



HAL
open science

Tératogénicité potentielle du modafinil – des données contradictoires, un besoin de recherche

Benoît Marin, Isabelle Arnulf, Mathilde Latour, Catherine Vauzelle, Bénédicte Coulm, Delphine Beghin, Yves Dauvilliers, Elisabeth Elefant

► To cite this version:

Benoît Marin, Isabelle Arnulf, Mathilde Latour, Catherine Vauzelle, Bénédicte Coulm, et al.. Tératogénicité potentielle du modafinil – des données contradictoires, un besoin de recherche. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2023, 10.1016/j.gofs.2023.01.003 . hal-03978175

HAL Id: hal-03978175

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03978175>

Submitted on 8 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Titre/auteurs/coordonnées

Actualités du CRAT

TITRE

Tératogénicité potentielle du modafinil – des données contradictoires, un besoin de recherche

Potential teratogenicity of modafinil - conflicting evidence, need for research

AUTEURS

Benoît Marin ¹, Isabelle Arnulf ², Mathilde Latour ³, Catherine Vauzelle ³, Bénédicte Coulm ³, Delphine Beghin ³, Yves Dauvilliers ⁴, Elisabeth Elefant ³.

AFFILIATIONS

1. Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, AP-HP, Hôpital Trousseau, Département de Santé Publique, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), F75012, Paris, France.

2. Sorbonne Université, AP-HP-Sorbonne, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service des pathologies du sommeil, Centre National de Référence Narcolepsies et Hypersomnies rares, F75013, Paris, France

3. AP-HP.Sorbonne Université, Hôpital Trousseau, Département de Santé Publique, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), F75012, Paris, France

4. National Reference Centre for Orphan Diseases, Narcolepsy, Idiopathic Hypersomnia, and Kleine-Levin Syndrome, Sleep-Wake Disorders Unit, Department of Neurology, Gui-de-Chauliac Hospital, CHU Montpellier, INM, Univ Montpellier, INSERM, France

RESUME

Les hypersomnolences centrales comprennent la narcolepsie de type 1 et 2, l'hypersomnie idiopathique et les hypersomnies associées à des troubles médicaux ou psychiatriques. Le traitement est non pharmacologique et pharmacologique et repose notamment sur des médicaments éveillants.

Un des traitements éveillant de première intention (modafinil, MODIODAL®) a fait l'objet d'une alerte des autorités sanitaires en 2019 concernant un risque de malformations congénitales majeures lorsqu'il est pris pendant l'organogenèse. Depuis, trois études ont présenté des résultats contradictoires et compte tenu de leurs faiblesses méthodologiques, il n'est pas possible d'affirmer ou d'infirmer un tel risque pour l'embryon et sa nature s'il existe.

En pratique en raison de ces incertitudes, on préférera si possible suspendre le traitement par modafinil chez une femme enceinte durant les 10 premières semaines d'aménorrhée (organogenèse). La mise en place de recherches permettant de clarifier l'impact tératogène potentiel du modafinil constitue un besoin clinique non satisfait à ce jour.

150 mots

ABSTRACT

Central disorders of hypersomnolence include narcolepsy type 1, narcolepsy type 2, idiopathic hypersomnia and hypersomnia associated with medical or mental disorders. Treatment is both non-pharmacological and pharmacological, including wake-enhancing drugs and stimulants.

One of the first-line treatment (modafinil, MODIODAL®) was the subject of a health authority alert in 2019 concerning a risk of major congenital malformations when taken during organogenesis. Since this date, three epidemiological studies have presented contradictory results. Given their methodological weaknesses, it is not possible at this stage to confirm or deny such a risk for the embryo and its nature if there is one.

In clinical practice, because of these uncertainties, it is preferable if possible to suspend the treatment of a pregnant woman during the first 10 weeks from last menstrual period (organogenesis). There is an unmet clinical need for research to clarify the potential teratogenic impact of modafinil.

144 words

MOTS CLEFS

Grossesse, modafinil, tératogénicité, malformation congénitale majeure, narcolepsie

KEYWORDS

Pregnancy, modafinil, teratogenicity, major congenital malformation, narcolepsy

MANUSCRIT

Introduction

Les hypersomnolences centrales (HC) comprennent d'une part les narcolepsies : ce sont des maladies neurologiques rares caractérisées par une somnolence diurne excessive associée à des accès incontrôlables de sommeil - de deux types (type 1 : avec une cataplexie et déficit central en hypocrépine (1); prévalence estimée à 5/10 000 (2)) et de type 2, sans cataplexie et sans déficit en hypocrépine (3), dont la prévalence est moins bien connue (4), mais estimée à 1,5/10 000 (5)). D'autre part, les HC comportent l'hypersomnie idiopathique qui est une maladie neurologique rare caractérisée par une hypersomnolence et souvent un temps de sommeil très allongé et un réveil difficile (prévalence : 4/10 000 (6) et l'hypersomnie associée à des maladies neurologiques (maladie de Parkinson, sclérose en plaque) ou psychiatriques (dépression). Le traitement est non pharmacologique (siestes, adaptation scolaire et professionnelle) et pharmacologique et repose notamment sur des médicaments éveillants/stimulants.

La narcolepsie affecte autant les hommes que les femmes, mais l'hypersomnie idiopathique affecte à 70% des femmes (7). Les femmes en âge de procréer sont particulièrement concernées par les HC compte tenu de leur caractère chronique et de la précocité fréquente de leur apparition (deux pics d'incidence : 10 et 30 ans) (7). Rien n'indique à ce jour que la narcolepsie soit impliquée directement dans la survenue de malformations. Cependant, la prise en charge des femmes ayant un désir de grossesse ou qui sont enceintes est très délicate en raison du manque de données concernant le profil de sécurité de certains de leurs traitements (8).

Une étude Européenne de cohorte rétrospective incluant près de 250 patientes atteintes de narcolepsie et s'intéressant à leurs grossesses mettait par ailleurs en évidence que seules 12% et 7% des femmes atteintes de narcolepsie de type 1 et de type 2 respectivement, avaient poursuivi leur traitement médicamenteux pendant leurs grossesses. Bien que ces données soient restées limitées, ni les patientes, ni les médecins ne rapportaient chez ces patientes traitées d'effet indésirable ou d'issues de grossesses anormales liées à l'usage de ces médicaments pendant la grossesse. Chez les femmes non traitées, une aggravation des symptômes était rapportée dans 33%, 26% et 36% des cas aux premier, deuxième et troisième trimestre. Ces données suggéraient en outre que les issues des grossesses étaient globalement comparables à celles de la population générale (9). Ce dernier point était en cohérence avec une étude américaine comparant plus de 5000 patientes souffrant de narcolepsie à plus de 27 000 femmes issues de la population générale qui n'identifiait pas d'augmentation de complications liée à la grossesse, l'accouchement et la périnatalité en cas de narcolepsie (11,3% vs 11,7%) (10).

Le modafinil (MODIODAL®) est un des traitements de première intention de la narcolepsie de type 1 et de type 2 et de l'hypersomnie idiopathique bien que sans AMM pour cette dernière indication (11). Ce traitement a été développé pour la première fois en France qui possède ainsi la plus longue expérience de son utilisation. D'autres médicaments éveillants ou stimulants peuvent aussi être utilisés en première ligne tels que le pitolisant (WAKIX®), le solriamfétol (SUNOSI®) ainsi que l'oxybate de sodium (XYREM®). Le méthylphénidate (RITALINE®, CONCERTA®, QUASYM®, MEDIKINET®) est plutôt utilisé en deuxième ligne (12).

Le modafinil a fait l'objet d'une alerte des autorités sanitaires en 2019 concernant un risque de malformations congénitales majeures lorsqu'il est pris pendant l'organogenèse. Toutefois compte tenu des données actuellement disponibles, il n'est pas possible d'affirmer ou d'infirmer un tel risque pour l'embryon et sa nature s'il existe.

Quelques éléments de pharmacologie

Le modafinil est un agent éveillant non amphétaminique dont le mécanisme d'action principal est l'inhibition du transporteur de la dopamine. Il est titulaire d'une autorisation de mise sur le marché pour la narcolepsie depuis 1992 et utilisé pour d'autres HC sans AMM. La posologie initiale est de 100mg/jour (pouvant être augmentée à 400mg/jour, et dans de rares cas 600mg/j). La demi-vie d'élimination plasmatique après des prises répétées est d'environ 15 heures, soit une élimination du plasma en un peu plus de 3 jours (5 demi-vies) (13).

Signal EMA/ANSM et études épidémiologiques

Le modafinil n'est pas tératogène chez l'animal et les données publiées chez des femmes enceintes exposées à ce médicament au 1er trimestre de la grossesse sont encore peu nombreuses à ce jour (moins de 300 grossesses).

Sur la base des données d'un observatoire de prescription nord-américain (Nuvigil/Provigil), le modafinil a fait l'objet d'une alerte succincte de l'agence européenne du médicament (EMA) et de l'agence française du médicament (ANSM) en 2019 (14,15) concernant un risque de malformations congénitales majeures (MCM) dont des malformations cardiaques congénitales, des hypospadias et des fentes orofaciales, lorsqu'il est pris au premier trimestre de la grossesse (T1 ; c'est-à-dire pendant l'organogenèse).

Dans les suites de l'émission de l'alerte des autorités sanitaires en 2019 sur un risque de MCM en cas d'exposition au modafinil à T1, trois publications ont présenté des résultats discordants.

La première publication était fondée sur une analyse plus détaillée des données de l'observatoire Nord-Américain Nuvigil/Provigil (16), cohorte non comparative de grossesses exposées, à l'origine de l'alerte des autorités sanitaires. Cet observatoire d'exposition au modafinil ou à l'armodafinil (l'isomère R du modafinil, non commercialisé en France) en cours de grossesse aux USA (recrutement via les médecins prescripteurs ou par les femmes exposées elles-mêmes, sur la base du volontariat) décrivait ainsi parmi 148 dyades mère-enfants incluses, 122 grossesses recrutées prospectivement (c'est-à-dire avant connaissance d'une éventuelle malformation ou avant l'issue de la grossesse) dont 110 avec une issue connue. Parmi les issues des 97 expositions à T1 suivies prospectivement, 13 enfants présentaient une MCM (dont quatre torticolis congénitaux, deux hypospadias et trois malformations cardiaques sans plus de précisions, quatre autres malformations non précisées dans l'article) soit une incidence de 13%.

Ce résultat a attiré l'attention de la communauté soignante et des patients compte tenu d'une incidence des MCM en population générale plus faible (risque de base de 2%) (données EUROCAT - registre européen pour la surveillance épidémiologique des anomalies congénitales) (17).

Cependant, cette étude, compte tenu de son schéma méthodologique et de ses limites, ne permettait pas d'affirmer l'existence d'une association entre l'exposition au modafinil à T1 et la survenue de MCM : absence de groupe de comparaison, mode de recrutement (auto-sélection par la patiente ou le prescripteur), absence de détail concernant la gravité et l'évolution spontanée des malformations cardiaques, ou encore de précision quant à la prise en compte des malformations d'origine chromosomiques. Il faut aussi noter que la définition des malformations majeures dans cette étude reposait sur la classification Américaine MACPD (Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program Classification) et que parmi les MCM décrites, certaines ne sont pas considérées comme des malformations majeures dans la classification Européenne EUROCAT (18), tels que les quatre cas de torticolis congénital.

La seconde, étude de cohorte exposés - non exposés en population générale au Danemark conduite par Damkier et al. (19), était en faveur d'une augmentation du risque de MCM après une exposition au modafinil à T1 (effectif (n)=49 expositions) versus absence d'exposition au modafinil (n>800 000) : Odds Ratio (OR) ajusté 2,7 IC95% (1,1-6,9) ou versus exposition au méthylphénidate (n=963) : OR ajusté 3,4 IC95% (1,2-9,7).

Les 6 MCM identifiées dans le groupe modafinil correspondent à une incidence de MCM de 12%, contre 3,9% dans le groupe non exposé et 4,5% dans le groupe méthylphénidate. Cette étude, fondée sur les registres nationaux de santé 2004-2017 (identification des grossesses, des délivrances de médicaments et des MCM), était globalement bien conduite et prenait en compte des facteurs de confusion pertinents dans le contexte : facteurs liés à la mère (âge, index de masse corporelle, diabète, hypertension artérielle, consommation tabagique), usage concomitant de psychotropes et année d'accouchement. Elle considérait en outre deux groupes de comparaison afin d'évaluer un éventuel biais lié ou associé à l'indication du traitement sur les résultats (absence d'exposition et exposition au méthylphénidate, comparateur actif qui est utilisé pour traiter les hypersomnies rares mais aussi le trouble déficit attentionnel-hyperactivité de l'adulte, qui est beaucoup plus fréquent. Toutefois, d'autres facteurs de confusion importants n'étaient pas pris en compte tels que les antécédents personnels et familiaux de malformation, la consommation d'alcool et de drogues, d'autres comorbidités et des facteurs socioéconomiques. Par ailleurs la prise en compte ou non des risques compétitifs (fausse couche spontanée, mort fœtale, interruption médicale de grossesse (IMG)) n'était pas précisée.

De façon appropriée, les dyades mères-enfants exposées à des médicaments tératogènes ainsi que les malformations d'origine chromosomiques avaient été exclues. En revanche, l'absence de description des MCM identifiées était un manque important de ce travail qui ne permet pas de progresser concernant la nature éventuelle du risque tératogène, si celui-ci existe (type de malformation).

Enfin, la troisième étude, également scandinave, de type cohorte exposés - non exposés en population générale (Suède et Norvège) (20) n'était pas en faveur d'une augmentation du risque de MCM après une exposition au modafinil au premier trimestre de la grossesse (n=75 naissances vivantes) versus absence d'exposition (n>1,9 millions) : OR brut 0,63 IC95% (0,09-4,40). Les 3 MCM identifiées au total dans le groupe exposé au modafinil (quel que soit le terme de grossesse n=133) correspondaient à une incidence de MCM de 2,3% versus 2,1% chez les non exposés.

Cette étude était fondée sur les registres nationaux de santé de Suède 2006-2016 et de Norvège 2005-2017, comportant les naissances vivantes issues des registres de grossesses chaînées avec les bases de données de délivrance des médicaments et les diagnostics médicaux portés par les spécialistes hospitaliers. Les analyses statistiques n'étaient pas ajustées sur les facteurs de confusion potentiels mais la description des caractéristiques maternelles (surpoids et obésité, tabagisme, autres expositions médicamenteuses, comorbidités liées à l'indication du traitement plus fréquentes dans le groupe non exposés) permettait d'envisager que le sens du biais de confusion potentiel pourrait tendre vers une augmentation du risque de MCM dans le groupe exposé au modafinil, ce qui n'était pas constaté. La prise en compte des seules naissances vivantes était à considérer comme une limite importante de l'étude, car les potentielles fausses couches, mort fœtales in utero ou interruptions médicales de grossesse secondaires à des MCM n'étaient par définition pas considérées ici.

Les difficultés de prise en charge thérapeutique des femmes souffrant de narcolepsie et d'hypersomnie en âge de procréer

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) " Narcolepsie de type 1 et 2 " souligne les difficultés de prise en charge de la narcolepsie chez les femmes en âge de procréer, compte tenu du manque de données concernant l'évaluation bénéfice-risque des traitements disponibles et des craintes concernant le risque tératogène du modafinil. Il souligne par ailleurs que le modafinil réduit l'effet contraceptif des traitements oestro-progestatifs par interaction pharmacocinétique.

Ces difficultés, qui s'appliquent à toutes les HC, peuvent conduire à une hétérogénéité des pratiques, voire à une abstention thérapeutique pendant la période préconceptionnelle et pendant la grossesse, ce qui peut constituer une régression thérapeutique et entraîner des conséquences médicales et sociales importantes : aggravation des symptômes et de la dangerosité associée, accidentologie, incapacité à conduire un véhicule, erreurs au travail, arrêt de travail, perte d'emploi etc...

En pratique

En prévision d'une grossesse, si l'arrêt du traitement compromet sérieusement l'état de la patiente, le modafinil pourra être poursuivi jusqu'à la confirmation la plus précoce possible de la grossesse. Toutefois en raison des incertitudes relatives à la réalité et à la nature d'un risque tératogène du modafinil, par prudence, on préférera si possible suspendre le traitement durant les 10 premières semaines d'aménorrhée (SA) (période d'organogénèse).

Si, au vu de la sévérité de la pathologie maternelle et de l'absence d'alternative thérapeutique mieux connue chez la femme enceinte, une reprise du modafinil est nécessaire, elle est envisageable au-delà de 10 SA et pour le reste de la grossesse. En effet, les données publiées sur l'exposition au modafinil au 2ème et/ou 3ème trimestres de la grossesse sont quasi inexistantes. Cependant, aucun effet fœtal ou néonatal attribuable au traitement n'a été rapporté à ce jour chez des nouveau-nés de mères exposées au modafinil.

Si le modafinil est poursuivi jusqu'à l'accouchement, compte tenu de ses propriétés pharmacologiques, un effet éveillant est en théorie susceptible de se manifester chez le nouveau-né.

Si l'exposition au modafinil a couvert tout ou partie des 10 premières SA, il faut envisager de principe une surveillance échographique fœtale de qualité, sans qu'il ne soit possible à ce jour d'orienter l'examen sur un organe cible (21).

Un besoin de recherche

A ce jour, compte tenu des forces et des faiblesses méthodologiques respectives des travaux épidémiologiques disponibles, il n'est pas possible de statuer ni sur l'existence ou l'absence d'un risque tératogène du modafinil, ni sur sa nature exacte si celui-ci existe (absence d'identification d'un risque malformatif portant sur un organe spécifique).

La mise en place de travaux de recherche permettant de générer des données relatives à l'impact tératogène potentiel du modafinil est nécessaire afin de répondre à un besoin clinique actuellement non satisfait. La France a à ce jour la plus longue expérience clinique du modafinil et une organisation unique en centres de référence et de compétence des narcolepsies et hypersomnies centrales, ce qui permettrait de pouvoir mener ce type d'étude, sur la base de populations exposées importantes et donc d'apporter des résultats potentiellement plus puissants, robustes et plus précis.

Le bénéfice de telles données serait à la fois individuel, pour informer les patientes et réduire les risques de MCM ou d'autres issues de grossesse défavorables si ceux-ci étaient avérés, mais aussi collectif, en réduisant l'impact médical et social de l'abstention thérapeutique en cas d'innocuité documentée.

Enfin, nous manquons aussi de données sur les risques tératogènes potentiels de certains autres psychostimulants / éveillants (pitolisant, solriamfetol) et de l'oxybate de sodium dans ces pathologies. De futurs travaux de recherche permettant de générer des données sont également nécessaires.

2277 mots

REFERENCES

1. Orphanet. Narcolepsie de type 1. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=2073. [accès 3 nov 2022].
2. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet*. 2007;369:13.
3. Orphanet. Narcolepsie de type 2. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=83465. [accès 3 nov 2022].
4. Wang Y, Chen Y, Tong Y, Li C, Li J, Wang X. Heterogeneity in estimates of incidence and prevalence of narcolepsy: a systematic review and meta-regression analysis. *Neuroepidemiology*. 2022;56:319–332
5. Mignot E, Lin L, Finn L, Lopes C, Pluff K, Sundstrom ML, et al. Correlates of sleep-onset REM periods during the Multiple Sleep Latency Test in community adults. *Brain J Neurol*. 2006;129:1609-23.
6. American Academy of Sleep Medicine. The international Classification of Sleep Disorders, 3rd edition. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
7. Kornum BR, Knudsen S, Ollila HM, Pizza F, Jennum PJ, Dauvilliers Y, et al. Narcolepsy. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3:16100.
8. Thorpy M, Zhao CG, Dauvilliers Y. Management of narcolepsy during pregnancy. *Sleep Med*. 2013;14:367-76.
9. Maurovich-Horvat E, Kemlink D, Högl B, Frauscher B, Ehrmann L, Geisler P, et al. Narcolepsy and pregnancy: a retrospective European evaluation of 249 pregnancies. *J Sleep Res*. 2013;22:496-512.
10. Black J, Reaven NL, Funk SE, McGaughey K, Ohayon MM, Guilleminault C, et al. Medical comorbidity in narcolepsy: findings from the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) study. *Sleep Med*. 2017;33:13-8.
11. Haute Autorité de Santé. Narcolepsie de type 1 et 2. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3293050/fr/narcolepsie-de-type-1-et-2. [accès 3 nov 2022].
12. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Eur J Neurol*. 2021;28:2815-30.
13. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - MODAFINIL ARROW 100 mg, comprimé. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63676077&typedoc=R>. [accès 3 nov 2022].
14. EMA. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2019-prac-meeting_en.pdf. [accès 3 nov 2022].
15. ANSM. Actualité - Le Modafinil (Modiodal et génériques) ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/le-modafinil-modiodal-et-generiques-ne-doit-pas-etre-utilise-au-cours-de-la-grossesse>. [accès 3 nov 2022].
16. Kaplan S, Braverman DL, Frishman I, Bartov N. Pregnancy and Fetal Outcomes Following Exposure to Modafinil and Armodafinil During Pregnancy. *JAMA Intern Med*. 2021;181:275.
17. EUROCAT. European network of population-based registries for the

epidemiological surveillance of congenital anomalies. Disponible sur: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat_en. [accès 3 nov 2022].

18. EUROCAT. Guidelines for data registration. Guide_1.5_Chapter_3.5_June_2022.pdf. Disponible sur: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/system/files/public/eurocat/Guide_1.5_Chapter_3.5_June_2022.pdf. [accès 3 nov 2022].

19. Damkier P, Broe A. First-Trimester Pregnancy Exposure to Modafinil and Risk of Congenital Malformations. JAMA. 2020;323:374-6.

20. Cesta CE, Engeland A, Karlsson P, Kieler H, Reutfors J, Furu K. Incidence of Malformations After Early Pregnancy Exposure to Modafinil in Sweden and Norway. JAMA. 2020;324:895-7.

21. CRAT. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Modafinil. Disponible sur: http://www.lecrat.fr/articlePrint.php?id_article=543. [acces 3 nov 2022].
