

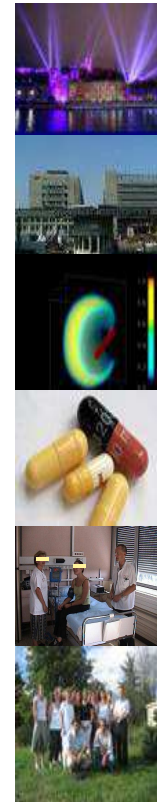
SSRI

Traitements antidépresseurs durant la grossesse et l'allaitement : Prédiction de l'exposition à travers le lait maternel et évaluation des effets sur l'adaptation néonatale et le développement du petit enfant

1

Kim-An NGUYEN, MD, PhD
Pédiatre

Service de Réanimation néonatale –HFME-GHE-HCL
EPICIME/CIC1407/Service de Pharmacoclinique/UCBL
kim-an.nguyen@chu-lyon.fr



Réunion GO-CIC 2 octobre 2015

SSRI

- ❖ Projet institutionnel, multicentrique
 - ✓ Suisse: Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques - CHUV, Hôpital Beaumont 06 - CH-1011 Lausanne
 - ✓ France: HCL et CHU de Nancy

- ❖ Investigateur Principal : Pr Olivier Claris; Nancy: Pr JM Hascoët

- ❖ Investigateur coordonnateur : Pr Olivier Claris

OBJECTIFS



SSRI et allaitement

Etablir sur une base populationnelle:

- (a) quelle quantité d'antidépresseur passe dans le lait maternel,
- (b) quel facteur peut modifier la quantité excrétée et
- (c) quel impact l'exposition de l'enfant aux antidépresseurs in utero et via le lait a sur son développement à court et long terme.

→ Prédire l'exposition de l'enfant via le lait

→ Améliorer la prise en charge et rassurer la patiente



OBJECTIF PRINCIPAL

- Etudier la PK des antidépresseurs SSRI et SNRI et évaluer l'exposition de l'enfant allaité à ces médicaments. Soit :
 - Quantification des concentrations des molécules dans le sang et le lait maternel, ainsi que la variabilité qui y est associée.
 - Identification de certains facteurs démographiques, génétiques, environnementaux et de stéréochimie susceptibles d'expliquer la variabilité des concentrations mesurées.
 - Evaluer si les différences liées à la composition ou au stade de maturité du lait peuvent influencer la quantité de médicament retrouvée dans le lait et la variabilité qui y est associée.
 - Déterminer par simulation le degré d'exposition à ces médicaments pour l'enfant allaité par des mères traitées par un antidépresseur, en y intégrant les facteurs de variabilité identifiés précédemment.

CRITÈRE DE JUGEMENT

- Concentrations (moyenne et variabilité) de SSRI/SNRI dans le plasma et le lait maternel durant la 1ère semaine et 4-6 semaines post accouchement

OBJECTIFS SECONDAIRES

- Evaluer la relation entre l'adaptation néonatale et les concentrations mesurées dans le cordon ombilical, si possible.
- Evaluer la croissance de l'enfant exposé, à la naissance, à 6, 18, et 36 mois
- Evaluer le neuro-développement d'un sous-groupe d'enfant exposés aux SSRI/SNRI in utero et /ou durant l'allaitement, à la naissance, à 6, 18 et 36 mois, et le comparer à un groupe contrôle d'enfants non exposés à ces médicaments. (étude à Lausanne)
- Explorer la qualité des liens précoces mère-enfant à 6 mois d'un sous-groupe d'enfant dont les mères sont traitées par SSRI/SNRI, et le comparer à un groupe contrôle de mères non traitées (étude à Lausanne)

DESIGN



SSRI et allaitement

ETUDE PROSPECTIVE, OUVERTE MULTICENTRIQUE

5 centres de recrutement:

- ↳ **Lausanne**, CHUV, Suisse → centre de coordination
- ↳ **Genève**, HUG, Suisse
- ↳ **Morge**, Suisse
- ↳ **Lyon**, HCL, France
- ↳ **Nancy**, CHUN, France.

ET OBSERVATIONNELLE (SUISSE)

Pas d'intervention dans la prise en charge des patientes (nombre, dosage, posologie de l'antidépresseur etc) et pas d'examen pédiatrique invasif

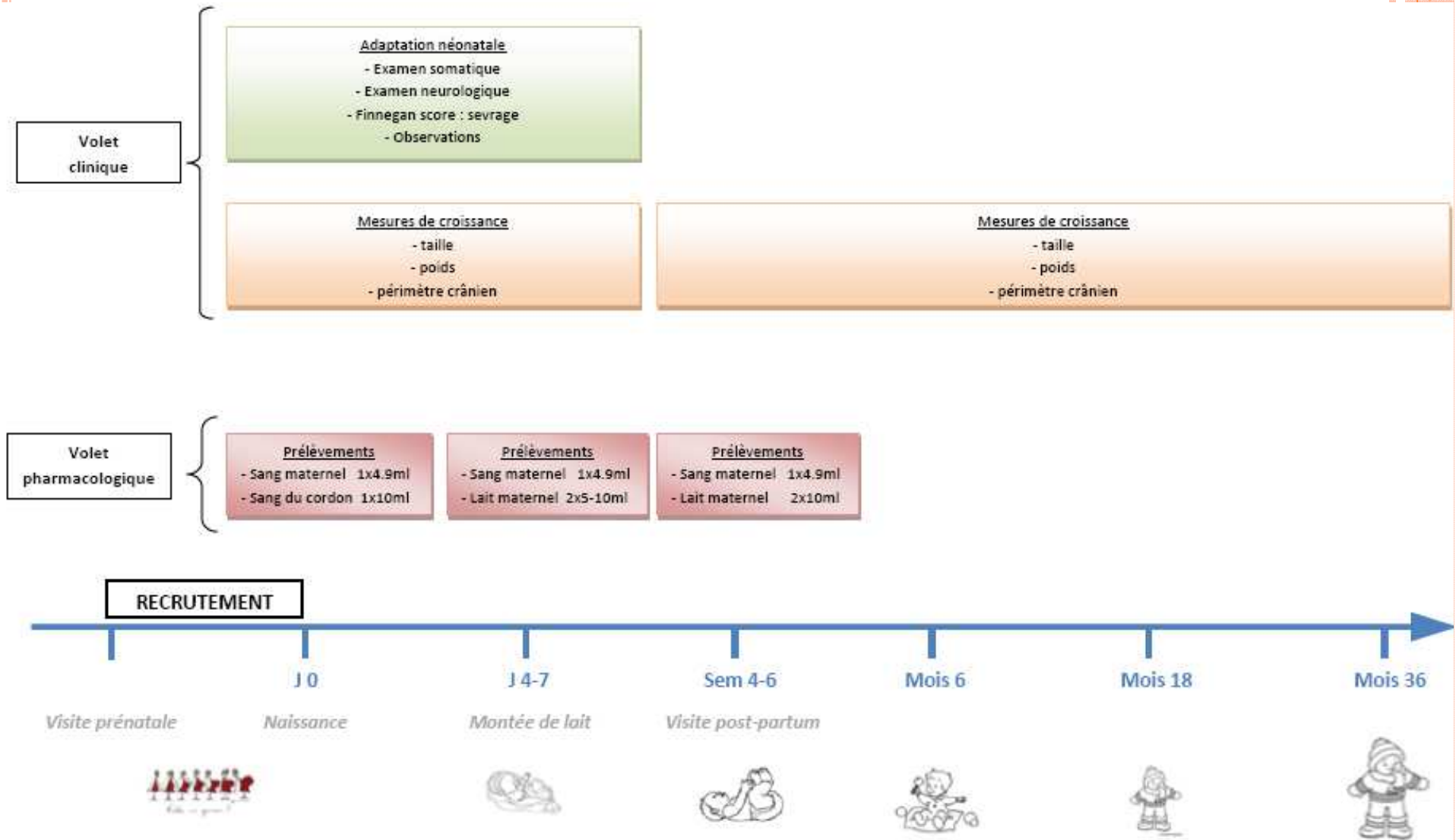
OU RBM (FRANCE)



ETUDE A LYON

- ❖ Date de début des inclusions : juin 2013
- ❖ Durée totale de l'étude : 24 mois d'inclusion + 36 mois de suivi pour les enfants (seulement 4 à 6 semaines pour les mères) = 5 ans
- ❖ Patients attendus: 300 à 500 patientes, dont 100 à Lyon et 80 à Nancy/24 mois soit 4 patients/mois (35% de taux éligible)
- ❖ Personnel requis :
 - ARC: gestion des prélèvements, remplissage des CRFs (obstétrique)
 - IDE: prélèvements à 4-6 semaines
- ❖ Accueil patients : Oui, au CIC. Visite à 4-6 semaines
- ❖ Besoin screening : Effectué par les sages-femmes et les obstétriciens

VISITES (FLOW CHART)



SSRI-AVANCEMENT

- ❖ 21 couples mère –enfant inclus à Lyon depuis juin 2013 au 2 sept 2015 soit 0,8 cas/mois pour un taux attendu de 4/mois
- ❖ Avantages:
 - Première étude « européenne », multicentrique sur un sujet périnatale implique les 2 services obstétrique et néonatal dans notre centre
 - Très bonne relation entre 2 équipes Suisse-France
 - Riche d'échange de connaissance et savoir-faire

SSRI - DIFFICULTÉS

- ❖ Screening: pas de temps de sage femme, ni médecin dédié à l'étude (manque de financement+++):
1 pédiatre, 1 gynéco-obst, 1 CDP, 1 ARC travaillent depuis juin 2013 sur le projet pour 8000 euros
- ❖ Encore un « tabou » du traitement antidépressif chez certains femmes enceintes
- ❖ Taux d'allaitement faible par peur d'EI pour futur enfant
- ❖ Peu de refus de participation pour le couple mère-enfant mais taux d'absence pour visite de suivi est important

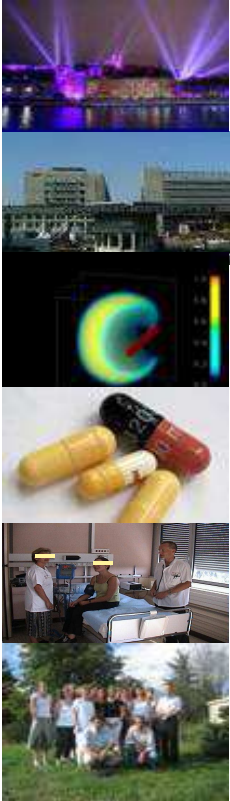
FINANCEMENT

- ❖ Financement : soutenu par le Fond National Suisse de la Recherche Scientifique n°320030_135650

- ❖ Financement CIC :
 - 8 000 €

- ❖ Dépôt **PHRC** national pour projet SSRI 2013,2014 et AAP ANSM 2014 en échec. 2015 LI retenu
- ❖ Raisons de refus
 - Taux de recrutement faible
 - Difficulté de distinguer entre la dépression et médicament sur l'impact sur le neurodéveloppement de l'enfant
 - La position et possession du résultat final de l'équipe française par rapport l'équipe suisse?

- ❖ Pourquoi pas un projet européen???



MERCI....

CIC de Lyon