

Numéro unique de document : GT022017033

Date document : 11 octobre 2017

Direction de la Stratégie et des Affaires Internationales

Pôle Epidémiologie des produits de santé

Personne en charge du dossier : Hédia MIZOURI

Groupe de travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé

Séance du 05 Octobre 2017

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Pierre DUCIMETIERE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> + rapporteur (sujet 1)	
Sylvie ESCOLANO	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> + rapporteur (sujet 2)	
Jean-Luc FAILLIE	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Annick FONTBONNE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet 3)	
Sophie GRABAR	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Pierre JACQUET	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Annie-Pierre JONVILLE BERA	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Julien KIRCHGESNER	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Isabelle LACROIX	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Vanessa PAULY	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> + rapporteur (sujet 1)	
Stéphane TELLEZ	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne THIEBAUT	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet 3)	
Pascale TUBERT-BITTER	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
René WULFMAN	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> + rapporteur (sujet 2)	
<u>Invités permanents extérieurs</u>			
Joël COSTE	CNAMTS		<input checked="" type="checkbox"/>
Alain WEILL	CNAMTS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne DANDON	HAS		<input checked="" type="checkbox"/>
Marion PINET	HAS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Emmanuelle SCHAPIRO	HAS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Jean-Claude DESENCLOS	INVS		<input checked="" type="checkbox"/>
Emmanuel OGER	Plateforme Rennes	<input checked="" type="checkbox"/>	
Antoine PARIENTE	Plateforme Bordeaux	<input checked="" type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
<u>Invités extérieurs</u>			
Catherine DROITCOURT	CHU RENNES	(sujet 3)	
Christophe CHAIGNOT	CNAMTS	(sujet 1)	
<u>Participants ANSM : Pôle épidémiologie</u>			
Mahmoud ZUREIK	Directeur DSSE	<input checked="" type="checkbox"/>	
Rosemary DRAY-SPIRA	Chef de pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marion BERTRAND	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kim BOUILLON	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sandrine COLAS	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cédric COLLIN	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marion LASSALLE	Evaluateur pôle EPS		<input checked="" type="checkbox"/>
Magali LEMAITRE	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Thien LE TRI	Data manager	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sara MIRANDA	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hédia MIZOURI	Gestionnaire pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Annie RUDNICH	Evaluateur pôle EPS		<input checked="" type="checkbox"/>
Aurore TRICOTEL	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie BILLIOTI DE GAGE	Stagiaire-doctorant	<input checked="" type="checkbox"/>	
Benjamin BOUYER	Stagiaire-doctorant		<input checked="" type="checkbox"/>
Christelle ELIAS	Stagiaire interne	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marie-Joëlle JABAGI	Stagiaire-interne	<input checked="" type="checkbox"/>	
<u>Invités Permanents ANSM</u>			
Malika BOUSSAID	Coordonnatrice ASCI/DSSE	<input checked="" type="checkbox"/>	
François CUENOT	Coordonnateur ASCI/DSSE		<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Lise MIGUERES	Chef de pôle ASCI/DSSE	<input checked="" type="checkbox"/>	
Patrick MAISON	Directeur SURV		<input checked="" type="checkbox"/>

Invités ANSM				
DP3 - NEURHO				
Philippe VELLA	Directeur NEURHO			<input checked="" type="checkbox"/>
Catherine DEGUINE	Chef de pôle NEURHO/SYNAPS		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet1)	
Mélanie LEPLAY	Evaluatrice NEURHO		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet1)	
Lucie SAGOT	Evaluatrice NEURHO/SYNAPS		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet1)	
Direction INFHEP (DP4)				
Caroline SEMAILLE	Directrice INFHEP		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet3)	
Alexandre STOEHR	Evaluateur GASTRO		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet3)	
Nathalie DUMARCET	Evaluateur GASTRO		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet3)	
Direction SURV				
Malak ABOU-TAAM	Evaluateur PV			<input checked="" type="checkbox"/>
Myriam BOUSLAMA	Evaluatrice SURV/PV/ADDIC		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet2)	
Annabelle PAGE	Evaluatrice SURV/SIGNAL			<input checked="" type="checkbox"/>
Cyndie PICOT	Evaluatrice grossesse		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet2)	
Emmanuelle RIPOCHE	Evaluatrice surveillance		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet2)	
Marie-Laure VEYRIES	Référent information scientifique/SUR		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet1)	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet3)

Programme de séance		
1	Approbation du compte rendu de la séance du 13/06/17 (13 H 30)	Pour discussion
2.	Annnonce des conflits d'intérêts (13h35)	Pour information
3.	Dossiers thématiques	
3.1	Usages, persistance et sécurité du Baclofène : résultats de l'étude sur le SNIIRAM (13h40)	Pour discussion
3.2	Utilisation des antidépresseurs au cours de la grossesse : résultats de l'étude sur le SNIIRAM et perspectives (14 h 40)	Pour discussion
3.3	Risque psychiatrique sous isotrétinoïne : résultats de l'étude sur le SNIIRAM (16 h)	Pour discussion
4.	Questions diverses	

Déroulement de la séance

1 Approbation du compte rendu de la séance du 13/06/17 (13 H 45) Rosemary DRAY-SPIRA

2. Annonce des conflits d'intérêts

Concernant les membres de la Commission, aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.

3. Dossiers thématiques

3.1 Usages, persistance et sécurité du Baclofène : résultats de l'étude sur le SNIIRAM *Pour discussion*

Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Responsable du dossier	Lassalle MARION (excusée)
Rapporteurs	Pierre DUCIMETIERE et Vanessa PAULY
Présentations	Alain WEILL et Christophe CHAIGNOT
Horaire de passage	13 h 47 – 14 h 30

Contexte :

Le Baclofène en vie réelle en France entre 2009 et 2015. Usages, persistance et sécurité, et comparaison aux traitements des problèmes d'alcool ayant une autorisation de mise sur le marché.

L'étude, conduite par le Département des études en santé publique de la CNAMTS (Direction de la stratégie, des études et des statistiques), en collaboration avec le Pôle épidémiologie de l'ANSM et le CépiDc de l'INSERM a eu trois objectifs :

- 1) documenter les usages du Baclofène et caractériser les différentes populations exposées à ce produit en France ;
- 2) évaluer la persistance du traitement par Baclofène en vie réelle dans ses différents usages ;
- 3) évaluer la sécurité du Baclofène, notamment lorsqu'il est donné à fortes doses. L'exposition, la persistance et la sécurité du Baclofène ont été évaluées de manière comparative avec les traitements des problèmes d'alcool ayant obtenu l'AMM (Acamprosate, Naltrexone, Nalméfène, Disulfiram).

Elle a été conduite sur les bases de l'Assurance maladie et du PMSI (SNIIRAM), appariées à celles des causes de décès (CépiDc), pour la période 2009-2015, qui a vu se diffuser l'usage de Baclofène en dehors de son indication neurologique. Elle a concerné les personnes affiliées au régime général strict (hors sections locales mutualistes), qui couvre 77% de la population résidente en France. Les nouveaux utilisateurs de Baclofène ont été identifiés et différenciés selon un algorithme, entre ceux relevant de l'indication de contractions musculaires involontaires d'origine neurologique, ci-après Baclofène « neurologique », et ceux n'en relevant pas (et donc pour lesquels le Baclofène a été donné pour de supposés problèmes d'alcool), ci-après « hors neurologie ».

Présentation des résultats :

Volet 1 : Utilisation

Entre 2009 et 2015, il y a eu environ 9 000 instaurations de Baclofène « neurologique » chaque année (chiffre stable) et de 14 000 à 52 000 instaurations annuelles de Baclofène « hors neurologie » (pic d'instauration en 2014). En 2015, il a été observé plus d'arrêts que d'instaurations de traitement.

Au total, entre 2009 et 2015, il y a eu 213 000 instaurations de Baclofène « hors neurologie » (77%) contre 64 000 instaurations de Baclofène « neurologique » (23%).

Les populations exposées au Baclofène pour des utilisations « neurologique » et « hors neurologie » sont très différentes : alors que la première, restée numériquement stable au cours de la période d'étude, est atteinte de pathologies vasculaires ou neurologiques en lien avec l'indication du Baclofène ayant obtenu l'AMM, la seconde, majoritaire dès 2009, est composée de personnes plus jeunes et pour la majorité sans comorbidités significatives.

Les patients ayant reçu du Baclofène « hors neurologie » sont également différents de ceux ayant reçu un traitement des problèmes d'alcool par des molécules autorisées (Acamprosate, Naltrexone, Nalméfène, Disulfiram). Les différences observées suggèrent des filières de soins différentes (moins hospitalières pour le Baclofène) pour des problèmes d'alcool concernant une population plus féminine et moins défavorisée. Il existe aussi une hétérogénéité plus importante de la population ayant reçu le traitement « hors neurologie », comportant des patients âgés ou très âgés (plus de 11 500 patients soit 5,4% de patients ont plus de 80 ans) et en rapport avec de probables usages hors Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). Ces usages ont en effet très vraisemblablement concerné près de 5 000 patients atteints de démence (soit 2% des instaurations « hors neurologie »), ainsi qu'une partie des 8 000 patients (3,9% des instaurations « hors neurologie ») dont le traitement a été instauré par des spécialistes libéraux autres que neurologues, psychiatres ou hépato-gastro-entérologues, dont 3 000 par des rhumatologues. Toutefois, les patients traités par Baclofène « hors neurologie » ressemblent aux patients traités pour un problème d'alcool par une molécule autorisée, dès que la dose quotidienne atteint 75 mg/jour, en étant cependant plus favorisés et en ayant plus souvent un traitement instauré par un psychiatre.

Les patients traités par Baclofène « hors neurologie » recevant des doses quotidiennes élevées sont minoritaires, mais leur proportion a cependant triplé entre 2009 et 2015 (environ 3% des patients avec une dose quotidienne en fin de traitement supérieure à 75 mg/jour en 2009, contre 9% en 2015). Un peu plus de 1 400 patients ont reçu des doses entre 180 et 300 mg/jour et 935 des doses supérieures à 300 mg/jour.

Volet 2 : Persistance

Plus de la moitié des patients (55%) débutant le Baclofène dans l'utilisation « hors neurologie » n'ont pas eu de seconde délivrance du médicament, contre 48% pour les traitements des problèmes d'alcool avec AMM.

Les taux de persistance à 6 mois pour l'utilisation « hors neurologie » sont respectivement de 19% si l'on accepte de possibles interruptions de traitement et 10% sans interruption de traitement, c'est-à-dire similaires aux taux observés avec les autres traitements des problèmes d'alcool avec AMM (respectivement de 19% et 9% avec et sans interruption de traitement). Par comparaison, plus de 60% des patients débutant un traitement de Baclofène « neurologique » ont eu une seconde délivrance et plus de 42% et 22% sont sous traitement à six mois, respectivement avec et sans interruption du traitement.

Pour cet indicateur de l'intérêt du patient pour le traitement, intégrant les dimensions d'efficacité et de tolérance, le Baclofène « hors neurologie » obtient des résultats similaires aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM.

Volet 3 : Sécurité

La sécurité du Baclofène dans l'utilisation « hors neurologie » a été comparée à celle des autres traitements des problèmes d'alcool avec AMM dans une population sélectionnée, jeune (moins de 70 ans), indemne de comorbidités sérieuses et restreinte aux sujets dont le traitement a été instauré par un médecin généraliste, un médecin salarié (hôpitaux, centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie, structures médico-sociales...) ou un psychiatre. Pour évaluer l'effet de la dose reçue de Baclofène, seuls les patients ayant eu au moins deux délivrances du traitement ont été considérés (y compris les patients avec un traitement des problèmes d'alcool avec AMM indiqués à des doses fixes).

L'utilisation du Baclofène est associée à un risque accru, augmentant avec la dose, d'hospitalisation et de décès par rapport aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM.

Aux doses faibles et modérées (inférieures à 75 mg/jour), le risque d'hospitalisation est faiblement augmenté par rapport aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM (de 9% aux doses inférieures à 30 mg/jour et de 12% aux doses entre 30 et 75 mg/jour) et le risque de décès n'est pas augmenté.

Pour des doses entre 75 mg/jour et 180 mg/jour, le risque d'hospitalisation est modérément augmenté de 15% mais l'augmentation du risque de décès atteint 50% par rapport aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM. Au-delà de 180 mg/j, malgré une analyse portant sur des effectifs limités, l'augmentation du risque d'hospitalisation et surtout de décès des patients traités par Baclofène par rapport aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM apparaît particulièrement nette : +46% pour les hospitalisations (N = 256) et +127% pour les décès (N = 12). L'augmentation des risques liés à la dose concerne principalement les intoxications, l'épilepsie, et les morts inexplicables.

En supposant les estimations non biaisées et les relations entre l'exposition au traitement et les évènements étudiés causales dans la population jeune et sans comorbidités sévères sélectionnée pour l'analyse, l'utilisation du Baclofène, à fortes doses (plus de 180 mg/j), serait responsable de 10 morts et 116 hospitalisations supplémentaires pour 1000 personnes-années exposées par rapport aux traitements autorisés des problèmes d'alcool.

Au total, l'utilisation du Baclofène « hors neurologie » a concerné plus de 200 000 personnes en France entre 2009 et 2015, avec un pic d'instauration en 2014. Le profil des utilisateurs était différent et plus hétérogène que celui des traitements des problèmes d'alcool avec AMM, comprenant des usages hors RTU ou problématiques (patients de plus de 80 ans). En termes de persistance, le Baclofène « hors neurologie » obtient des résultats modestes, similaires aux traitements des problèmes d'alcool avec AMM : plus de la moitié des patients débutant un traitement par Baclofène n'ont pas eu de deuxième délivrance et plus de quatre sur cinq ont arrêté à six mois. Enfin, le profil de sécurité apparaît préoccupant, particulièrement aux fortes doses, avec une augmentation des hospitalisations et surtout des décès par comparaison aux autres traitements des problèmes de l'alcool.

Discussion

Les experts du groupe de travail ont souligné l'intérêt et la pertinence des 3 volets de l'étude :

Le premier volet sur l'utilisation permet de quantifier l'utilisation du Baclofène dans l'indication probable du sevrage alcoolique et de mettre en évidence la spécificité des caractéristiques des personnes l'ayant utilisé par rapport aux utilisateurs des autres traitements de l'alcool. L'algorithme utilisé pour différencier l'utilisation « neurologique » des autres indications du Baclofène en particulier le traitement d'une addiction à l'alcool a été jugé convainquant. Il a été noté que l'étude ayant été restreinte aux traitements de l'alcool utilisés en première ligne, les personnes ayant initié le Baclofène en 2^e intention, ie après échec d'un traitement ayant l'AMM (conformément à la RTU de 2014) n'ont pas été incluses. Ceci représente une population de l'ordre de 70 000 personnes au total sur la période d'étude (versus 213 000 ayant initié le Baclofène en 1^{ère} ligne pour une indication « hors neurologique »). Il a été souligné l'intérêt de décrire cette population d'utilisateurs de Baclofène en 2^e intention. Néanmoins, l'intérêt de travailler sur une population naïve excluant les initiations de traitement de 2^e intention pour l'étude de la persistance et de la sécurité (comparativement aux autres traitements de l'alcool) a été souligné.

Les résultats du second volet, en mettant en évidence un niveau de persistance au traitement peu différent entre le Baclofène et les autres traitements de l'alcool, suggèrent que l'efficacité relative de ces traitements diffère probablement peu. Cette interprétation doit cependant rester prudente dans la mesure où le niveau de persistance reflète probablement à la fois l'efficacité et la tolérance, et les experts ont souligné la nécessité de disposer de davantage d'informations issues d'essais cliniques pour documenter les bénéfices du Baclofène.

Le 3^e volet de l'étude sur la sécurité a fait l'objet d'une longue discussion au cours de laquelle les points suivants ont été abordés :

- Afin d'améliorer la comparabilité des groupes, ce volet a porté sur une sous-population très sélectionnée excluant les patients les plus âgés et ceux ayant des comorbidités majeures. Malgré cette sélection, on observe des différences entre les groupes pouvant laisser supposer une dépendance alcoolique plus sévère chez les sujets ayant les plus fortes doses de Baclofène en fin de traitement. Du fait de l'absence d'information sur la consommation d'alcool dans le SNIIRAM, un biais de confusion résiduel ne peut donc être exclu. Néanmoins, la prise en compte dans les modèles multivariés de caractéristiques telles que les traitements psychiatriques, les antécédents d'hospitalisations faisant mention d'un problème d'alcool et les antécédents de pathologies de score 0 ou 1 du score de Charlson a probablement permis d'atténuer ce biais. De plus, l'analyse de robustesse réalisée en étudiant les seuls sujets ayant des hospitalisations passées avec mention d'alcool et qui montre des résultats sur le risque comparables à ceux obtenus sur l'ensemble est un élément de sécurité important de l'analyse qui suggère la possibilité d'extrapolations. Par ailleurs, les résultats obtenus sont cohérents avec les différences rapportées dans l'essai Bacloville en termes de tolérance du Baclofène. Enfin, en cas d'efficacité du Baclofène, on s'attendrait plutôt à une moindre consommation d'alcool – et de ce fait un taux d'hospitalisation pour des problèmes aigus plus faible – chez les personnes recevant ce traitement.

- La pertinence des analyses effectuées, basées sur des modèles de Cox prenant en compte la dose de Baclofène comme une variable dépendante du temps, a été soulignée. Cependant, compte tenu de la nature des données du SNIIRAM, l'estimation de la dose de Baclofène réellement reçue, notamment en fin de traitement, comporte des limites. Notamment, l'étude ne permet pas de définir un seuil de dose précis au-delà duquel les risques de décès et d'hospitalisation sont augmentés. Par ailleurs, il manque à cette étude des informations concernant le contexte de survenue des hospitalisations et des décès, tels que le délai depuis l'instauration de la dernière dose (ou le nombre de délivrances avec cette dose), ainsi que la notion d'augmentation progressive de la dose de Baclofène ou encore l'utilisation concomitante de médicaments ciblés dans la RTU comme devant faire l'objet de précaution lorsqu'ils sont associés avec du Baclofène. Enfin, il serait intéressant de décrire les hospitalisations en termes notamment de sévérité (durée d'hospitalisation, gravité, passage en réanimation, etc...) et de comorbidités associées (pour rechercher des comorbidités qui n'auraient peut-être pas été repérées avant, telles que l'insuffisance rénale par exemple) et la reprise potentielle du Baclofène à l'issue de l'hospitalisation.

3.2 Utilisation des antidépresseurs au cours de la grossesse : résultats de l'étude sur le SNIIRAM et perspectives	Pour discussion
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Responsable du dossier	Sophie BILLIOTI-DE-GAGE
Rapporteurs	Sylvie ESCOLANO et René WULFMANN
Présentations	Antoine PARIENTE
Horaire de passage	15 h 30 – 16 h 17

Contexte/objectif :

La décision de prescrire un antidépresseur au cours de la grossesse est complexe et nécessite de peser les risques maternel et fœtaux liés au traitement *versus* ceux associés à une dépression non traitée. Il n'existe actuellement pas de données récentes sur l'utilisation des antidépresseurs durant la grossesse en France alors que des interrogations persistent sur les effets à long terme d'une exposition *in utero* (risques de malformations cardiaques, d'hypertension artérielle pulmonaire, de troubles neurodéveloppementaux dont troubles du spectre de l'autisme etc.). Deux études utilisant les données du SNIIRAM sont menées par la plateforme de pharmaco-épidémiologie de Bordeaux.

Une première étude descriptive avait pour objectifs d'estimer la prévalence et l'incidence d'utilisation des antidépresseurs au cours de la grossesse en France en 2014 et de décrire les modifications de traitement avant et au cours de la grossesse. Une partie des résultats de l'étude a été présentée lors de la séance.

Une seconde étude analytique a pour objectif d'estimer l'effet de la grossesse sur la prise en charge des femmes sous antidépresseurs (comparaison des modifications de traitement avant et pendant la grossesse chez des femmes enceintes par rapport à un groupe témoins de femmes non enceintes). Le protocole de cette étude a été présenté lors de la séance.

Rapport scientifique final de l'étude descriptive

Principaux résultats :

Prévalence d'exposition aux antidépresseurs au cours de la grossesse :

Parmi les 766 508 grossesses débutées en France en 2014, la prévalence d'exposition aux antidépresseurs durant la grossesse était de 2,6%. Dans 85% des cas le traitement avait été initié avant la grossesse. La prévalence d'exposition diminuait au cours de la grossesse (2,4%, 1,0% et 0,8% respectivement au 1^{er} (T1), 2^{ème} (T2) et 3^{ème} (T3) trimestre). Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRSs) étaient les antidépresseurs les plus utilisés quel que soit le trimestre (70% des grossesses exposées).

Incidence d'exposition aux antidépresseurs au cours de la grossesse :

En France en 2014 l'incidence d'exposition aux antidépresseurs durant la grossesse était de 0,4%. Le traitement était initié à T1 dans 69% des cas, à T2 dans 21% des cas et à T3 dans 10% des cas. Les ISRSs étaient les antidépresseurs le plus souvent prescrits à l'initiation (61% des grossesses exposées; les plus prescrits étaient escitalopram à T1, sertraline à T2 et T3). L'amitriptylline était la molécule la plus souvent initiée à T2 et T3 (35% des initiations). Pour 49% des grossesses exposées, un seul remboursement d'antidépresseur était identifié durant la grossesse, le chiffre médian était de 2 remboursements. 76% des traitements initiés au cours de la grossesse n'excédaient pas 3 mois.

Description des arrêts de traitement :

63% des femmes exposées avant la grossesse avaient arrêté leur traitement avant le début de la grossesse (plus de 3 mois avant pour 77% de ces femmes). 68% des femmes ayant poursuivi le traitement après le début de grossesse l'avaient arrêté à T1.

Description des relais et association de traitements antidépresseurs au cours de la grossesse :

12% des femmes ont été exposées à plusieurs antidépresseurs au cours de la grossesse (relais ou association). Ceci était observé majoritairement au cours des 3 mois précédant la grossesse et des 2 mois de grossesse.

9% des femmes exposées aux antidépresseurs durant la grossesse avaient un relais entre 2 molécules différentes. Dans 50% des cas ce relais était effectué dans la même famille thérapeutique (pour les ISRSs les relais allaient vers sertraline dans 20% des cas et vers paroxétine ou fluoxétine dans 25% des cas). Dans 3% des cas où un relais entre molécule était constaté, il y avait un chevauchement de plus de 3 mois entre antidépresseurs avant l'arrêt du traitement initial.

3% des grossesses avaient au moins un épisode de traitement associant 2 antidépresseurs. Le plus souvent l'amitriptylline était ajoutée à l'antidépresseur initial (qui était le plus souvent un ISRS).

Interruption reprise de traitement :

22% des femmes avaient au moins une période d'interruption du traitement antidépresseur (initié au cours de la grossesse ou en cours à la date de début de grossesse) avec reprise au cours de la grossesse. Dans 79% des cas le même antidépresseur était réintroduit.

Issues de grossesse

Une fréquence plus élevées d'interruptions de grossesses était observée chez les femmes exposées aux antidépresseurs durant la grossesse par rapport aux femmes non exposées. Néanmoins aucune conclusion causale ne pouvait être faite à partir de ces résultats.

Discussion / Conclusion

- La prévalence d'usage des antidépresseurs au cours de la grossesse en France est comparable aux autres pays européens mais très inférieure à la prévalence de la maladie. 3/4 des traitements initiés durant la grossesse n'ont pas la durée recommandée, donc aucun bénéfice escompté dans la plupart des indications des antidépresseurs exposant néanmoins mère et enfants aux risques liés aux antidépresseurs sans protéger des risques liés à une éventuelle maladie dépressive. Ces éléments amènent à s'interroger sur la question de la prise en charge adéquate de la dépression au cours de la grossesse. Il semble nécessaire de réévaluer la prise en charge de la pathologie dépressive chez la femme enceinte. Des données permettant d'identifier la sévérité de la maladie pour juger la pertinence du maintien du traitement au cours de la grossesse sont indispensables à cette réévaluation.

- Les pratiques paraissent globalement en accord avec les recommandations internationales :

- en cas de désir de grossesse : réévaluation de la pertinence d'un traitement, adaptation anticipée des traitements dès la période de péri-conceptionnelle et en début de grossesse, usage préférentiel des ISRSs dont la sertraline à T2-T3
- lorsque plusieurs antidépresseurs sont prescrits au cours de la grossesse, cela correspond en majorité à des relais de traitement. Peu d'épisodes associent plusieurs antidépresseurs et lorsque c'est le cas les associations choisies sont souvent documentées dans la littérature (ISRS ou IRSNa+mirtazapine ou miansérine).

Il est néanmoins à noter que certains résultats étaient en désaccord avec les recommandations actuelles. En effet, la place de la paroxétine et de l'amitriptylline en initiation de traitement était importante alors que les recommandations actuelles préfèrent la sertraline. De plus, bien que marginale, l'association la plus fréquente était ISRSs+imipraminiques pourtant déconseillée par le NICE. Ce résultat est toutefois cohérent avec l'augmentation de l'incidence d'utilisation de l'amitriptylline à T2 et T3 conformément à d'anciennes recommandations françaises qui ne sont plus en vigueur actuellement.

- **La réintroduction d'un traitement antidépresseur après l'arrêt d'un traitement** (initié lors de la grossesse ou en cours à la date de début de grossesse) observée pour 22% des femmes ayant reçu des antidépresseurs au cours de la grossesse pouvait être liée à un défaut de l'observance initiale ou à une rechute ou bien refléter les incertitudes des médecins sur la question de l'arrêt ou du maintien du traitement antidépresseur durant la grossesse.

Présentation du protocole de l'étude analytique :

Cette étude de cohorte comparera des femmes ayant initié un traitement antidépresseur dans les 6 mois précédant une grossesse débutée en 2014 à des femmes non enceintes et exposées de façon incidente à un traitement antidépresseur. Jusqu'à 5 femmes non enceintes seront appariées à chaque femme enceinte à la date de début de grossesse selon les critères suivants : âge, durée du traitement antidépresseur, molécule initiale d'antidépresseur, sévérité de la dépression (estimée par la présence d'ALD psychiatrique ou d'hospitalisation pour des troubles mentaux ou du comportement en hôpital psychiatrique), spécialité du prescripteur initial, département de résidence. Les covariables d'ajustement prises en compte seront : l'affiliation à la CMU-C, certaines comorbidités non psychiatriques (diabète, hypertension artérielle, cancer), la consommation d'autres médicaments psychotropes.

Le critère d'évaluation principal sera la survenue d'un arrêt de la molécule initiale (date d'arrêt=30 jours après la date du dernier remboursement) ou d'un changement de traitement au cours des 6 mois précédant la date de début de grossesse ou bien pendant la grossesse.

Les critères d'évaluation secondaires seront :

- Pour les femmes ayant interrompu un traitement initial (absence de renouvellement dans les 45 jours suivant le premier remboursement), la survenue d'un nouvel épisode de traitement dans les 6 mois précédant ou au cours de la grossesse. Seront identifiées les réintroductions utilisant la molécule d'antidépresseur initiale et les réintroductions utilisant une molécule différente.
- La survenue d'un changement de traitement au cours des 6 mois précédant ou au cours de la grossesse. Les changements de traitement seront décrits en termes de relais ou d'association de molécules.

Principaux points discutés

Volet descriptif :

- Gravité de la dépression : le niveau de sévérité des atteintes psychiatriques a été évalué par différents indicateurs (consultations chez un psychiatre, hospitalisations pour des troubles mentaux, consommation d'autres médicaments psychotropes etc.) pris en compte séparément dans les analyses. Une combinaison de ces critères (via un score de sévérité par exemple) pourrait être envisagée de façon à limiter la corrélation entre indicateurs.

- Incertitude concernant la date réelle d'initiation d'un traitement antidépresseur par rapport à la date de remboursement : l'analyse par trimestre est de ce fait peut-être trop détaillée car elle suppose que l'exposition commence le jour du remboursement du traitement ce qui n'est pas toujours le cas et peut donner l'illusion d'un niveau de précision que l'on ne peut avoir avec ces données. Avec les données disponibles il n'est pas possible de répondre mieux à la question de l'exposition aux antidépresseurs selon le trimestre de grossesse et l'étude a été conçue pour donner des estimations hautes. Il serait intéressant d'identifier des indicateurs de prise médicamenteuse pour les antidépresseurs à l'aide d'autres bases de données (exemple : prise ou non du médicament, délais entre achat et consommation). La cohorte elfe pourrait être utilisée à cette fin à condition que les informations relevées lors de l'interrogatoire médicamenteux le permettent.

- Non prise en compte du nombre de boîtes remboursées dans les analyses : ce paramètre, en effet ne constitue pas un bon indicateur de la durée de traitement. Il a été estimé qu'un remboursement correspondait à une durée de traitement de 30 jours.

- Switch par une prise en charge non médicamenteuse : l'arrêt du traitement médicamenteux ne signifie pas un arrêt de prise en charge de la dépression. La prise en charge non médicamenteuse suivant l'arrêt du traitement antidépresseur pourrait être évaluée en mesurant l'augmentation du nombre de consultations médicales après arrêt d'un traitement antidépresseur par rapport à des femmes qui n'ont pas interrompu leur traitement.

Volet analytique :

- Difficulté d'appariement des groupes sur l'ensemble des critères : une disproportion de la capacité d'appariement peut créer des divergences entre groupes comparés, particulièrement si le nombre de témoins par cas et le nombre de critères d'appariement sont élevés (ce qui est le cas pour l'étude analytique). Il sera peut-être nécessaire d'envisager de réduire le nombre de témoins par cas.

- Il serait intéressant de revoir le protocole de l'étude afin d'inclure des utilisatrices chroniques d'antidépresseurs. Ceci permettrait d'évaluer l'influence de la grossesse sur les modalités de prise en charge des femmes atteintes de dépression (ou autre pathologie correspondant aux indications des antidépresseurs) persistante ou chronique. Le protocole initial ne prend en effet en compte que les femmes ayant initié un traitement par antidépresseur récemment avant le début de grossesse (dans les 6 mois précédant).

PAUSE (16 h 17 – 16 H 25)

3.3 Risque psychiatrique sous isotrétinoïne : résultats de l'étude ISOPSY1

Pour discussion

Dossier thématique



Dossiers Produits – Substances (National)



Dossiers Produits – Substances (Europe)



Numéro de dossier NL

NA

Responsable du dossier

Aurore **TRICOTEL**

Rapporteurs

Annick **FONTBONNE** et Anne **THIEBAUT**

Présentations

Catherine **DROITCOURT** et Emmanuel **OGER**

Horaire de passage

16 h 25 – 17 h 11

Contexte

Le lien entre prise d'isotrétinoïne orale et morbi-mortalité psychiatrique reste débattu. L'étude ISOPSY1, menée au sein de la plateforme de pharmacoépidémiologie de Rennes, vise à évaluer le risque de tentative de suicide hospitalisée chez les sujets exposés à l'isotrétinoïne orale entre 2010 et 2015 à partir des données du SNIIRAM.

Une première version du protocole, examinée par le groupe de travail en juillet 2015, proposait de retenir comme analyse principale une approche en case-crossover avec une période cas et une période contrôle de six mois afin de prendre en compte l'ensemble des tentatives de suicide (de survenue rapide ou tardive). Une analyse secondaire avec une période cas et une période contrôle de deux mois était planifiée pour évaluer plus spécifiquement le risque de tentative de suicide au moment de l'initiation (effet gâchette).

Au cours de la séance de juillet 2015, le groupe avait notamment remis en cause l'analyse principale, considérant que la durée de 6 mois retenue pour les périodes cas et témoin était excessive dans la mesure où elle ne permettait pas d'ajuster sur les facteurs de confusion évoluant au cours du temps (âge, sévérité de l'acné et saisonnalité).

Au final, seule l'analyse visant à évaluer le risque de tentative de suicide au moment de l'initiation a été retenue. Le design d'étude a par ailleurs évolué vers un design de type case time-control afin de prendre en compte la saisonnalité des initiations d'isotrétinoïne, avec plus de 60% des cures débutées entre septembre et décembre.

Présentation des résultats

▪ Population d'étude

Près de 444 000 sujets âgés de 10 à 50 ans ont initié une cure d'isotrétinoïne au cours de la période considérée. L'âge médian était de 20 ans, avec une nette prédominance masculine dans la tranche d'âge des 15-19 ans, et une prédominance féminine après l'âge de 20 ans, qui pourrait s'expliquer par un recours plus aisé à la contraception à partir de cet âge (le traitement par isotrétinoïne imposant une contraception

efficace du fait de sa tératogénicité). A l'initiation, un patient sur dix présentait un antécédent psychiatrique. Dans la majorité des cas, les cures étaient initiées par un dermatologue. Leur durée médiane était de 6 mois ; 81% des sujets recevaient une seule cure.

Au total, 4 533 tentatives de suicide hospitalisées ont été observées chez 3561 sujets entre janvier 2009 et juillet 2016, précédées ou non d'un traitement par isotrétinoïne. Les tentatives de suicide survenaient plus fréquemment chez les femmes ; l'âge médian était de 23 ans. Dans la majorité des cas, un antécédent psychiatrique était rapporté.

- Association entre initiation d'une cure d'isotrétinoïne et survenue d'une tentative de suicide hospitalisée (analyse principale)

3 954 cas ont été retenus pour l'analyse. Les résultats du case time-control ne mettent pas en évidence de sur-risque de tentative de suicide hospitalisée dans la période de 2 mois suivant l'initiation d'isotrétinoïne (OR = 0,89 [0,68 – 1,16]). Les résultats dans les différents sous-groupes (sexe, catégories d'âge, antécédents psychiatriques et antécédents connus de tentatives de suicide), ainsi que ceux de l'analyse de sensibilité (extension des périodes cas et contrôle à 3 mois) montrent des résultats identiques.

- Comparaison de l'incidence des tentatives de suicide hospitalisées dans la population d'étude par rapport aux incidences en population générale

Pour cette analyse, les incidences ont été standardisées par sexe, âge, année et mois de la période d'observation. Comparé à la population générale, les ratios standardisés d'incidence sur les périodes avant, pendant et après la cure d'isotrétinoïne, mettent en évidence un risque de tentative de suicide légèrement diminué avant la cure et significativement abaissé pendant la cure.

- Discussion

Au cours de la période d'étude, de nombreuses mesures visant à réduire le risque de troubles psychiatriques sous isotrétinoïne ont été mises en place. Les résultats de l'étude pourraient témoigner de l'efficacité des mesures de réduction du risque avec :

- la sélection d'une population moins à risque de tentative de suicide par les prescripteurs,
- une surveillance médicale accrue du risque sous traitement avec des attitudes préventives voire un arrêt du traitement en cas de survenue de troubles psychiatriques favorisant la tentative de suicide.

La diminution du risque pendant la cure pourrait par ailleurs s'expliquer par l'amélioration de l'acné sévère au cours du traitement.

Principaux points discutés

La présente étude se limite à l'étude de l'effet gâchette ; l'effet de l'isotrétinoïne après deux ou trois mois de traitement n'est pas étudié. La possibilité de diminuer la fenêtre de temps à un mois a été évoquée afin d'étudier un effet gâchette encore plus rapide.

Les résultats suggèrent qu'actuellement, en France, il existe une sélection des initiateurs d'isotrétinoïne (biais d'indication), avec possiblement une surveillance accrue au cours du traitement, qui expliquerait l'absence d'association entre isotrétinoïne et tentative de suicide. En aucun cas l'étude ne permet d'exclure un potentiel effet délétère de l'isotrétinoïne. On peut ainsi s'interroger sur les SIR qui remontent vers 1 (voire le dépassent) à l'issue de la cure, alors que la grande majorité des sujets sont guéris.

Afin de conforter l'hypothèse d'un phénomène de sélection des patients ayant évolué au cours du temps, des données descriptives concernant l'évolution temporelle du nombre et des caractéristiques de la population d'initiateurs d'isotrétinoïne sont nécessaires. En particulier, quelle est l'évolution des initiations au cours du temps ? La tendance est-elle continue, spécifique à certaines classes d'âge ? Quels sont les traitements prescrits en première intention ? La proportion de personnes présentant un antécédent psychiatrique a-t-elle connu des changements au cours du temps ?

Par ailleurs, des analyses détaillées, par sexe et par tranche d'âge, permettraient d'approfondir les résultats et ainsi de rendre compte des différences d'utilisation de l'isotrétinoïne ainsi que du risque psychiatrique.

Il conviendrait également de s'assurer que les résultats ne sont pas dus à un manque de puissance. Des calculs de puissance *a posteriori* sont donc requis.

Enfin, le phénomène de sélection des patients implique l'existence de patients avec une acné sévère non traitée par isotrétinoïne qu'il serait intéressant de comparer aux patients sous isotrétinoïne. Bien qu'il n'y ait pas d'élément en faveur d'une corrélation entre le nombre de cures d'antibiotiques et la sévérité de l'acné, les sujets avec des cures répétées de cyclines pourraient éventuellement constituer un groupe contrôle.

Notes post-réunion

Pour les analyses en sous-groupes, les OR estimés pour le groupe témoin et les cas (OR du case-crossover classique) devraient également être présentés.

Par ailleurs, l'adéquation de la méthodologie utilisée (case-time-control) aux données de l'étude a été soulevée. D'un point de vue quantitatif, la pertinence, voire la validité, de l'analyse case-time-control par rapport au case-crossover est discutable lorsque les OR du case-crossover chez les témoins sont si proches de 1 (impact réel de la saisonnalité sur les résultats ?). D'un point de vue conceptuel, le fait que les tentatives de suicide présentent également une saisonnalité coïncidant plus ou moins avec celle du remboursement d'isotrétinoïne pourrait être source de biais que ne semble pas corriger l'approche case-time-control. Dès lors, une analyse de sensibilité stratifiée par saison serait intéressante à mener.