

Numero unique de document : GT232016013  
Date document : 22/03/2016  
Direction de la Surveillance  
Pôle : Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Personne responsable de l'instance : Dr P. Maison

## Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement

### GT19201601

Séance du 17 Mars 2016 de 09h30 à 13h en salle 1

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, secrétaire, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
<b>MEMBRES DE L'INSTANCE</b>				
Marianne BENOIT TRUONG CANH	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nathalie BERNARD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
sylvain BOUQUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Bérénice DORAY	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Elisabeth ELEFANT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie GAUTIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie GIL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne-Pierre JONVILLE BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Isabelle LACROIX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Guy MAZUÉ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marc NAETT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie-André THOMPSON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Paul VERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)</b>				
Patrick MAISON	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Céline MOUNIER	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Florence CARDONA	Chef de pôle – Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cyndie PICOT	Evaluateur - Secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Arnaud BATZ	Evaluateur - Secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Rym YOUNDARENE	Evaluateur - Secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)</b>				
Khodor CHATILA	Evaluateur DP3	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Catherin DEGUINES	Chef de produit	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cédric COLLIN	Evaluateur DSSE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie BILLIOTI-DE-GAGE	Stagiaire DSSE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Experts</b>				
Valérie VANTALON		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne-laure SUTTER-DALLAY		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

## Programme de séance

	Sujets abordés	Action
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Adoption
1.2	Présentation de la Direction de la Surveillance, pôle pharmacovigilance, activité grossesse.	Information
1.3	Rappel des missions du groupe « Reproduction, grossesse et allaitement »	Information
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	Fluoxétine, autres antidépresseurs ISRS et troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in-utero	Discussion
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>	
<b>5.</b>	<b>Tour de table</b>	

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CI : Contre-Indication

GT : Groupe de travail

PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comité [européen] pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance)

CHMP: Committe for Medicinal Products for Human Use (Comité [européen] des médicaments à usage humain)

### Déroulement de la séance

#### 1 Introduction

##### 1.1 Adoption de l'ordre du jour

Adoption de l'ordre du jour

##### 1.2 Présentation de la Direction de la Surveillance, pôle pharmacovigilance, activité grossesse

Après présentation de chacun des membres du groupe de travail, ont été rappelés :

- l'organigramme général de l'Ansm,
- l'organisation de la Direction de la Surveillance et du pôle de Pharmacovigilance – Addictovigilance,
- l'organisation de l'activité « Grossesse » au sein de ce pôle.

##### 1.3 Rappel des missions du groupe « Reproduction, grossesse et allaitement »

L'activité de la cellule « reproduction, grossesse et allaitement » ainsi que les missions du groupe de travail « reproduction, grossesse et allaitement » ont été présentées.

La cellule est rattachée depuis octobre 2012 au pôle Pharmacovigilance et Addictovigilance au sein de la Direction de la surveillance (direction métier transverse). Les missions sont les suivantes :

- assurer un appui scientifique et technique auprès des Directions Produits (DP) dans l'évaluation des données de sécurité d'emploi liée à la prise du médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement, en vue de la rédaction de la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement », après une première analyse effectuée au sein de la DP,
- assurer une expertise dans les dossiers complexes avec possibilité de solliciter le groupe de travail grossesse (GTRGA).

Les missions du groupe de travail « reproduction, grossesse et allaitement » sont notamment les suivantes :

- apporter son appui dans l'analyse de risque dans le cadre d'une demande d'AMM et en post AMM
- apporter un appui en matière de méthodologie, d'évaluation et de production de documents de référence,
- développer une approche par classes thérapeutiques,
- suivre les avancées scientifiques.

##### 1.4 Règlement intérieur

Le règlement intérieur sera présenté aux membres du GT lors de la prochaine séance du GT.

## 2. Dossier Thématique – Substances:

2.1 Fluoxétine, autres antidépresseurs ISRS et troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in-utero (paroxétine, mirtazapine, sertraline, fluoxétine, fluvoxamine, duloxétine, citalopram, venlafaxine, escitalopram)

Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	Actavis, Alter, Almus, Ammann, Arrow, UROBINDO, Belamont, Beral Als, Biogaran, Bluefish, Bouchara, Cristers, CEFT, CLL Pharme, DCI Pharma Dakota, docpharma, Delbert, EG, Ethypharm, Evolugen, Elsa, G GAM, GNR, GSK, Gerda, INTAS, IBD3, ISOMED, Kiron, KRKA, LBR, Lilly, Lundbeck, Mylan, Newline, Nialex, Opening parma licence, O P I H, Paucourt, Pinewood, Pharmaceuticals Pfizer, Phr Lab, qualihealth, Qualimed, Quiver, Ranbaxy, Ratiopharm, RPG, Saint Germain, Sandoz, Teva, Torrent, Winthrop, Zentiva, Zydus
Lien(s) d'intérêt	Aucun lien ne nécessitant une restriction de participation

### Présentation de la problématique

Le contexte de l'évaluation de ces données, dans le cadre d'un signal européen au PRAC, a été rappelé aux membres du groupe (voir compte-rendu des GT25201504 et GT25201505 précédents). Les données soumises par le laboratoire titulaire de l'AMM de la fluoxétine (pour laquelle la France est rapporteur dans le cadre de l'évaluation européenne) ont été présentées aux membres du groupe.

### Avis du groupe de travail (GT)

#### Etudes précliniques concernant la fluoxétine :

Les experts du groupe ont rappelé que les données précliniques avaient une valeur ajoutée plus limitée pour les molécules bénéficiant d'un recul clinique par rapport aux nouvelles molécules. Sur la base de données précliniques hétérogènes soumises pour la fluoxétine, le groupe s'accorde pour dire que ces données ne permettent aucune conclusion quant à un éventuel risque de troubles neuro-développementaux chez l'Homme.

Il a été rappelé que l'hypothèse sérotoninergique est une des hypothèses étiologiques émises pour l'autisme, de par la place de la sérotonine dans le développement cérébral fœtal. Par ailleurs, il a été rappelé qu'un taux élevé de sérotonine dans les plaquettes d'enfants autistes a été décrit dans la littérature.

#### Données de pharmacovigilance issues de la base de données de pharmacovigilance du laboratoire titulaire de l'AMM de la fluoxétine :

La présentation et l'analyse des données de pharmacovigilance telles que fournies par le laboratoire, ne permettaient pas une évaluation correcte des données. Le groupe a confirmé que ces données n'apportaient pas d'éléments supplémentaires à la discussion sur le signal de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in-utero à la fluoxétine ; ce signal devant être discuté selon les données fournies par les études épidémiologiques. Le groupe a cependant souligné l'importance pour les laboratoires de respecter les recommandations disponibles, quant à la soumission et l'analyse des données de pharmacovigilance, afin de permettre une évaluation correcte.

#### Etudes pharmaco-épidémiologiques observationnelles concernant principalement la classe des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS):

Onze articles originaux<sup>1-11</sup> étudiant la survenue de troubles du spectre de l'autisme (TSA) chez des enfants exposés in-utero à un ISRS ont été présentés aux membres du groupe ainsi qu'une synthèse des études disponibles sur les autres troubles neuro-développementaux (troubles mentaux, psychomoteur, du comportement, du langage...). Aucune de ces études ne permet de discuter de données spécifiques à la fluoxétine.

La méthodologie et les résultats des études sur les TSA ont été présentés aux membres du groupe qui ont mentionné :

- le faible âge moyen du diagnostic dans certaines études décrivant une augmentation de risque de TSA,
- le fait que l'information sur l'exposition à l'antidépresseur soit principalement issue de base de prescription/dispensation, induisant un risque d'erreur de classification, du fait de l'incertitude de la prise du médicament par la patiente,
- l'importance des facteurs confondants. Les cliniciens présents ont mentionné l'importance des facteurs génétiques dans la survenue de TSA et l'importance de prendre en compte la présence de troubles autistiques familiaux (et notamment dans la fratrie) qui augmente fortement le risque d'autisme. Le risque génétique n'est que très rarement pris en compte dans les études.

Les facteurs de risques environnementaux ont également été discutés et il a été souligné l'implication limitée des facteurs environnementaux postnatals dans la survenue d'autisme. Les facteurs de risques environnementaux pendant la grossesse, reconnus à ce jour comme facteurs de risques et devant être présents comme facteurs

d'ajustement dans les études sont notamment : âge du père, âge de la mère, grande prématurité, retard de croissance intra-utérin, hyperglycémie dans le cadre du diabète gestationnel, IMC élevé, accouchement par césarienne (bien que ce facteur puisse être biaisé par certaines de ses indications reconnues comme facteurs de risque de l'autisme). Aucune étude n'a pu prendre en compte tous les facteurs confondants dans l'analyse des résultats.

Le groupe a souligné la présence d'une étude<sup>9</sup> appariée sur la fratrie permettant de s'affranchir d'un certain nombre de biais (notamment des facteurs génétiques familiaux et à priori des facteurs environnementaux) et qui montre une absence d'augmentation du risque de TSA, après appariement, pour les enfants exposés in-utero aux ISRS.

- la place de la dépression maternelle et de sa sévérité en tant que facteur confondant : en l'absence d'exposition fœtale à un ISRS, le rôle de la pathologie maternelle dans la survenue d'autisme chez les enfants est décrit et discuté dans certaines études. Les membres du groupe ont souligné que ces données soulignaient le poids de la pathologie maternelle et donc la présence d'un facteur confondant difficilement évitable.

Parmi les 11 études présentées, le groupe a considéré que 3, ne pouvaient être prises en considération dans l'analyse du risque<sup>2,4,10</sup> de par leur design et en raison de la non prise en compte de facteurs confondants.

Parmi les 8 autres études, 5 ne décrivent pas d'augmentation significative du risque après ajustement sur un certain nombre de facteurs confondants<sup>3,6,7,8,9</sup> et 3 décrivent une association significative entre une exposition in-utero à un antidépresseur ISRS et un augmentation du risque de survenue de TSA<sup>1,5,11</sup>. Cependant aucune de ces études n'a pu prendre en considération l'exhaustivité des facteurs confondants, notamment une étude très récemment publiée et médiatisée<sup>11</sup> dans laquelle la prise en compte de facteurs confondants tels que l'âge paternel, les antécédents familiaux psychiatriques, l'IMC de la mère, la prise de toxiques durant la grossesse (alcool, tabac...), autres médicaments, l'accouchement par césarienne n'ont pas été pris en compte, limitant l'interprétation des résultats pouvant être fait.

Sur la base de ces éléments les membres ont conclu à l'unanimité que, si une augmentation du risque de TSA liée à la prise d'ISRS pendant la grossesse existait, les données actuelles ne permettaient pas de mettre en évidence cette augmentation du risque.

Le groupe a également été interrogé sur la nécessité de communiquer sur ces conclusions. Le groupe s'accorde pour dire qu'il ne peut se prononcer sur cette question dans l'attente des conclusions européennes de l'évaluation.

Concernant la stratégie thérapeutique, de façon générale il a été rappelé que lorsque c'est possible, la nécessité d'un traitement doit être reconsidérée, par la réévaluation de son rapport bénéfice/risque en prévision d'une grossesse. Le groupe a également tenu à rappeler l'importance et les bénéfices d'un traitement antidépresseur chez certaines femmes enceintes.

Les membres du groupe ont également rappelé que l'on dispose de moins de données sur les risques des autres traitements pharmacologiques de la dépression pendant la grossesse, qui restent donc moins bien connus.

Concernant les autres troubles du développement, hors TSA, les données présentées ne permettent pas de conclure sur une augmentation du risque chez les enfants exposés in-utero.

Certains experts ont souligné que dans les études investiguant le développement moteur, il subsistait des incertitudes sur l'impact clinique et notamment à long terme de certains troubles ou retard du développement moteur diagnostiqué à un instant donné. Il a notamment été rappelé que les acquisitions infantiles étaient non linéaires et non homogènes entre les enfants.

Certains experts ont rappelé le rôle de la dépression comme facteur confondant majeur, notamment pour les études sur le risque d'hyperactivité.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1-Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(11):1104- 1112.
- 2-Eriksson MA, Westerlund J, Anderlid BM, Gillberg C, Fernell E. First-degree relatives of young children with autism spectrum disorders: some gender aspects. *Res Dev Disabil*.2012;33(5):1642-1648.
- 3-Rai D, Lee BK, Dalman C, Golding J, Lewis G and Magnusson C. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ*. 2013;346f2059.
- 4-Harrington RA, Lee LC, Crum RM, Zimmerman AW, Hertz-Picciotto I. Prenatal SSRI use and offspring with autism spectrum disorder or developmental delay. *Pediatrics*. 2014;133(5):e1241-1248.
- 5-Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I, Yudell M, Mortensen EL, Newschaffer CJ. In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and risk for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014;10.1007/s10803-014-2128-4.
- 6-Clements CC, Castro VM, Blumenthal SR, Rosenfield HR, Murphy SN, Fava M, Erb JL, Churchill SE, Kaimal AJ, Doyle AE, Robinson EB, Smoller JW, Kohane IS, Perlis RH. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. *Mol Psychiatry*. 2014;10.1038/mp.2014.90.
- 7-Castro VM, Kong SW, Clements CC, Brady R, Kaimal AJ, Doyle AE, Robinson EB, Churchill SE, Kohane IS, Perlis RH. Absence of evidence for increase in risk for autism or attention deficit hyperactivity disorder following antidepressant exposure during pregnancy: a replication study. *Transl Psychiatry*. 2016
- 8-Hviid A, Melbye M, Pasternak B. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2406-2415.
- 9-Sorensen MJ, Gronborg TK, Christensen J, Parner ET, Vestergaard M, Schendel D, Pedersen LH. Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clin Epidemiol*. 2013;5449-459.
- 10-El Marroun H, White TJ, van der Knaap NJ, Homberg JR, Fernandez G, Schoemaker NK, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, Hudziak JJ, Stricker BH, Tiemeier H. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and social responsiveness symptoms of autism: population-based study of young children. *Br J Psychiatry*. 2014;205(2):95-102.
- 11-Boukhris T, Sheehy O, Mottron L3, Bérard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatr*. 2015;14:1-8.