



GlaxoSmithKline

Le 29 septembre 2005

GlaxoSmithKline Inc.
8455, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec)
Canada H4S 1Z1

NOUVEAUX RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'INNOCUITÉ DE LA PAROXÉTINE : DES RÉSULTATS D'ÉTUDE LAISSENT SUPPOSER UN RISQUE ACCRU DE MALFORMATIONS CONGÉNITALES, APRÈS L'EXPOSITION À LA PAROXÉTINE PENDANT LE PREMIER TRIMESTRE DE GROSSESSE COMPARATIVEMENT À D'AUTRES ANTIDÉPRESSEURS

À l'intention des professionnels de la santé

À la suite de discussions avec Santé Canada, GlaxoSmithKline Inc. (GSK) désire vous informer de nouveaux renseignements importants concernant l'innocuité de la paroxétine employée durant le premier trimestre de grossesse.

- Le rapport préliminaire d'une étude épidémiologique rétrospective regroupant 3 581 femmes enceintes exposées à la paroxétine ou à d'autres antidépresseurs durant le premier trimestre de leur grossesse révèle, dans le groupe sous paroxétine par comparaison avec celui sous d'autres antidépresseurs, un risque accru :
 - de malformations congénitales importantes dans leur ensemble (augmentation de l'ordre de 2) et
 - de malformations cardiovasculaires (augmentation de l'ordre de 2), la communication interventriculaire étant la plus fréquemment observée dans le groupe exposé à la paroxétine.
 - Dans l'étude, la prévalence des malformations congénitales importantes et des malformations cardiovasculaires chez les nouveau-nés exposés à la paroxétine pendant la grossesse était de 4 % et de 2 %, respectivement, alors que, selon une estimation, la prévalence globale de ces malformations parmi la population en général s'établit aux États-Unis à 3 % et 1 % respectivement (comprenant toutes les naissances, sans égard au traitement médicamenteux) (Honein, 1999)¹.
- D'autres études indépendantes portant sur l'issue de la grossesse de femmes exposées à des antidépresseurs, y compris la paroxétine, durant le premier trimestre de grossesse donnent lieu à des résultats conflictuels quant au taux de malformations congénitales.
- À l'heure actuelle, les monographies indiquent que la paroxétine ne doit être employée durant la grossesse que si l'avantage thérapeutique escompté pour la patiente l'emporte sur les risques possibles pour le fœtus. Les prescripteurs doivent évaluer soigneusement cette nouvelle information lorsqu'ils envisagent d'employer la paroxétine chez des femmes enceintes ou qui prévoient le devenir. Ces données doivent être l'objet d'une discussion avec la patiente.
- En raison du risque de symptômes liés à l'arrêt du traitement, le médecin qui décide, de concert avec sa patiente, d'interrompre le traitement par la paroxétine est invité à consulter la rubrique Arrêt du traitement par PAXIL®/PAXIL CR^{MC} de la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS de la monographie du produit, pour plus de précisions.
- GSK a affiché les résultats de cette étude dans son site Web d'essais cliniques, où toute personne ayant accès à Internet peut en prendre connaissance. L'adresse du site est la suivante : <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>.

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

GSK a entrepris une étude épidémiologique rétrospective des principales malformations congénitales chez les nouveau-nés de femmes ayant pris des antidépresseurs durant le premier trimestre de leur grossesse entre janvier 1995 et juin 2003. L'étude a été réalisée chez 3 581 femmes enceintes. Récemment, une analyse préliminaire des résultats a établi une augmentation de l'ordre de 2,2 [rapports des cotes (*odds ratio*) corrigés de 2,20 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,34-3,63)] pour l'ensemble des malformations congénitales et de 2,08 [rapports des cotes de 2,08 (IC à 95 % : 1,03-4,23)] pour les malformations cardiovasculaires seulement, dans le cas de la paroxétine comparativement à d'autres antidépresseurs de la base de données. La prévalence des malformations congénitales en général et des malformations cardiovasculaires en particulier était d'environ 4 % et 2 %, respectivement. Le recensement préliminaire des types de malformations cardiovasculaires laisse croire que, parmi les 14 nourrissons exposés à la paroxétine et présentant des malformations cardiovasculaires, 10 avaient notamment une communication interventriculaire (c.-à-d. 71 %), comparativement à 17 des 37 nourrissons (46 %) exposés aux autres antidépresseurs. La mère de chacun de ces 14 nouveau-nés exposés à la paroxétine durant la grossesse pourrait ou non avoir également été exposée à d'autres antidépresseurs figurant dans la base de données.

Fait important à noter, étant donné que l'étude menée par GSK visait à évaluer le risque *relatif* de malformations congénitales chez les nouveau-nés exposés à des antidépresseurs durant la grossesse, elle ne comportait pas de comparaison avec des nouveau-nés non exposés. Par conséquent, on doit considérer ces données dans le contexte de la prévalence globale des malformations congénitales parmi la population en général, qu'on estime s'établir aux États-Unis à environ 3 % pour l'ensemble des malformations et à approximativement 1 % pour les malformations cardiovasculaires seulement (Honein, 1999).

Résultats d'autres études épidémiologiques

D'autres études épidémiologiques portant sur l'issue de la grossesse de femmes ayant pris des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), y compris la paroxétine, durant le premier trimestre donnent lieu à des résultats conflictuels quant à la possibilité d'un risque accru de malformations congénitales importantes en lien avec les ISRS.

Plus récemment, Alwan *et al.* (2005)² ont présenté des données tirées de la National Birth Defects Prevention Study portant sur les enfants nés entre 1997 et 2001. Il s'agit d'une étude cas-témoins en cours portant sur les facteurs de risque de malformations congénitales qui utilise des cas provenant des systèmes de surveillance des malformations congénitales de huit états américains. On a étudié des nourrissons présentant des malformations congénitales importantes précises ($n = 5\,357$), isolées ou multiples, et des témoins normaux ($n = 3\,366$). L'analyse des données corrigées a montré que les femmes qui avaient pris un ISRS étaient plus susceptibles que les femmes non exposées de donner naissance à un enfant présentant une omphalocèle ($n = 161$) (rapport des cotes [RC] de 3,0; IC : 1,4-6,1). L'effet le plus marqué a été observé chez les femmes ayant pris de la paroxétine, qui représentaient 36 % de l'ensemble des femmes exposées aux ISRS (RC de 6,3; IC : 2,0-19,6). Les auteurs ont également observé une relation entre l'exposition à un ISRS, quel qu'il soit, et la naissance d'enfants présentant une craniosténose ($n = 372$) (RC de 1,8; IC : 1,0-3,2).

Dans la plus récente publication du registre médical des naissances de la Suède (Hallberg et Sjoblom, 2005)³, qui, contrairement à l'étude de GSK dont il est question ci-dessus, comportait une comparaison avec des nouveau-nés non exposés à des antidépresseurs, les données portant sur 4 291 enfants nés de mères ayant reçu des ISRS au début de leur grossesse ont démontré une prévalence globale des malformations congénitales de 2,9 %. Selon les auteurs, ce taux était similaire à celui auquel on s'attend (3,5 %) chez les nouveau-nés non exposés. Parmi les 708 enfants du registre exposés à la paroxétine, la prévalence des malformations était de 3,4 %.

Dans une autre étude récente, Wogelius *et al.* (2005)⁴ a publié le compte rendu d'une étude de cohortes en population menée dans quatre comtés du Danemark. Afin d'étudier le risque de malformations congénitales, on a comparé l'issue de la grossesse des femmes qui ont fait exécuter une ordonnance d'ISRS durant la période allant de 30 jours avant la conception à la fin du premier trimestre (1 054 femmes) à celle de femmes qui n'avaient pas pris d'ISRS durant cette même période (150 908 femmes). Le RC corrigé était de 1,4 (IC : 1,1-1,9) pour l'ensemble des malformations congénitales et de 1,6 (IC : 1,0-2,6) pour les malformations congénitales de nature cardiaque chez les nouveau-nés de femmes qui avaient fait exécuter une ordonnance d'ISRS (le rapport ne renfermait pas de données propres à la paroxétine).

Outre ces études épidémiologiques, il existe trois rapports publiés décrivant des études épidémiologiques cas-témoins de petite envergure basées sur des données recueillies de manière prospective auprès de femmes qui ont reçu de la paroxétine durant le premier trimestre de leur grossesse (Kulin, 1998⁵; Unfred, 2001⁶; Diav-Citrin, 2002⁷). Le nombre de femmes enceintes exposées à la paroxétine dans les trois études variait de 89 à 97, et aucune de ces études n'a fait état d'un risque tératogène important. Une petite étude (19 femmes enceintes traitées par la paroxétine) basée sur l'analyse des dossiers médicaux a révélé des taux d'anomalies congénitales correspondant à ceux observés dans la population en général (Hendrick, 2003)⁸. Cependant, en raison de leur petite envergure, ces études ne permettent pas de tirer de conclusions nettes sur la paroxétine (c.-à-d. < 100 expositions à la paroxétine par étude).

Les différences dans les résultats des études publiées et la diversité des anomalies signalées récemment permettent difficilement de conclure sans doute possible qu'il existe une relation de causalité entre une malformation congénitale donnée et la paroxétine. GSK croit néanmoins qu'il est important d'attirer votre attention sur ces nouvelles données et a entrepris des études épidémiologiques additionnelles afin de mieux comprendre ces résultats préliminaires. À la suite de discussions avec Santé Canada, GSK ajoutera des renseignements sur l'étude mentionnée ci-dessus et commanditée par GSK dans les monographies de PAXIL[®] et de PAXIL CR^{MC}. GSK a affiché de plein gré les résultats de cette étude dans son site Web d'essais cliniques, où toute personne ayant accès à Internet peut en prendre connaissance. L'adresse du site est la suivante : <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>.

PAXIL[®] est indiqué pour le traitement du trouble dépressif majeur, du trouble obsessionnel-compulsif, du trouble panique, de la phobie sociale, de l'anxiété généralisée et de l'état de stress post-traumatique. PAXIL CR^{MC} est indiqué pour le traitement du trouble dépressif majeur, du trouble panique, de la phobie sociale et du trouble dysphorique prémenstruel.

C'est en étroite collaboration avec Santé Canada que GSK surveille les rapports d'effets indésirables et s'assure que soient accessibles des données à jour concernant l'emploi de PAXIL[®] et de PAXIL CR^{MC}.

La reconnaissance, la caractérisation et la prise en charge des effets indésirables d'origine médicamenteuse dépendent de la participation active des professionnels de la santé aux programmes de déclaration des effets indésirables des médicaments. De façon générale, on présume que les taux rapportés, établis en fonction des effets indésirables signalés spontanément, sous-estiment les risques associés aux pharmacothérapies. Les professionnels de la santé sont priés de signaler tout effet indésirable soupçonné chez les patients prenant PAXIL[®] ou PAXIL CR^{MC} directement à GSK ou à Santé Canada aux adresses suivantes.

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road North
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
Tél. : 1 800 387-7374

Tout effet indésirable soupçonné peut aussi être déclaré au :

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)

Direction des produits de santé commercialisés

SANTÉ CANADA

Indice de l'adresse : 0701C

OTTAWA (Ontario) K1A 0K9

Tél. : (613) 957-0337 ou téléc. : (613) 957-0335

Pour déclarer un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent composer sans frais :

Tél. : 1 866 234-2345

Téléc. : 1 866 678-6789

cadmp@hc-sc.gc.ca

Pour obtenir d'autres renseignements, veuillez joindre la personne ressource :

Bureau de cardiologie, allergologie et des sciences neurologiques (BCASN)

BCANS_Enquiries@hs-sc.gc.ca

Tél. : (613) 941-1499

Téléc. : (613) 941-1668

On peut trouver le [Formulaire de notification des EI](#) et les [Lignes directrices concernant les EI](#) sur le site Web de Santé Canada ou dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*.

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adverse_f.html

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adr_guideline_f.html

Votre engagement, à titre de professionnel, à déclarer les effets indésirables d'origine médicamenteuse est important pour la protection du bien-être de vos patients, car vous contribuez au dépistage précoce des effets indésirables et à l'utilisation éclairée des médicaments.

Les professionnels de la santé peuvent soumettre leurs questions au service de l'Information médicale de GlaxoSmithKline par l'entremise du Service à la clientèle au 1 800 387-7374.

Veuillez agréer nos salutations distinguées.

John A Dillon M.B., B.Ch., MFPM
Vice-président, Division médicale et chef de la direction médicale
GlaxoSmithKline Inc.

RÉFÉRENCES

1. Honein MA, Paulozzi LJ, Cragan JD et Correa A. Evaluation of selected characteristics of pregnancy drug registries. *Teratology* 1999;60:356-364.
2. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen S, et al. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and risk for birth defects. Birth Defects Research (Part A): *Clinical and Molecular Teratology* 2005 ;731:291.
3. Hallberg P, et al. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005; 25 (1): 59-73.
4. Wogellus P, Norgaard M, Muff Munk E, et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of adverse pregnancy outcomes. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005;14:S143.
5. Kulin NA, Pastuszak A, Sage S, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors - A prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998;279:609-610.
6. Unfred CL, Chambers CD, Felix R, Kao K, Dick L, Alvarado S, Lyons-Jones, K Birth outcomes among pregnant women taking paroxetine (Paxil). [résumé]. Organization of Teratology Information Services, programme de la 14^e assemblée annuelle, 2001.
7. Diav-Citrin O, et al., Pregnancy outcome after gestational exposure to paroxetine: A prospective controlled cohort study [résumé]. *Teratology* 65(6):298, 2002.
8. Hendrick V, et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003; 188(3): 812-815.