

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



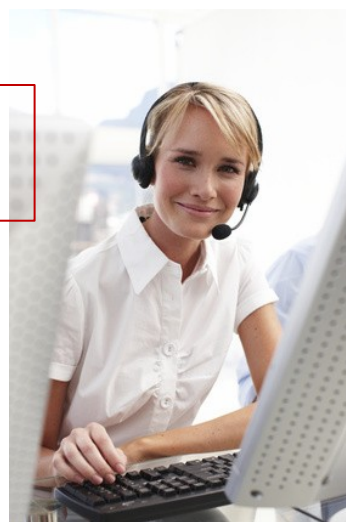
Centre
d'information



Grand public



TIS



Base de données

Recherche



Térato-
vigilance



ENTIS



Autorités
sanitaires



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 noradrenergique et sérotoninergique
- Données limitées
- Objective: évaluation du risque lié à une exposition à la mirtazapine pendant la grossesse



Swiss Teratogen Information Service

Hôpital de Beaumont – CHUV – 1011 Lausanne

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 prématuré
 - Naissance avant 37 SA

Analyse statistique

- Variables qualitatives:
 - χ^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)



Swiss Teratogen Information Service

Hôpital de Beaumont – CHUV – 1011 Lausanne

Résultats

Caractéristiques maternelles

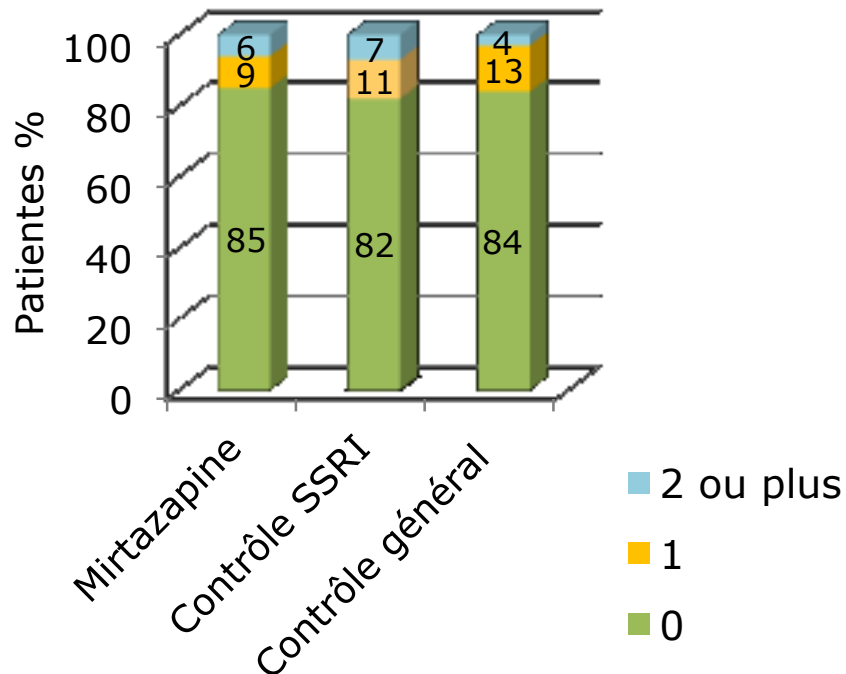
| Caractéristiques | Mirtazapine (n = 357) | Contrôle SSRI (n = 357) | Contrôle général (n = 357) | p-value |
|---|--------------------------|-------------------------------|----------------------------------|---------|
| Age maternel [année] médiane (IQR) n = 336;355;357 | 32 (28-35) | 31 (27-35) |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

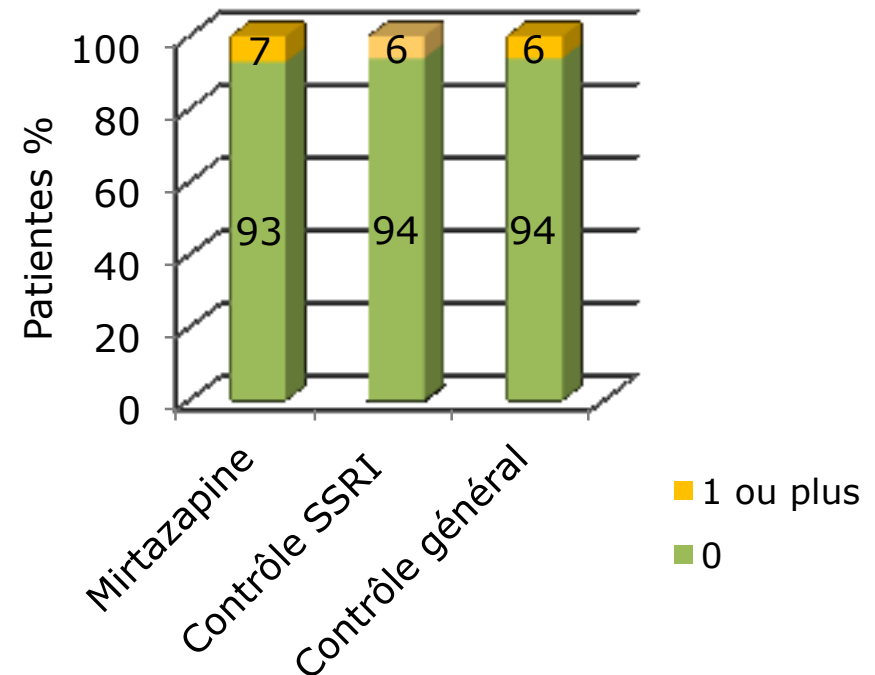
Avortement spontané

$p = 0.37$

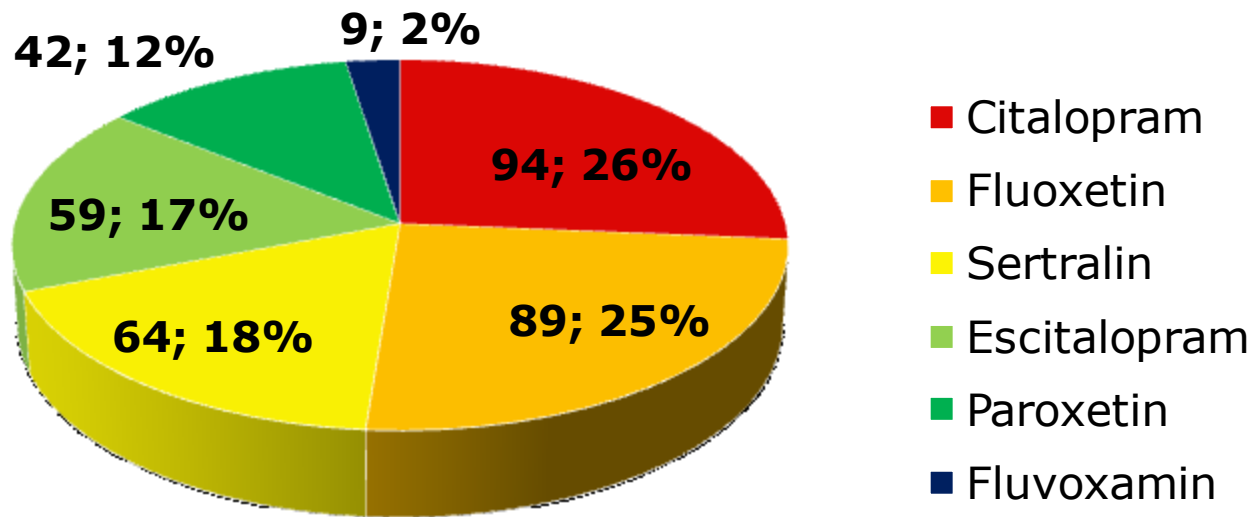


IVG

$p = 0.92$



SSRI



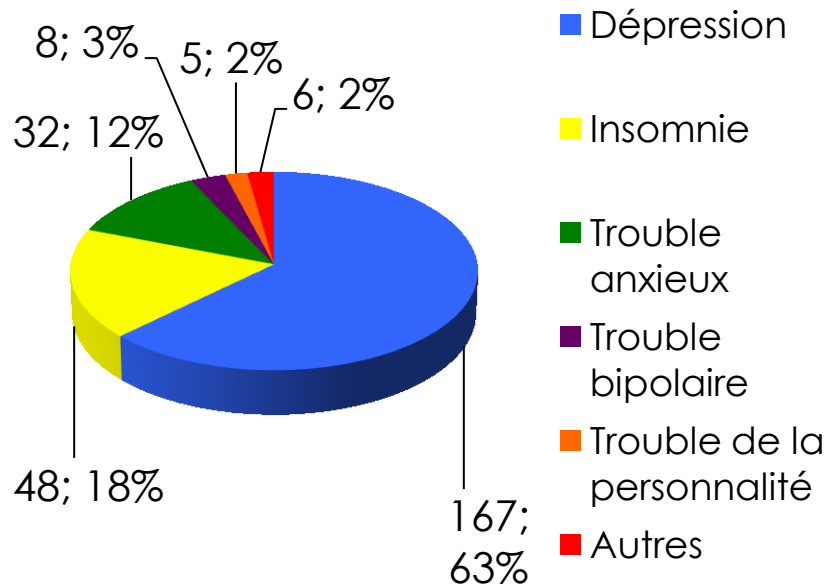
Arrêt de l'antidépresseur

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

IQR: interquartile range

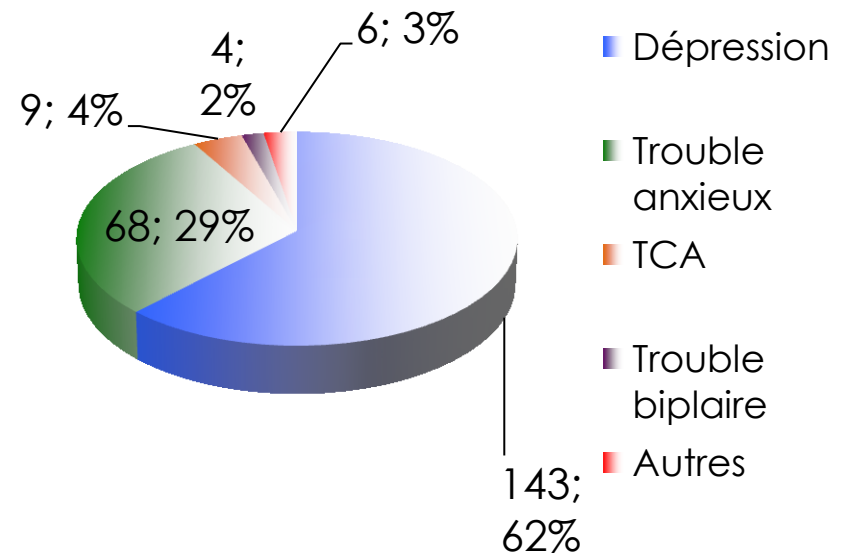
Indications

Mirtazapine



Rapportées dans 69% des cas

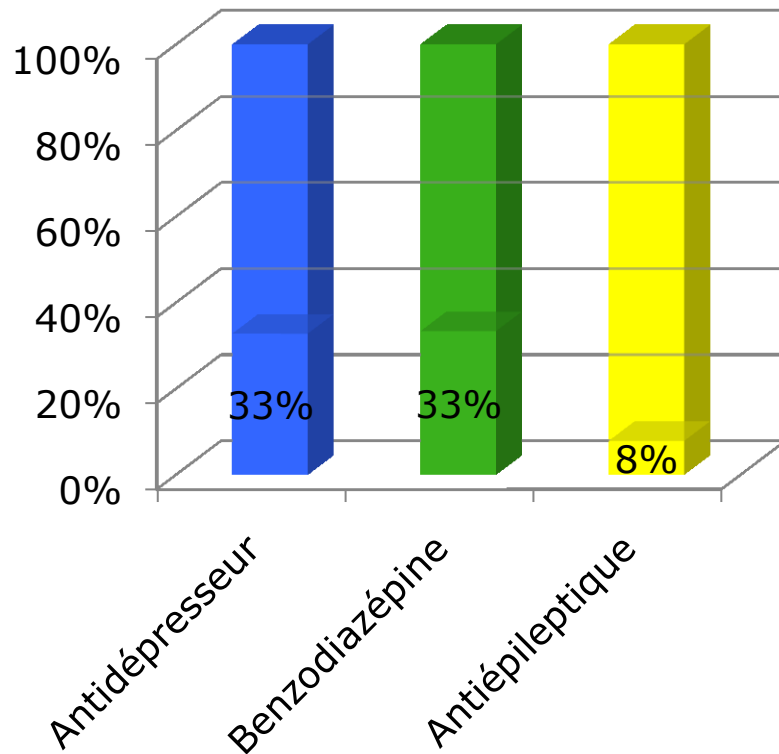
SSRI



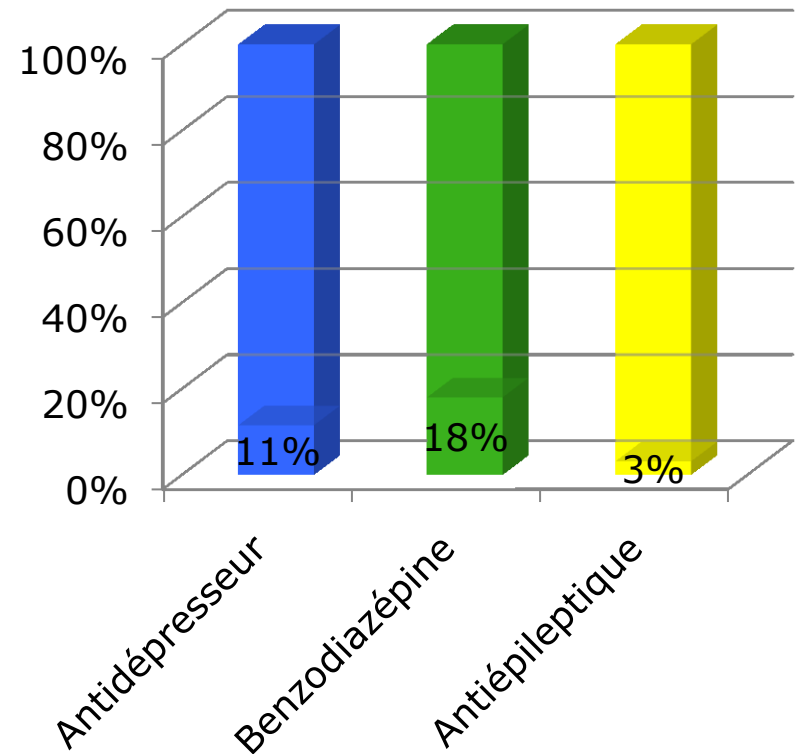
Rapportées dans 59% des cas

Co-médication

Mirtazapine



SSRI



Malformation majeures

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

Malformations majeures

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

| | Mirtazapine vs contrôle SSRI | | Mirtazapine vs contrôle general | |
|---|------------------------------|------|---------------------------------|------|
| | OR (95% IC) | p | OR (95% IC) | p |
| Malformations majeures | 1.05 (0.48-2.31) | 0.90 | 2.35 (0.88-6.28) | 0.08 |
| Exposition 1^e trimestre | 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 persistant, 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

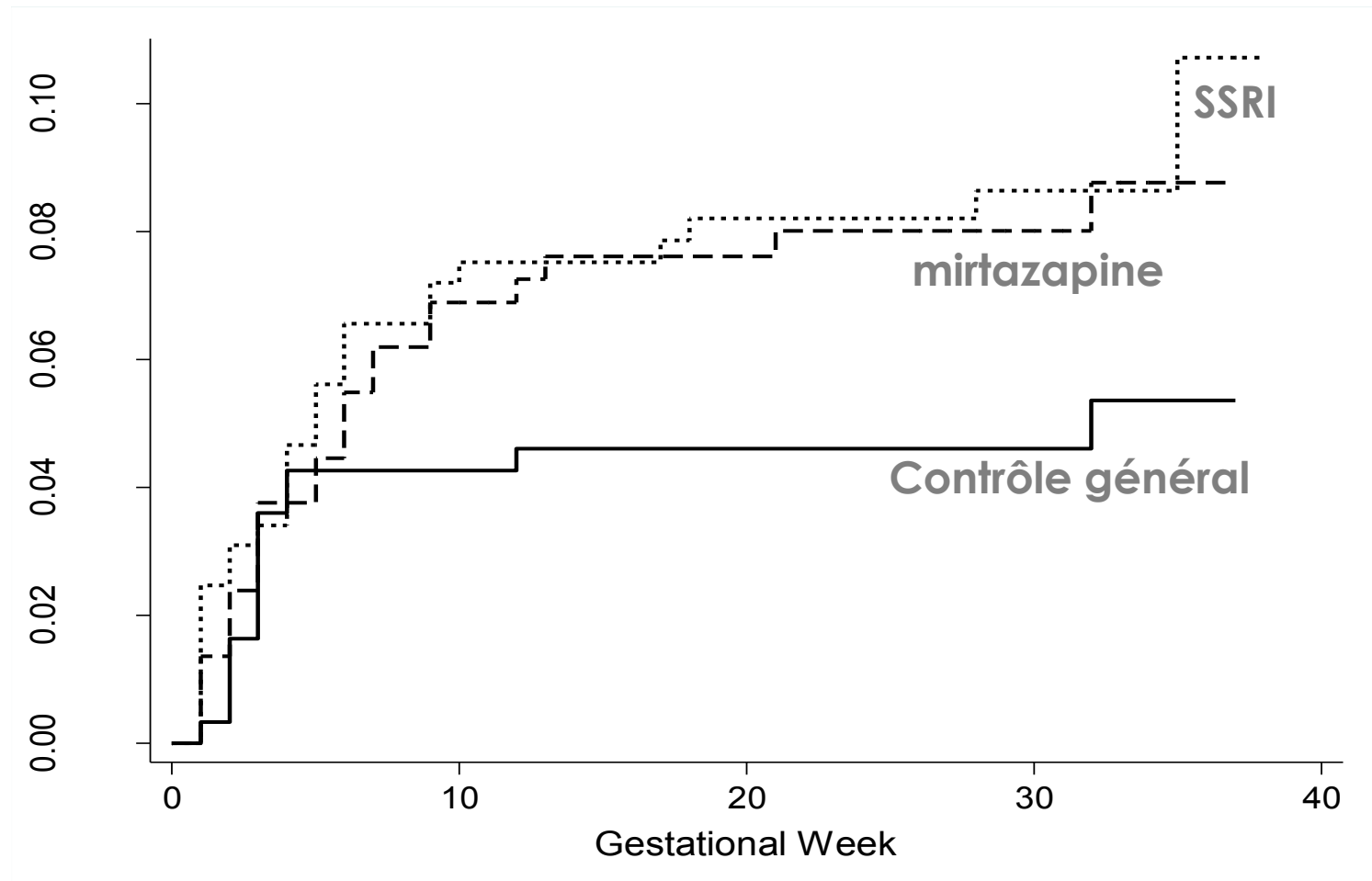
| | Mirtazapine | Contrôle SSRI | Contrôle général | p |
|--|-------------------|-------------------|---------------------|------|
| Naissance vivante n (%) | 284/357 (79.6) | 301/357 (84.3) | 301/357 (84.3) | 0.15 |
| IVG n (%) | 28/357 (7.8) | 12/357 (3.4) | 20/357 (5.6) | 0.03 |
| ITG n (%) | 5/357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

Issues de grossesse

| | Mirtazapine vs contrôle SSRI | | Mirtazapine vs contrôle général | |
|----------------------------|------------------------------|------|---------------------------------|------|
| | OR (95% IC) | p | OR (95% IC) | p |
| Naissance vivante | 0.72 (0.49-1.06) | 0.10 | 0.72 (0.49-1.06) | 0.10 |
| IVG | 2.45 (1.22-4.89) | 0.01 | 1.43 (0.79-2.60) | 0.23 |
| ITG | 2.52 (0.49-13.08) | 0.25 | 1.25 (0.33-4.71) | 0.74 |
| Avortement spontané | 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



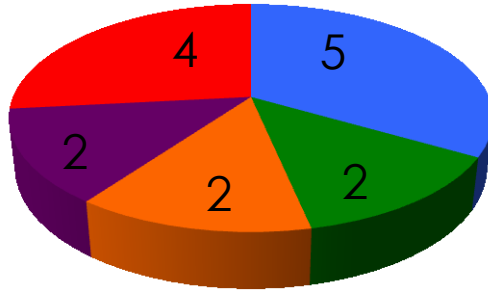
Issues néonatales

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

GA: âge gestationnel, IQR: interquartile range

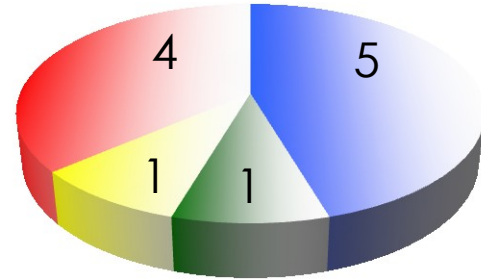
Complications périnatales: enfants exposés jusqu'à l'accouchement et nés à terme

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%)



Swiss Teratogen Information Service

Hôpital de Beaumont – CHUV – 1011 Lausanne

Discussion

Discussion

- Taux de malformation majeure: pas de différence statistiquement significative entre les groupes
- Tendence: 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

