans les deux aires diagnostiques suivantes est nécessaire pour poser le diagnostic : i) le déficit de la communication et de l'interaction sociale ; ii) les comportements et intérêts restreints, répétitifs, stéréotypés. Il peut être posé dès l'âge de 18 mois (plus difficile d'avoir un diagnostic aussi précoce pour les formes légères). Le psychiatre fait appel à des tests (p.ex. l'ADI-R qui est un entretien semi-dirigé) et il s'appuie également sur les observations de l'école, des parents ou d'autres personnes qui connaissent l'enfant pour déterminer si les signes sont présents dans différents milieux.

Environ quatre hommes reçoivent un diagnostic de TSA pour une femme. Ce ratio était davantage déséquilibré dans les anciennes études. Aujourd'hui, le TSA est mieux diagnostiqué chez la femme, en particulier pour les formes légères (surtout à l'âge de l'adolescence, adulte).

On parle de spectre de l'autisme : même si un seuil a été établi pour le diagnostic, il existe une « zone grise » (phénotype large de TSA) dans laquelle les personnes repérées lors de l'utilisation de questionnaire de dépistage très sensibles mais peu spécifiques peuvent être diagnostiquées à tort comme autistes.

Plusieurs facteurs de risque existent mais ils ne sont pas spécifiques du TSA (frère ou sœur ou parent de 1er degré ayant un TND ; exposition prénatale à un toxique majeur du neurodéveloppement comme l'alcool, les antiépileptiques ; grande prématurité (moins de 32 SA) ; poids de naissance < 1500g ; encéphalopathies aiguës néonatales ; etc.).

Il n'y a pas une seule cause de TND mais c'est l'association de plusieurs éléments (biologiques, environnement éducatif de l'enfant). Parmi les hypothèses physiopathologiques, on distingue l'hérédité (~40% à 90% dans les études sur les jumeaux, plus d'une centaine de gènes ou régions génomiques identifiés, mais souvent non spécifiques). Il y a aussi la dysrégulation neuronale (système excitateur glutamatergique et inhibiteur GABAergique), la possibilité d'un mauvais élagage synaptique précoce d'où une excitation neuronale qui resterait trop importante, des anomalies des canaux chlorés (modèle animal), le microbiote (mais forte hétérogénéité des méthodes dans les études), une altération de la connectivité en tâche sociale, tâche de reconnaissance des émotions, une mauvaise balance excitation/inhibition (IRM fonctionnelle). Concernant les hypothèses cliniques, on retrouve la théorie sociale selon laquelle l'enfant naît avec un terrain vulnérable, qui peut entraîner une communication restreinte (pas ou peu de réciprocité socio-émotionnelle de l'enfant), le parent finit par s'épuiser dans ses tentatives d'interaction avec l'enfant, il va donc moins le stimuler dans la communication ce qui renforce le déficit de communication et d'interaction chez l'enfant (« cercle vicieux »).

La dépression maternelle au cours de la grossesse peut avoir des conséquences chez la mère (tentative de suicide, comorbidités, distorsion du lien mère-enfant pendant et après la grossesse, allaitement plus court, dépression du post-partum, dépression paternelle, diabète gestationnel, pré-éclampsie) et chez l'enfant (naissance prématurée, retard de croissance et petit poids de naissance qui sont également des facteurs de risque du TSA).

- Résultats des méta-analyses

Les MA rapportent une association entre le risque de TSA et l'exposition *in utero* à la classe des ISRS (OR = 1.32 [1.16; 1.51] ; 206 540 exposés ; $I^2 = 68\%$; 17 études), au citalopram

(OR = 1.55 [1.31; 1.84] ; 20 541 exposés ; $I^2 = 0\%$; 6 études), à la sertraline (OR = 1.25 [1.03 ; 1.51]. 59 686 exposés ; $I^2 = 0\%$; 6 études), à la fluoxétine (OR = 1.28 [1.01; 1.63] ; 32 313 exposés ; $I^2 = 20\%$; 6 études). Le biais de publication est faible pour la MA sur la classe des ISRS et ne peut être évalué pour les autres MA. L'augmentation du risque de TSA est retrouvée dans les analyses de sensibilité y compris celles utilisant comme comparateur les malades non exposés. Dans le cas de la classe des ISRS, une analyse en sous-groupe incluant la fratrie comme groupe comparateur ne rapporte pas d'association (OR = 0.83 ; IC à 95% [0.61; 1.12] ; 11 521 exposés ; 2 études).

Conclusions du CSP

Question posée : Les résultats de la méta-analyse sont-ils suffisamment probants pour retenir une association entre l'exposition *in utero* au citalopram et le risque d'hypospadias ?

Les membres n'ont pas retenu l'association entre l'exposition *in utero* au citalopram et le risque d'hypospadias. En effet, à part pour la paroxétine (OR = 1.46 ; IC à 95% [0.95; 2.24] ; 1 275 exposés ; 4 études), les autres ISRS ne rapportent pas d'association similaire, en particulier pour l'escitalopram (OR = 0.81 ; IC à 95% [0.39 ; 1.66] ; 11 exposés ; 2 études ; $I^2 = 0\%$), ce qui est surprenant étant donné les similitudes entre ces deux molécules. Il est difficile d'identifier les raisons expliquant les différences entre les ISRS pour cet outcome. Il ne semble pas y avoir de rationnel pharmacologique et le citalopram n'est pas tératogène chez l'animal.

Question posée : Les résultats des méta-analyses sont-ils suffisamment probants pour retenir une association entre l'exposition *in utero* aux antidépresseurs (classe et molécules) et le risque de troubles du spectre autistique (TSA) ?

Les membres n'ont pas retenu l'association entre l'exposition *in utero* aux ISRS (classe et molécules) et le risque de TSA. Plusieurs éléments ou limites ont été discutés. Les facteurs génétiques et de l'environnement familial jouent un rôle important dans la survenue des TSA, il faut donc en tenir compte mais ce n'est pas toujours le cas dans les études incluses. Cependant, deux d'entre elles ont inclus comme groupe de comparaison la fratrie et ne retrouvent pas d'association dans cette analyse en sous-groupe. La mesure de l'outcome est aussi une limite potentielle. Les TSA peuvent être difficiles à diagnostiquer. Il y a 10 à 15 ans le diagnostic était bien posé pour les cas sévères mais pas systématiquement pour les formes légères ou modérées. Il y a donc potentiellement des cas de TSA non identifiés dans les publications moins récentes. De plus, plusieurs des études basées sur des banques de données sont basées sur des codes ICD 9 – 10 pour les TSA et leur fiabilité/validité n'a peut-être pas été déterminée. La dépression maternelle est aussi un facteur de risque des troubles du neurodéveloppement. Étant donné la taille de l'effet observé dans les MA, l'augmentation du risque observé pourrait donc être liée aux biais potentiels ou limites dans les études.

Numéro/type/nom du dossier	Exposition au tramadol et issues de grossesse
Laboratoire(s)	24 laboratoires
Direction médicale concernée	DMM2

Présentation du dossier

Les résultats des méta-analyses (MA) de metaPreg montrant une association entre certaines issues défavorables de grossesse et l'exposition *in utero* au tramadol ont été présentés au

comité afin de discuter de leur robustesse et de leur validité, compte tenu des différentes limites identifiées.

- Malformations congénitales et exposition *in utero* au tramadol

Chez les enfants exposés *in utero* au tramadol, les méta-analyses rapportent une augmentation SS du risque de malformations congénitales majeures (MCM) (OR = 1.29 ; IC à 95% [1.04 ; 1.60] ; 66 059 exposés ; 5 études ; $I^2 = 53\%$), de malformations urinaires (OR = 1.76 ; IC à 95% [1.20 ; 2.58] ; 5 576 exposés ; 3 études ; $I^2 = 0\%$), de malformations du système nerveux (OR = 1.94 ; IC à 95% [1.15 ; 3.29] ; 4 795 exposés ; 2 études ; $I^2 = 0\%$) comparativement aux enfants non exposés (population générale). Dans la MA sur les MCM, l'étude ayant le plus grand poids ne retrouve pas d'association et ni d'effet dose (Sorensen et al. 2022). Dans les études incluses dans les trois MA, le biais de classification de l'exposition ne peut être exclu, la mesure de l'exposition pouvant n'être basée que sur une seule prescription/délivrance du tramadol. De plus, aucune information n'est disponible concernant un éventuel mécanisme biologique sous-jacent.

- Fausse couche spontanée et exposition *in utero* au tramadol

Une augmentation SS du risque de fausse couche associée à l'exposition *in utero* au tramadol est retrouvée comparativement à la population non exposée (population générale) (OR = 1.92 ; IC à 95% [1.04 ; 3.53] ; 9 042 exposés ; 3 études ; $I^2 = 97\%$) et à celle exposée à d'autres traitements (opioïdes analgésiques de palier 2) (OR = 2.43 ; IC à 95% [2.00 ; 2.95] ; 1 732 exposés ; 2 études ; $I^2 = 0\%$). Dans la MA comparativement à la population générale, l'hétérogénéité est très élevée et l'étude ayant utilisé un modèle de Cox avec ajustement sur plusieurs variables potentiellement confondantes ne retrouve pas d'association (Sorensen et al. 2022). Les résultats sont basés sur des taux bruts dans deux des trois études incluses dans la MA vs population générale et dans les deux études de la MA vs autres traitements.

Conclusions du CSP

Question posée : Les résultats de la méta-analyse sont-ils suffisamment probants pour retenir une association entre l'exposition *in utero* au tramadol et le risque de malformations globales, de malformations urinaires, de malformations du système nerveux et de fausse couche spontanée ?

Les études animales n'ont pas été faites à des doses suffisamment élevées pour mettre en évidence un effet tératogène du tramadol, on ne peut donc pas l'exclure (il peut être tératogène dans d'autres modèles animaux comme chez l'embryon de poulet ou de souris). Plusieurs limites ont été discutées en lien avec la mesure de l'exposition (prise ponctuelle ou chronique de tramadol), la co-exposition potentielle à d'autres traitements, la surestimation possible du risque de malformations dans l'étude de Bowie et al. (2022) qui repose sur les bases de données de l'Ontario (Canada) incluant les personnes avec un revenu socioéconomique faible et donc potentiellement plus malades ou encore la sous-estimation du risque de malformations dans l'étude de Sorensen et al. (2022) qui n'a inclus que les naissances vivantes. En ce qui concerne les fausses couches spontanées, une augmentation du risque est retrouvée comparativement à la population générale et à des femmes traitées avec d'autres traitements opioïdes de palier II. Un tératogène potentiel est susceptible d'augmenter le taux de fausses couches spontanées, ce qui semble être le cas ici. Compte tenu de la taille de l'effet pour les malformations et les fausses couches, les membres ont retenu un signal pour ces outcomes. Mais des investigations complémentaires sont nécessaires. Elles pourraient être réalisées dans la base de données mediCA qui contient les données des registres de malformations congénitales et du SNDS (réseau REGARDS) pour les malformations ou en faisant appel au réseau ENTIS pour les fausses couches spontanées.

Numéro/type/nom du dossier	Exposition médicamenteuse paternelle et conséquences pour l'enfant – Protocole metaPreg
Laboratoire(s)	Non applicable
Direction médicale concernée	Non applicable

L'exposition paternelle aux médicaments a longtemps été peu étudiée ou limitée à des contextes particuliers comme l'exposition au thalidomide ou au mycophénolate pendant la grossesse via l'éjaculat ou encore à l'exposition à des substances tératogènes et/ou génotoxiques (p.ex. méthotrexate) lors de la spermatogénèse.

Cependant, de plus en plus d'études, menées sur de grandes bases de données, s'intéressent spécifiquement à ce sujet. Parallèlement, des mesures réglementaires ont été mises en place au niveau européen et français (p.ex. exposition paternelle au valproate), suscitant parfois des controverses. Face à l'essor de cette problématique — tant en recherche qu'en santé publique —, aux incertitudes actuelles et aux enjeux cliniques potentiels (tels que les risques pour l'enfant à naître), le protocole metaPreg a été adapté pour évaluer l'impact de l'exposition paternelle aux médicaments sur le développement des enfants par le biais de revues systématiques et MA dynamiques. Des questions ont été soulevées autour de la plausibilité biologique des mécanismes sous-jacents. A la suite d'un échange avec A. Putoux, généticienne, certaines hypothèses émergent :

- Un impact direct des médicaments sur l'ADN des cellules germinales pourrait entraîner des mutations, des cassures chromosomiques ou des aneuploïdies. La période critique serait la spermatogénèse, soit environ 3 mois avant la conception.
- Un mécanisme épigénétique, moins étudié, qui impliquerait des modifications de la régulation génétique (méthylation de l'ADN, altérations des histones, ARN non codants, etc.) susceptibles d'affecter les cellules souches spermatogoniales. La période à risque est ici élargie : cette hypothèse suggère que des expositions antérieures à la spermatogénèse, survenant plusieurs mois avant la conception, pourraient aussi être concernées. Cependant, la durée exacte de cette fenêtre de vulnérabilité avant la spermatogénèse reste indéterminée.

Dans le cadre du protocole, les deux périodes d'exposition selon le mécanisme sous-jacent seront considérées (période génotoxique ou épigénétique). Ainsi, seront inclus les enfants nés de pères traités au moins 3 mois avant la conception par la substance d'intérêt. Si les études le permettent, une distinction sera faite entre une exposition uniquement pour la période génotoxique, une exposition limitée à la période épigénétique ou une exposition couvrant les deux périodes (génotoxique et/ou épigénétique). Les groupes de comparaison seront les enfants nés de pères non traités au moins 3 mois avant la conception par la substance d'intérêt (non exposés malades ; non exposés ; exposés à d'autres traitements de la pathologie ; fratrie). Les critères de jugement vont concerner les issues développementales ou les effets indésirables potentiels directement liés aux mécanismes identifiés, avec une attention particulière sur les malformations congénitales et les troubles du neurodéveloppement. Les autres aspects du protocole sont similaires à ceux pour l'exposition maternelle (recherche dans Embase, medline/pubmed ; ROBINS-I ; évaluation de l'hétérogénéité (I^2) ; analyse du biais de publication, analyses de sensibilité, etc.).

Conclusions du CSP

Les membres ont souligné la pertinence de ce projet. Ils ont aussi soulevé certains enjeux méthodologiques tels que la prise en compte des facteurs de confusion (paternels, maternels, liés à l'enfant) et l'évaluation des biais (adaptation du ROBINS-I, complexité des « Directed

Acyclic Graphs (DAG) » pour modéliser les relations causales entre les variables et les biais potentiels). Il conviendra d'évaluer dans quelle mesure on peut être certain de l'identification du père biologique dans les études puisqu'entre 1 et 3% de pères supposés ne le seraient pas biologiquement^{1,2}. Dans certains cas (notamment en présence de pathologies chroniques ou de malformations congénitales), une consultation génétique peut être demandée.

¹ Curry A. Paternity detective. *Science*. 2025 Mar 7;387(6738):1030-1034. doi: 10.1126/science.adx1811. Epub 2025 Mar 6. PMID: 40048531.

² Bellis, M. A., Hughes, K., Hughes, S., & Ashton, J. R. (2005). Measuring paternal discrepancy and its public health consequences. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 59(9), 749-754

