

Compte-rendu

Direction : Surveillance
Cellule : Reproduction, Grossesse, Allaitement
Personnes en charge : Dominique MASSET – Thomas BERBAIN

Comité Scientifique Temporaire Analyse initiale des études metaPreg 08/11/2022

Ordre du jour

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
I - Point sur les déclarations publiques d'intérêts	Pour information
II - Présentation de l'équipe et de l'interface metaPreg	Pour information
III - Présentation du protocole	Pour information
IV - Discussion des résultats d'une méta-analyse réalisée par l'outil metaPreg	Pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
BERARD Anick	Membre	☒	☐
GOUTTES Géraldine	Membre	☒	☐
NORDENG Hedvig	Membre	☒	☐
PANCHAUD-MONNAT Alice	Membre	☒	☐
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre	☒	☐
Equipe metaPreg			
COTTIN Judith	Participant	☒	☐
PERON Audrey	Participant	☐	☐
PICOT Cyndie	Participant	☒	☐
CUCHERAT Michel	Participant	☒	☐
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
BENKEBIL Mehdi	Directeur adjoint	☒	☐
VIAL Thierry	Conseiller scientifique	☒	☐
Cellule Grossesse Reproduction Allaitement			
MASSET Dominique	Coordonnateur	☒	☐
BERBAIN Thomas	Evaluateur	☒	☐
KARAM Fatiha	Evaluatrice	☒	☐
VITTAZ Emilie	Evaluatrice	☒	☐

Points évoqués

I. Point sur les déclarations publiques d'intérêts

Pour information

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.



Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

II. Présentation de l'équipe et de l'interface metaPreg

Pour information

MetaPreg est une plateforme de méta-analyse dynamique dont l'objectif est de contribuer à l'évaluation du risque de l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse.

L'élaboration des méta-analyses metaPreg suit un « master protocol » de revue systématique et de méta-analyse qui sera présenté et détaillé dans un prochain point (Lien : <http://metapreg.org/doc/protocol.pdf>).

MetaPreg fait l'objet d'un partenariat (convention de partenariat de 4 ans, signée en avril-2020) avec l'ANSM. Il s'agit d'un outil complémentaire dans le dispositif de surveillance de l'ANSM.

Le développement de la plateforme metaPreg a été initié en janvier-2018. Le programme de travail des méta-analyses est établi en étroite collaboration avec l'ANSM. Il fait l'objet d'une actualisation périodique au cours de l'année et en fonction des priorités.

Une présentation de l'interface metaPreg a été réalisée sur le site de metaPreg (<http://metapreg.org/>).

Plusieurs questions ont été posées, notamment la possibilité de filtrer sur les études incluses dans les méta-analyses en fonction de l'origine géographique de l'étude. Cette possibilité de filtrage n'est pas possible et n'est actuellement pas envisagée par l'équipe metaPreg.

Une crainte relative à une potentielle mauvaise interprétation des données metaPreg publiées en accès libre sur internet a été évoquée. Néanmoins, la lecture de ces données, considérées comme très techniques, ne semble pas être destinée au grand public. Par ailleurs, il est rappelé qu'une phrase sur la première page internet du site de metaPreg mentionne la nécessité d'une interprétation de ces données par un professionnel de santé avant toute conclusion. Enfin, toute méta-analyse fait l'objet d'une analyse par l'ANSM avant diffusion sur le site internet.

III. Présentation du protocole

Pour information

Le protocole de l'outil metaPreg a été transmis aux membres avant la tenue de la réunion.

Le peuplement de la plateforme metaPreg suit un protocole maître standard (« master protocole ») associé à des modes opératoires de « biocuration » pouvant être adaptés aux problématiques

rencontres relatives au médicament étudié. L'objectif étant de standardiser le plus possible ce processus.

La méthode employée tient en deux parties : une portant sur la revue systématique et l'autre à la synthèse quantitative des résultats qui, toutes deux, suivent les méthodes décrites par la Cochrane.

La revue systématique se base sur une recherche des études dans essentiellement deux sources : Pubmed, Embase et dans la référence des références (principe du « snowballing »). Il y a pour objectif de réactualiser cette recherche tous les 6 mois sauf pour certains médicaments ou classes médicamenteuses où une réactualisation plus fréquente est attendue par l'ANSM.

Les critères de recherche, l'algorithme de sélection des références et le contrôle qualité ont été présentés et sont inscrits dans le master protocole de metaPreg.

Les problématiques et leurs gestions par l'outil metaPreg relatives aux chevauchements (« overlapping ») et de l'évaluation du risque de biais des études (via l'outil ROBIN S) ont été présentées.

Concernant la synthèse quantitative des résultats, une pondération par l'inverse de la variance des résultats et un résultat agrégé des effets relatifs ajustés rapportés dans les publications ont été appliqués par l'équipe metaPreg. En l'absence d'un effet relatif ajusté rapporté dans la publication, un calcul d'un odds ratio (OR) brut est réalisé. L'hétérogénéité des résultats inclus est appréciée par la méthode de l'². Le biais de publication est évalué par le funnel plot, le test d'asymétrie et par la méthode de Trim and Fill.

Pour la gestion du choix des groupes de comparaison choisis dans les différentes études, un algorithme de sélection des groupes témoins en analyse principale ; de sensibilité et de sous-groupe a été présenté aux membres.

Concernant les troubles du neuro-développement, l'équipe metaPreg a présenté la classification des événements se rapportant à un trouble du neuro-développement établie à l'aide d'un neuropsychiatre et utilisé par l'équipe metaPreg.

IV. Discussion des résultats d'une méta-analyse réalisée par l'outil metaPreg

Pour discussion

La méta-analyse metaPreg sur le risque d'une exposition aux thiopurines (azathioprine et mercaptopurine) au cours de la grossesse a été discutée. Les résultats de cette méta-analyse se basent sur un total de 35 études.

Sont rapportés dans le tableau ci-dessous les associations :

- portant sur au moins trois études ;
- rapportant un OR supérieur à 1 ;
- portant sur au moins 10 cas chez les exposés.

La discussion a porté essentiellement sur le risque de malformation majeure dans la mesure où le risque de prématurité ainsi que le petit poids à la naissance, corrélé au risque de prématurité, sont des risques connus et mentionnés dans le RCP de l'azathioprine.

Les résultats relatifs au risque de malformation majeure se basent sur un total de 8 études, dont aucune ne rapporte un sur-risque de malformation majeure. Il a été rappelé que l'azathioprine s'est révélé être tératogène dans les études animales. Sur les 8 comparaisons incluses, 6 sont des comparaisons non-ajustées ce qui rend ces résultats peu robustes. D'autre part, la borne inférieure de l'intervalle de confiance est à considérer comme limite (très proche de 1 (1,04)) pour exclure un potentiel biais de

confusion non-ajusté. Les analyses de sensibilité montrent un sur-risque de malformation majeure chez des enfants exposés in utero à l'azathioprine comparativement au groupe témoin d'enfants non-exposés issus de la population générale, mais le résultat n'est plus statistiquement significatif comparativement aux enfants témoins non-exposés de mère malade (OR=1,43 ; IC95 [0,83 ; 2,47]). La principale indication de l'azathioprine est les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), maladie pouvant elle-même interférer dans le bon déroulement de la grossesse. Ces deux derniers groupes de comparaison (non-exposé/malade et exposé à d'autre traitement/malade) sont donc à considérer en priorité. Enfin, il faut tenir compte de la sévérité de la maladie MICI qui peut elle aussi différer entre les deux sous-groupes traité et non-traité.

Il ne semble pas se dégager de profil malformatif précis. L'association avec des malformations de type cardiaque n'est supportée que par un nombre très limité de cas (n=13) ne permettant pas de conclure.

Les membres ne retiennent pas cette association statistique, sans pour autant l'exclure, et souligne la nécessité de reprendre chaque étude incluse qui a conduit à ces résultats, notamment l'étude qui a le plus de poids dans les résultats de la méta-analyse (Cleary et al., 2009)¹. D'autre part, il a été évoqué une étude récente (Meyer et al., 2021)² réalisée sur le Système National des Données de Santé - base de données de remboursement Française (SNDS) portant sur un nombre important grossesses exposées (plus de 1000) à l'azathioprine. L'étude n'a pas analysé le risque malformatif. Il serait pertinent de s'informer auprès de cette équipe Française si une analyse des événements malformatifs est prévue. Enfin, un rapport d'analyse élaboré par l'ANSM sera soumis pour discussion à la prochaine séance.

¹ Cleary Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol.* 2009; 85:647-54

² Meyer A, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Dray-Spira R. Comparative study of pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease treated with thiopurines and/or anti-TNF: a French nationwide study 2010-2018. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021 Aug;54(3):302-311. doi: 10.1111/apt.16448. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34162011.