

# Issues de grossesses exposées à la mirtazapine et aspects méthodologiques des études collaboratives ENTIS

**COLLOQUE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE  
GENEVE – VAUD**

**3.10.2013**

# Fonctionnement TIS

Professionnels  
de santé



Centre  
d'information

TIS

Grand public



Recherche

ENTIS



Térato-  
vigilance

Autorités  
sanitaires



Base de données



WHO  
Industrie

# Méthodes d'évaluation du potentiel tératogène des médicaments

---

- Données expérimentales
- Cas isolés
- Etudes cas-contrôle
- Cohortes prospectives:  
Etudes collaboratives ENTIS
- Essais contrôlés randomisés

# Utilisation de la mirtazapine pendant la grossesse: étude collaborative ENTIS

U. Winterfeld, T. Buclin, G. Klinger, A. Panchaud,  
S. Stephens, J. Arnon, H. Malm, B. te Winkel,  
M. Clementi, A. Pistelli, E. Manakova, J. Eleftheriou,  
P. Merlob, Y.C. Kaplan, L. E. Rothuizen

# Contexte

---

- Mirtazapine: antidépresseur noradrénergique et sérotoninergique
- Données limitées
- Objectif: évaluation du risque lié à une exposition à la mirtazapine pendant la grossesse

# Méthodes

# Conception de l'étude

---

- Analyse d'observations recueillies de façon prospective après demande de consultation
- 11 centres de tératovigilance ENTIS
  - Lausanne, Switzerland; Newcastle, UK; Jerusalem, Tel-Aviv, Israel; Helsinki, Finland; Bilthoven, Netherlands; Padova, Florence, Bergamo, Italy; Prague, Czech Republic; Izmir, Turkey
- Recueil des données
  - Procédure standardisée
  - 1995 à 2011



# Population étudiée

---

- Groupe mirtazapine  
Exposition à tout moment de la grossesse
- Groupe contrôle SSRI  
Exposition à tout moment de la grossesse
- Groupe contrôle général  
Pas d'exposition à des médicaments connus pour être tératogène ou foetotoxique  
Pas d'exposition à un antidépresseur
- Critères d'appariement:  
Centre, année d'appel, âge maternel, âge gestationnel au moment de l'appel

# Critères

---

- Primaire
  - Taux de malformations majeures
- Secondaires
  - Issue de grossesse
  - Issue néonatale

# Définition: malformations

---

- Majeures
  - Anomalie sévère/correction chirurgicale nécessaire
  - Diagnostic prénatal (échographie, amniocentèse) ou à la naissance
- Mineures
  - Peuvent passer inaperçues
  - Description, sans calcul d'un taux de malformation mineure/totale

# Définitions

---

- Age gestationnel
  - Semaines d'aménorrhée (SA)
- Accouchement prématué
  - Naissance avant 37 SA

# Analyse statistique

---

- Variables qualitatives:
  - $\chi^2$
  - Fisher's exact test
- Variables quantitatives:
  - Mann-Whitney (2 groupes)
  - Kruskal-Wallis (3 groupes)
- SPSS Statistics 18 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)

# Avortement spontané: taux brut

---

- Données tronquées à gauche
    - Les patientes n'entrent pas dans la cohorte au moment de la conception
  - Risques compétitifs
    - Naissances vivantes
    - IVG
  - Perte de grossesse
    - Cox proportional hazards model
  - STATA version 9.2 (StataCorp, College Station, Texas)
-

# Résultats

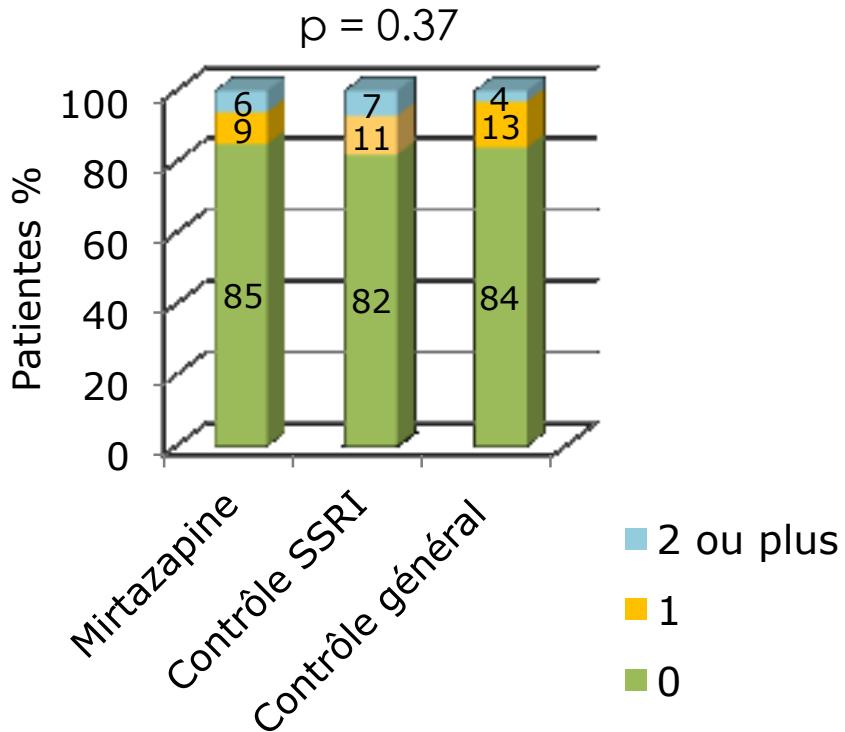
# Caractéristiques maternelles

Caractéristiques	Mirtazapine (n = 357)	Contrôle SSRI (n = 357)	Contrôle général (n = 357)	p-value
<b>Age maternel</b> [année] médiane (IQR) n = 336;355;357	32 (28-35)	31 (27-35)	32 (28-36)	0.54
<b>Tabac</b> n (%) n = 309;309;304	70 (22.7)	50 (16.2)	25 (8.2)	<0.001
<b>Alcool</b> n (%) n = 256;279;309	14 (5.5)	30 (10.8)	15 (4.9)	0.01
<b>AG contact initial</b> [semaines] médiane (IQR) n = 351;357;356	8 (6-12)	8 (6-11)	8 (6-12)	0.54

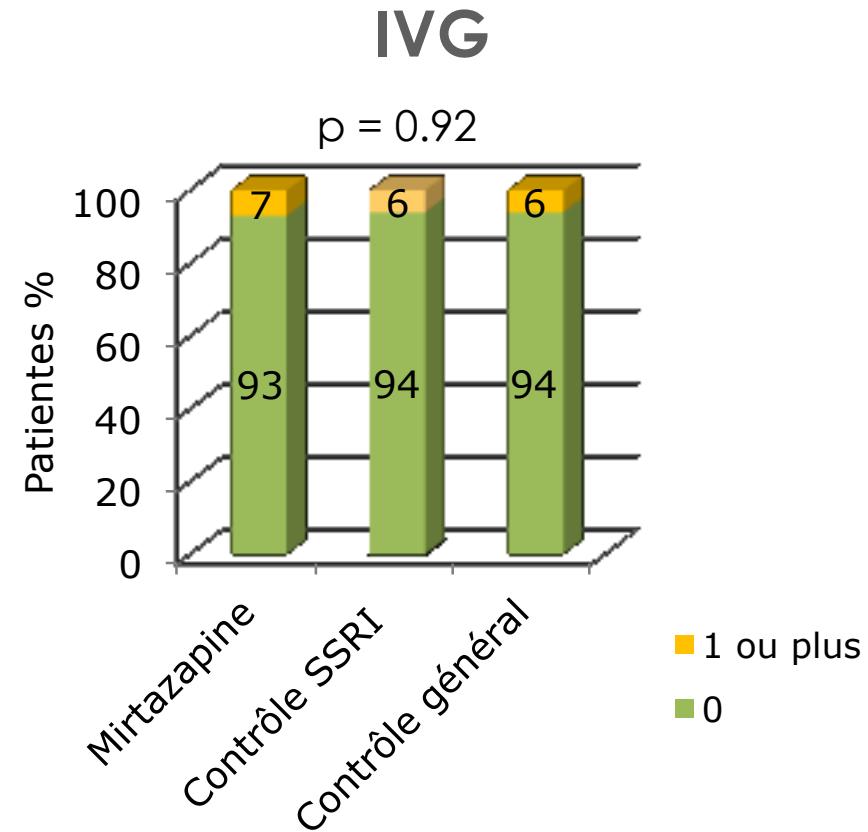
IQR: interquartile range; AG: âge gestationnel

# Antécédents obstétricaux

## Avortement spontané

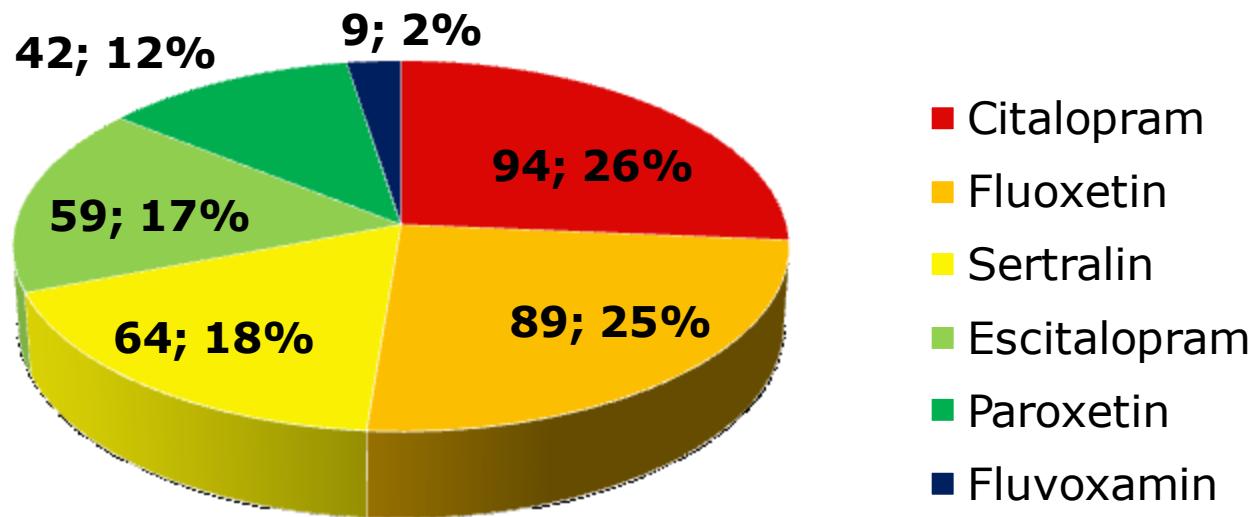


## IVG



# SSRI

---



# Arrêt de l'antidépresseur

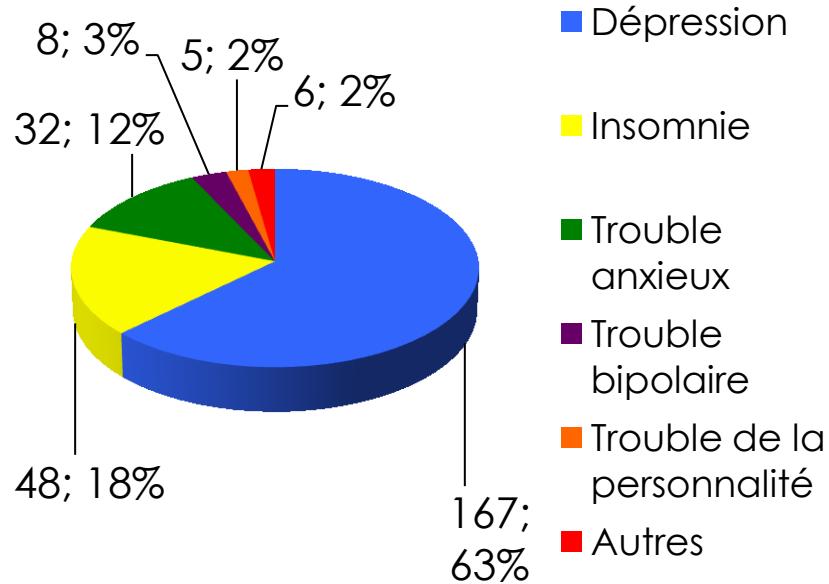
---

	Semaines d'aménorrhée	
Médicament	Médiane	IQR
Mirtazapine	10	6-37
SSRI	20	8-38

IQR: interquartile range

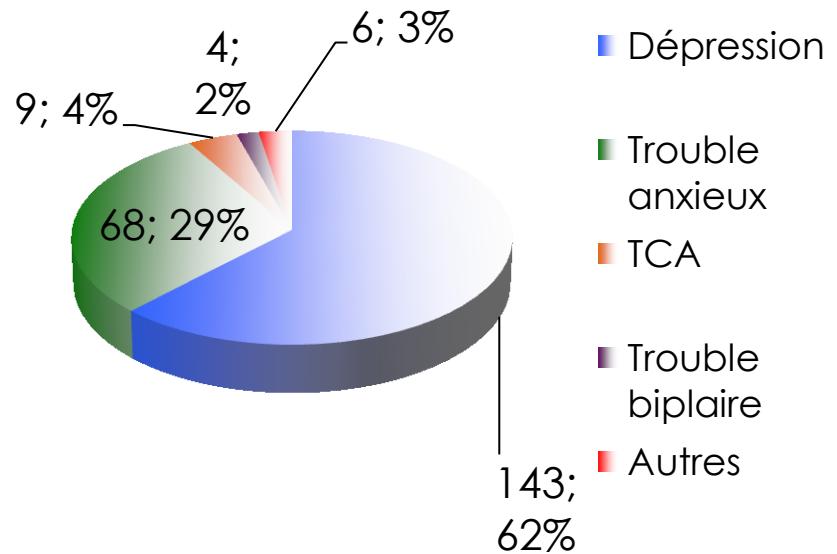
# Indications

## Mirtazapine



Rapportées dans 69% des cas

## SSRI

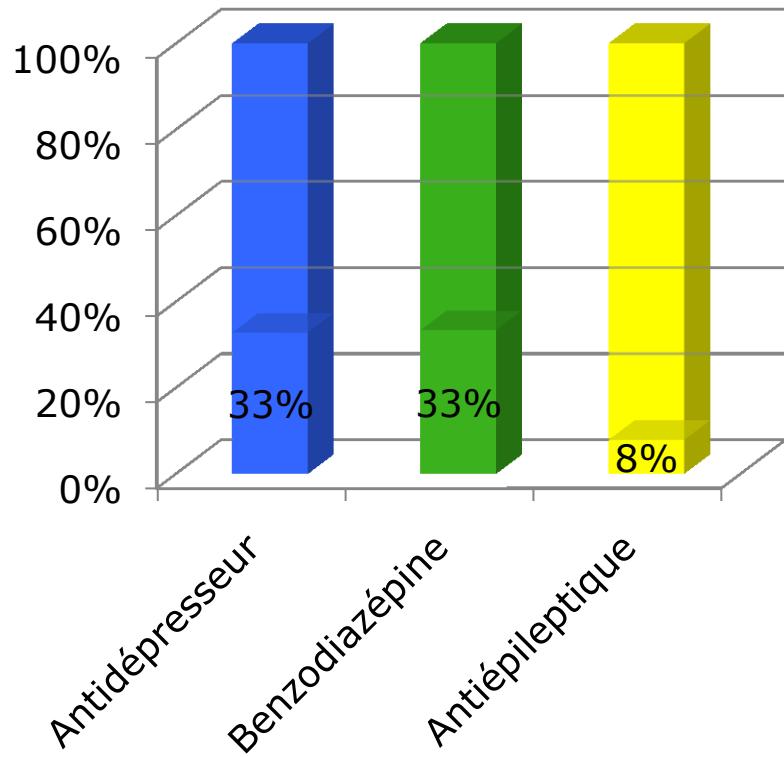


Rapportées dans 59% des cas

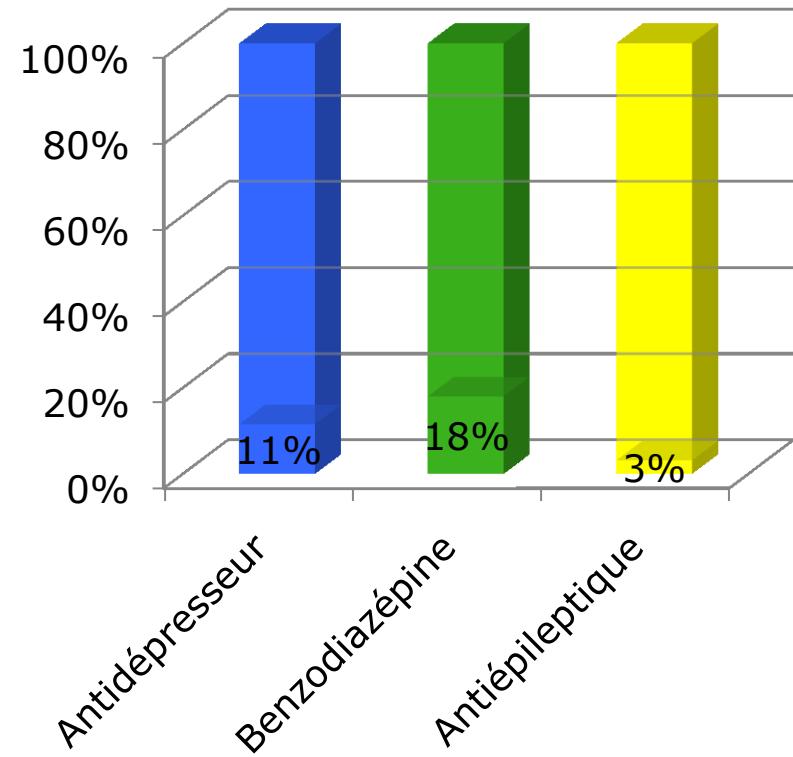
# Co-médication

---

**Mirtazapine**



**SSRI**



# Malformation majeures

---

	Mirtazapine	Contrôle SSRI	Contrôle général	p
<b>Malformations majeures n (%)</b>	13/292 (4.5)	13/307 (4.2)	6/309 (1.9)	0.18
<b>Exposition 1<sup>e</sup> trimestre n (%)</b>	10/292 (3.4)	13/307 (4.2)	6/309 (1.9)	0.26

# Malformations majeures

	Mirtazapine	Contrôles SSRI	Contrôles générales	p
<b>Malformations majeures n (%)</b>	13/292 (4.5)	13/307 (4.2)	6/309 (1.9)	0.18
<b>Exposition 1<sup>e</sup> trimestre n (%)</b>	10/292 (3.4)	13/307 (4.2)	6/309 (1.9)	0.26

	<b>Mirtazapine vs contrôle SSRI</b>		<b>Mirtazapine vs contrôle général</b>	
	<b>OR (95% IC)</b>	<b>p</b>	<b>OR (95% IC)</b>	<b>p</b>
<b>Malformations majeures</b>	1.05 (0.48-2.31)	0.90	2.35 (0.88-6.28)	0.08
<b>Exposition 1<sup>e</sup> trimestre</b>	0.80 (0.35-1.86)	0.61	1.79 (0.64-4.99)	0.26

OR: odds ratio, IC: interval de confiance

# Malformations majeures

Mirtazapine	Contrôle SSRI	Contrôle général
3 x Septal heart defect	2 x Vascular ring defect	Communication inter-auriculaire
Sténose de l'artère pulmonaire, foramen ovale persistent, sinus pilonidal	2 x Communication inter-ventriculaire	Atrésie oesophagienne, fistule trachéo-oesophagienne
Anomalie d'Ebstein	Communication inter-ventriculaire, Interruption de l'arche aortique, coarctation de l'aorte	Hydronephrose congénitale
Fente palatine	Fente labio-palatine (OH)	Pied bot
Kystes rénaux	Dilatation du pyélon (OH)	Trisomie 18 (ITG)
Atrésie intestinale	2 x Hypospadias (1xOH)	Génétique: Inv (10), (p11,q21)
Gastroschisis	Duane's retraction syndrom	
2 x Polydactylie (1xV)	2 x Pied bot (2xL)	
Acranie (ITG)	Microcéphalie	
Trisomie 21 (ITG)		

# Issues de grossesse

---

	Mirtazapine	Contrôle SSRI	Contrôle général	p
<b>Naissance vivante</b> n (%)	284/357 (79.6)	301/357 (84.3)	301/357 (84.3)	0.15
<b>IVG</b> n (%)	28/357 (7.8)	12/357 (3.4)	20/357 (5.6)	0.03
<b>ITG</b> n (%)	5/357 (1.4)	2/357 (0.6)	4/357 (1.1)	0.53
<b>Grossesse extra-utérine</b> n(%)	1/357 (0.3)	1/357 (0.3)	0/357 (0)	0.61
<b>Avortement spontané</b> n(%)	39/323 (12.1)	41/342 (12.0)	31/333 (9.3)	0.44

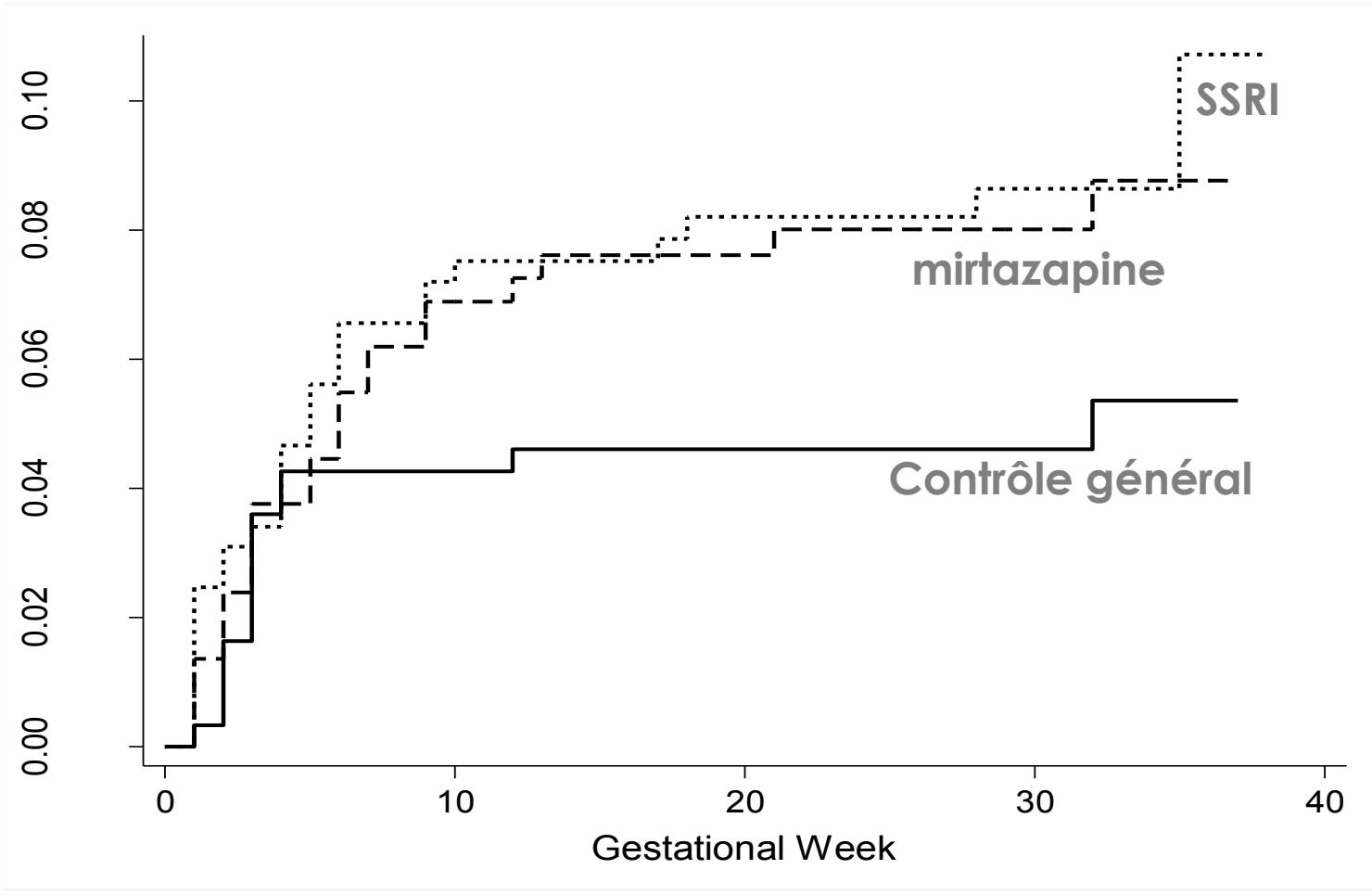
# Issues de grossesse

---

	<b>Mirtazapine vs contrôle SSRI</b>		<b>Mirtazapine vs contrôle général</b>	
	<b>OR (95% IC)</b>	<b>p</b>	<b>OR (95% IC)</b>	<b>p</b>
<b>Naissance vivante</b>	0.72 (0.49-1.06)	0.10	0.72 (0.49-1.06)	0.10
<b>IVG</b>	<b>2.45 (1.22-4.89)</b>	<b>0.01</b>	1.43 (0.79-2.60)	0.23
<b>ITG</b>	2.52 (0.49-13.08)	0.25	1.25 (0.33-4.71)	0.74
<b>Avortement spontané</b>	1.01 (0.63-1.61)	0.97	1.34 (0.81-2.20)	0.25

OR: odds ratio, IC: interval de confiance

# Perte de grossesse: modèle de Cox



# Issues néonatales

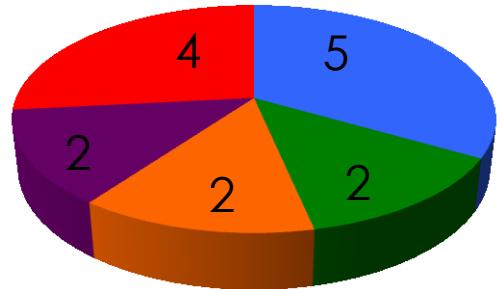
---

	Mirtazapine	Contrôle SSRI	Contrôle général	p
<b>Naissance prématurée</b> n (%)	31/279 (11.1)	32/302 (10.6)	26/302 (8.6)	0.57
<b>AG à la naissance</b> n =279;302;302 [semaines] médiane (IQR)	39 (38-40)	39 (38-40)	39 (38-40)	0.37
<b>Poids de naissance</b> n =274;298;302 [g] médiane (IQR)	3320 (2979-3636)	3230 (2910-3629)	3338 (2967-3650)	0.34

GA: âge gestationnel, IQR: interquartile range

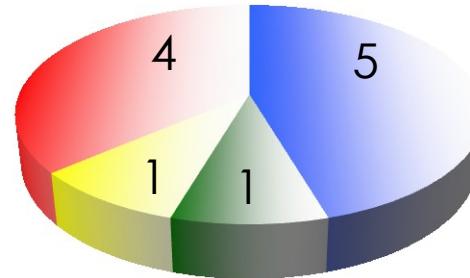
# Complications périnatales: enfants exposés jusqu'à l'accouchement et nés à terme

**Mirtazapine: 15/76 (20%)**



- Problèmes respiratoires
- Symptômes de sevrage
- Ictère néonatal
- Vomissements
- Autres

**SSRI : 11/55 (20%)**



- Problèmes respiratoires
- Symptômes de sevrage
- Hypotonie
- Autres

**Exposition à d'autres psychotropes jusqu'à l'accouchement:**  
**9/15 (60%)**      **1/11 (9%)**

# Discussion

# Discussion

---

- Taux de malformation majeure: pas de différence statistiquement significative entre les groupes
- Tendance: doublement du risque de malformation majeure mirtazapine/SSRI versus contrôle général
- Facteurs confondants:
  - Comorbidité
  - Mode de vie

# Discussion

---

- Taux d'IVG plus élevé dans le groupe mirtazapine
    - Plus de grossesses non planifiées
    - Pathologie psychiatrique
    - Préoccupation risque de l'exposition
  - Avortement spontané: pas d'augmentation du risque
  - Taux de naissance prématuré
  - Age gestationnel à la naissance
  - Poids de naissance
  - Complications néonatales: polythérapie
- }] Tabac?

# Limitations

---

- Puissance statistique limitée
  - Permet d'exclure une augmentation du risque malformatif de base de 6
  - Malformations spécifiques et/ou rares
- Documentation incomplète des indications
- Manque de suivi à long terme

# Conclusion

---

- Plus grande étude de cohorte sur le risque de l'utilisation de la mirtazapine pendant la grossesse
- Issues de grossesses et néonatales similaires entre le groupe mirtazapine et le groupe contrôle SSRI

# Remerciements

Centres ENTIS

L'équipe STIS

L'équipe PCL, CHUV

