

## Compte-rendu

Direction : Surveillance  
Pôle : cellule RGA  
Personnes en charge : Dominique Masset

### Comité Scientifique Permanent Reproduction, Grossesse et Allaitement

**Compte rendu de la séance du 20 juin 2023**  
**De 9h30 à 13h**

#### Ordre du jour de la séance

| Points | Sujets abordés                                                                         | Pour audition,<br>information, adoption<br>ou discussion |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 1.     | Point sur les déclarations publiques d'intérêts                                        | Pour information                                         |
| 2.     | Surveillance renforcée de l'utilisation des vaccins COVID-19 chez les femmes enceintes | Pour information                                         |
| 3.     | Présentation des résultats de l'étude COVACPREG                                        | Pour information                                         |
| 4.     | Révision de la rubrique 4.6 des RCP des Anti-Inflammatoires non stéroïdiens (AINS)     | Pour avis                                                |
| 5.     | Azithromycine : Demande de modification de l'information de la rubrique 4.6            | Pour discussion                                          |

## Participants

| Nom des participants          |                    | Statut | Présent                             | Absent /excusé                      |
|-------------------------------|--------------------|--------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Membres</b>                |                    |        |                                     |                                     |
| BAUDRU Patrick                | Suppléant          |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| BOUQUET Sylvain               | Membre             |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| COMTET Marjorie               | Membre             |        | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| COTTIN Judith                 | Membre             |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| COULM Bénédicte               | Membre             |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| DUGAST Pascale                | Membre             |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| FEDRIZZI Sophie               | Membre             |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| GAUTIER Sophie                | Membre             |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| GRAS-CHAMPEL Valérie          | Membre             |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| HUNDA NDOBA-MUTABESHA Chantal | Membre             |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| JONVILLE BERA Annie-Pierre    | Membre             |        | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| LABBE Séphora                 | Membre             |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| LACROIX Isabelle              | Membre             |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| LE HENAFF Alain               | Suppléant          |        | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| MARTIN Marine                 | Membre             |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| MASSARDIER Jérôme             | Membre             |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| NGUYEN Kim An                 | Membre             |        | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| PERCHAIS Sophie               | Membre             |        | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| TELLEZ Stéphane               | Membre             |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| THOMPSON-BOS Marie-Andrée     | Membre             |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| <b>ANSM</b>                   |                    |        |                                     |                                     |
| BENKEBIL Mehdi                | Directeur          |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| BERBAIN Thomas                | Evaluateur         |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| LAVERGNE Fabien               | Evaluateur         |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| MASSET Dominique              | Coordonnateur      |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| VIAL Thierry                  | Conseiller Médical |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| VITTAZ Emilie                 | Evaluatrice        |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| KARAM Fatiha                  | Evaluatrice        |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| ABOU CHAKRA Karen             | Stagiaire          |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| MAUPU Juliette                | Stagiaire          |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| DUMORTIER Victor              | Stagiaire          |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| BENDAHOUS Sarah               | Evaluatrice        |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| SHAIM Youssef                 | Evaluateur         |        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |

## Introduction

### Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

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

des vaccins Covid-19 chez les femmes enceintes ou madame Judith Cottin à un lien d'intérêt de type 2 avec le laboratoire Sanofi-Pasteur cependant ce rapport ne prend pas en compte le Vaccin de Sanofi-Pasteur. Il convient de préciser que 2 membres absents de la séance n'ont pas une DPI mise à jour.



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

## Dossiers

### Surveillance renforcée de l'utilisation des vaccins COVID-19 chez les femmes enceintes

|                             |                                                                                        |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Numéro/type/nom du dossier  | Surveillance renforcée de l'utilisation des vaccins COVID-19 chez les femmes enceintes |
| Laboratoire(s)              | Pfizer, Moderna, AstraZeneca                                                           |
| Direction produit concernée | DMM2                                                                                   |
| Experts                     | Isabelle LACROIX, Judith COTTIN                                                        |

#### Contexte général

Les résultats du 12ème rapport d'Enquête de Pharmacovigilance sur les effets indésirables des vaccins COVID-19 chez les femmes enceintes et allaitantes ont été présentés au comité. Ce rapport détaille une analyse approfondie des effets indésirables (EI) rapportés dans la BNPV et couvre la période du 18/05/2021 au 24/02/2023.

#### Présentation des résultats

##### 1) Chez la femme enceinte

Au total 845 notifications d'EI chez la femme enceinte ont été rapportées avec 592 cas graves.

- Les fausses couches spontanées représentent la majorité des EI enregistrés (n=285 avec Comirnaty® et n = 27 avec Spikevax®). Cependant, un risque lié directement aux vaccins COVID-19 ne peut être conclu en raison du délai pouvant atteindre plusieurs mois entre la vaccination et la survenue de l'EI. En outre, les données actuelles de la littérature ne suggèrent pas de sur-risque de fausse couche associé à la vaccination contre la COVID -19.

- Des contractions utérines ont été rapportées dans 39 cas dont 25 présentent une chronologie compatible et il y a 3 cas de réintroduction positive. Elles apparaissaient surtout au 2ème et du 3ème trimestre, souvent dans les 3 jours post-vaccination puis disparaissaient et il n'y avait pas d'autres facteurs de risque notifiés. Ces EI peuvent s'expliquer par le stress causé par la vaccination (injection elle-même, conditions dans les centres, etc.), la fièvre et des réactions inflammatoires. Le rôle du vaccin n'est pas pour autant exclu mais a priori les données sont rassurantes. De plus, les données de la littérature ne montrent pas d'augmentation du risque de prématurité, de morti-naissance ou d'autres complications de grossesse chez les femmes vaccinées contre la COVID-19, comparativement aux non vaccinées.

- Il y a eu 24 cas de métrorragie dont 4 cas de réintroduction positive mais 9 cas ont une chronologie incompatible. Les données de la littérature ne suggèrent pas de sur-risque de métrorragies associé aux

vaccins COVID-19. A ce jour, bien qu'il n'y ait pas de lien établi, le rôle des vaccins COVID-19 dans la survenue de métrorragie ne peut être exclu.

- Il y a eu 16 cas d'effets thromboemboliques graves (EI aussi retrouvés dans la population générale). Cependant, en plus de la grossesse, d'autres facteurs de risque ont été identifiés pour 6 cas (p.ex. allègement prolongé, antécédents de thrombose, diabète, obésité). La chronologie était incompatible dans 5 cas sur 16 (délai trop court ou trop long).

- Il y a eu 7 nouveaux cas de malformations congénitales recensés au cours des 6 derniers mois. La chronologie était incompatible pour 4 d'entre eux (vaccination en dehors de la période d'organogenèse). Au total, 42 cas de malformations avec le vaccin Comirnaty® et 3 avec Spikevax® ont été recensés, la chronologie étant incompatible dans plus de la moitié des cas. Par ailleurs, les données animales ne suggèrent pas d'augmentation du risque de malformations et les données cliniques publiées sont aussi rassurantes sur ce sujet.

## **2) Chez la femme allaitante**

Depuis le début du suivi, 202 notifications concernant la femme allaitante ont été recensées, en majorité avec Comirnaty®, correspondant à 352 événements. Seuls 12% (n = 24) ont été considérés comme des EI graves. Les principaux déclarants étaient des patientes. Il s'agissait principalement d'EI chez la femme allaitante (40% des cas), en majorité non graves et attendus (troubles généraux et anomalies au site d'injection, etc.). En outre, 32% des EI concernaient les enfants allaités (âge de 1 mois à 2 ans et demi) après vaccination de la mère et étaient variés : troubles généraux, affections de la peau ou gastro-intestinale, épisodes fébriles survenant dans délai variés après la vaccination. Enfin, 28% des cas portaient sur la lactation avec une prédominance de notification de baisse de la lactation ; cependant les informations dans les dossiers étaient très succinctes et les effets rapportés subjectifs sans confirmation objective (pas d'infos sur l'âge des enfants ; allaitement exclusif ou non, etc.) rendant difficile l'interprétation. Un lien entre la vaccination maternelle et la survenue d'EI chez l'enfant allaité ou sur la lactation ne peut être clairement établi ici. Quelques mastites ont aussi été rapportées mais le signal n'a pas été confirmé.

## **Conclusions du CSP**

Les rapporteurs n'ont pas identifié de signal particulier concernant la vaccination contre la COVID-19 chez les femmes enceintes ou allaitantes, en se basant aussi bien sur les données de la littérature que sur le suivi de pharmacovigilance. Le comité estime qu'il n'y a plus lieu de poursuivre cette enquête et propose de se concentrer sur le suivi de pharmacovigilance des cas marquants, en particulier les contractions utérines et les métrorragies. En effet, il y a de moins en moins de vaccination et il existe plusieurs études comparatives qui ont déjà été publiées sur le sujet. Le suivi renforcé de tous les cas grossesse/allaitement n'apporterait pas vraiment de nouvelles informations et nécessiterait beaucoup de travail sans que ce soit toujours pertinent. Une mise au point sera probablement réalisée dans six mois sur les résultats de du nouveau périmètre de surveillance, en fonction de la stratégie vaccinale qui sera adoptée à l'automne.

## Présentation des résultats de l'étude COVACPREG

|                             |                                                 |
|-----------------------------|-------------------------------------------------|
| Numéro/type/nom du dossier  | Présentation des résultats de l'étude COVACPREG |
| Laboratoire(s)              | Pfizer, Moderna, AstraZeneca                    |
| Direction produit concernée | DMM2                                            |
| Experts                     | Isabelle LACROIX, Judith COTTIN                 |

### Contexte général

L'étude COVACPREG, réalisée par les CRPV de Lyon et de Toulouse et financée par l'ANSM, avait pour objectif principal d'évaluer les EI de la vaccination contre la COVID-19 sur la femme enceinte, les issues de grossesses et les nouveau-nés par la constitution d'une cohorte prospective de femmes enceintes vaccinées pendant leur grossesse. Elle visait aussi à relever les EI de la vaccination chez la femme enceinte en temps réel. Elle a été mise en place en mars 2021 alors que les données de la littérature étaient limitées. La collecte des données s'est faite grâce à des questionnaires en ligne diffusés initialement par plusieurs organismes (ANSM, CRPV, centres des vaccinations, etc.). Il s'agit de la 1<sup>ère</sup> cohorte française de femmes enceinte vaccinées contre la COVID-19.

### Présentation des résultats

Environ 1100 femmes ont été incluses de 03/2021 à 04/2022. Les issues de grossesse ont été obtenues pour 938 d'entre elles (938 bébés vivants dont 10 naissances gémellaires). Elles avaient en moyenne 34 ans (alors que les femmes enceintes ont en moyenne 30 ans dans la population générale). Parmi les antécédents obstétricaux, 35% ont rapporté des fausses couches spontanées, 13.3% des IVG et 1.3 % des morts *in utero*. Aussi, 82.3% ont été vaccinées avec Comirnaty® et 11.5% avec Spikevax®, principalement au 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse (64.2%) et près d'un quart au 1<sup>er</sup> trimestre. Un total de 132 notifications d'EI a été recensé, et dont la plupart étaient attendus (anomalies au point d'injection, céphalées, fièvre, etc.) ; ainsi aucun signal potentiel n'a été identifié. Sept cas d'EI graves (5.3%) ont été rapportés par les femmes dont 4 cas de contractions utérines (nécessitant une hospitalisation et un traitement), un cas de fausse couche, un accouchement prématuré et un cas de métrorragie. Il y a eu près de 99% de naissances vivantes et 0.3% de fausses couches, ce qui n'est pas représentatif de la population générale. Sur les 8 cas d'interruption de grossesse (fausse couches, morts *in utero*), seul un cas présente une chronologie compatible (événement survenu 2 semaines après la vaccination) ; pour les autres cas, le délai était plus long ou l'âge avancé de la mère était un facteur de risque de l'EI. Les taux de diabète (13.9%) et d'hypertension artérielle (4.3%) gestationnel sont compatibles avec ceux de la population générale ; 4.4% des femmes ont contracté la COVID-19 en post-vaccination. Les taux de retard de croissance intra-utérin (3.3%) et de menace d'accouchement prématuré (7.7%) étaient assez similaires avec ceux de la population générale. Les 41 femmes vaccinées et ayant eu la COVID-19 ont donné naissance à un bébé vivant mais leur taux de diabète (17.1%), de menace d'accouchement prématuré (12.2%), de retard de croissance intra-utérin (10%) étaient plus élevés que dans la population générale, d'ailleurs ces augmentations de taux se retrouvent aussi dans la littérature. Les taux de prématurité (5.9%) et de malformations majeures (3.9%) sont identiques à ceux observés dans la population générale. Les malformations ne ciblaient pas d'organe en particulier. Il y a eu 3 décès sur les 1000 naissances, ce qui est similaire à la population générale. Dans l'ensemble, les données sont rassurantes en ce qui concerne les événements de grossesse, les issues de grossesse et la santé des

enfants. Cependant, cette étude ne permet pas de conclure sur le risque de fausse couche spontanée du fait d'un biais de sélection. L'étape suivante sera de comparer cette cohorte à un groupe externe constitué de femmes ayant reçu le vaccin contre la grippe ou d'autres vaccins pendant la pandémie, avant que les vaccins COVID-19 soient disponibles.

### Conclusions du CSP

Les membres du comité ont souligné le caractère rassurant de ces résultats. Cependant, ce type de vaccin est nouveau, un délai plus long pourrait être nécessaire pour induire des EI à long terme. En plus de la chronologie, la sémiologie a aussi été évaluée dans cette étude : le vaccin est injecté localement, l'effet sur le reste du corps devrait être indirect et s'il passait par la réaction immunitaire, un maximum de 3 semaines serait requis pour voir des effets ; aussi, le principe actif ne devrait pas diffuser à travers le placenta. Dans le cas des malformations, les vaccinations ont en majorité eu lieu en dehors de la période d'organogénèse. Mais, un lien ne peut être complètement exclu pour les autres EI. Le taux de fausse couche (FC) devrait être calculé avec un dénominateur n'intégrant que les patientes vaccinées au 1<sup>er</sup> trimestre. Il est à noter que la probabilité de faire une FC diminue au cours de la grossesse donc plus l'inclusion de la femme dans l'étude est tardive moins elle a de risque d'en faire une. Dans la mesure où le mécanisme de FC n'est pas le même selon le trimestre de grossesse, il faudrait différencier les FC du 1<sup>er</sup> trimestre de celles du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre. Ainsi, ce sera rarement des contractions utérines qui provoqueront des FC au 1<sup>er</sup> trimestre alors que ça pourrait être le cas au 2<sup>ème</sup> trimestre. Néanmoins, le biais de sélection empêche d'interpréter correctement les données sur les FC. Il est prévu de publier ces résultats après inclusion d'un groupe comparateur externe mais il serait aussi intéressant de comparer au sein de cette cohorte les femmes vaccinées au 1<sup>er</sup> trimestre à celles vaccinées au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre pour certains critères (prématurité, mort *in utero*, etc.).

## Révision de la rubrique 4.6 des RCP des Anti-Inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

|                             |                                                                                    |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Numéro/type/nom du dossier  | Révision de la rubrique 4.6 des RCP des Anti-Inflammatoires non stéroïdiens (AINS) |
| Laboratoire(s)              | Plus de 10 laboartoirs                                                             |
| Direction produit concernée | DMM2                                                                               |
| Experts                     |                                                                                    |

### Contexte

A la suite de la réunion du 4 février 2023, un groupe de travail (GT) composé de six membres du CSP-RGA a été mis en place afin de retravailler le format de la section 4.6 du RCP et de la notice patient des AINS. De ce fait, un nouveau libellé faisant suite aux travaux du GT et des discussions internes à l'ANSM a été présenté au comité pour discussion. Les principales modifications étaient des reformulations de phrases, l'ajout d'encadrés (RCP : section 4.4, au début de la section 4.6 ; Notice : mise en garde au début de la notice et dans la section « quelles sont les informations à connaître avant de prendre le médicament ») ; l'apparition de l'information sur la contre-indication en début de paragraphe ; précision que seuls certains AINS induiraient des malformations cardiaques et de la paroi abdominale ;

présentation des infos sur les périodes de la grossesse concernées pour que la lecture soit plus claire et fluide).

### Conclusions du CSP

Les membres ont proposé de préciser les AINS induisant des malformations au lieu de seulement indiquer « certains AINS ». Il a été rappelé que l'objectif du GT était de clarifier le libellé pour que l'information soit mieux comprise et non d'en modifier le fond. La précision selon le type d'AINS concernés ne sera pas possible dans la procédure actuelle. En outre, il a été rappelé que ce libellé ne concernait pas les spécialités à base d'acide acétylsalicylique. En effet, il a été décidé au niveau européen que le libellé de ces spécialités devait faire l'objet d'une réévaluation complète avec une révision des niveaux de recommandation selon les dosages.

Concernant l'encadré 4.4 proposé, la majorité des membres estime trop inquiétant/alarmant de mettre comme titre de paragraphe « risque de mort fœtale » et s'interrogent sur l'interprétation faite par les patientes par ex. en cas de prise accidentelle. La mort fœtale est une conséquence de la toxicité cardiopulmonaire et de la survenue d'oligoamnios. Ils ont proposé le titre de paragraphe suivant « effets fœtotoxiques pouvant mener à une mort fœtale » et ensuite de décrire la succession des effets fœtotoxiques pouvant mener à la mort in utero. Ainsi, l'information sur ce risque serait maintenue et accompagnée d'une information complète sur les événements conduisant à cette issue. La majorité des membres est d'accord avec le nouveau libellé. Un membre s'est prononcé contre, souhaitant garder le titre du paragraphe « risque de mort fœtale ».

Certains membres s'interrogent sur la possibilité de renforcer le niveau de recommandation dans l'utilisation des AINS chez la femme enceinte avant 24 semaines d'aménorrhées compte-tenu du risque de fausse couche et de malformations. L'ANSM rappelle que cela doit faire l'objet d'une évaluation dédiée et ne peut être décidé ici.

Les membres sont d'accord à l'unanimité pour une nouvelle action de sensibilisation sur les risques liés à la prise d'AINS au cours de la grossesse.



## Azithromycine : Demande de modification de l'information de la rubrique 4.6

|                             |                                                                             |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Numéro/type/nom du dossier  | Azithromycine : Demande de modification de l'information de la rubrique 4.6 |
| Laboratoire(s)              | Pfizer                                                                      |
| Direction produit concernée | DMM2                                                                        |
| Experts                     |                                                                             |

### Présentation du dossier

#### Contexte

Ce dossier est présenté dans le contexte d'une demande de modification au niveau national de la rubrique 4.6 et notice du ZITHROMAX (azithromycine / Laboratoire Pfizer).

Les indications de la spécialité sont :

- angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines dont la posologie ne doit pas dépasser 500 mg/ jour sur 3 jours.
- Urétrites et cervicites non gonococciques dues à *Chlamydiae trachomatis* avec une prise unique de 1g.

| RCP actuel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | RCP proposé par le laboratoire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Grossesse</u><br><br><u>1er trimestre :</u><br>Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine au cours du premier trimestre de la grossesse. En effet, bien que les données animales chez le rongeur ne mettent en évidence d'effet malformatif, les données cliniques sont insuffisantes.<br><br><u>A partir du second trimestre :</u><br>En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'azithromycine peut être envisagée à partir du second trimestre de la grossesse si besoin. En effet, bien qu'elles soient limitées, les données cliniques sont rassurantes en cas d'utilisation au-delà du premier trimestre. | <u>Grossesse</u><br>Les données animales chez le rongeur ne mettent pas en évidence d'effet malformatif.<br>Il existe un nombre important de données provenant d'études observationnelles réalisées dans plusieurs pays sur l'exposition à l'azithromycine pendant la grossesse, comparé à l'absence d'utilisation d'antibiotiques ou l'utilisation d'un autre antibiotique pendant la même période. Bien que la plupart des études ne suggèrent pas de lien avec des effets indésirables fœtaux tels que des malformations congénitales majeures ou des malformations cardiovasculaires, il existe des preuves épidémiologiques limitées d'un risque accru de fausse couche après une exposition à l'azithromycine en début de grossesse. Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine au cours du premier trimestre de la grossesse.<br>L'azithromycine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si cela est cliniquement nécessaire et si le bénéfice attendu du traitement demeure supérieur à la faible augmentation des potentiels risques. |

Afin de justifier sa demande, le laboratoire s'appuie notamment sur différents articles de la littérature tels que Cooper et al. 2009, Muanda et al. 2017, Damkier et al. 2019, (étude mis à jour en 2021 : Andersson et al. 2021), Leke et al. 2021.

A l'issue d'un premier tour de discussions, il a été demandé au laboratoire de discuter également de l'étude Unger et al. 2015 et enfin de la méta-analyse de Keskin-Arslan et al. 2023 (méta-analyse MCM avec Sarkar, Bar Oz, Cooper, Muanda, Damkier)



MetaPreg a également réalisé une méta-analyse (MCM : Baz OZ, Cooper, Muanda, Damkier, Leke)

Le laboratoire estime que l'ensemble des données disponibles suggère que les preuves sont insuffisantes pour conclure à un risque accru de malformations lors de l'utilisation de l'azithromycine en début de grossesse.

### Risque malformatif

Keskin-Arslan et al 2023, Damkier et al 2019 et les résultats de la méta-analyse de metaPreg montre un risque statistiquement significatif augmenté de malformations congénitales majeures (MCM) dans le groupe exposé à l'azithromycine comparé au groupe non exposé. Ce risque persiste lorsque l'azithromycine est comparée à d'autres antibiotiques dans l'analyse de sensibilité (OR : 1.22, IC [1.07 ; 1.27]) pour tenter d'ajuster pour le biais d'indication.

Cependant, les auteurs rapportent dans la publication Kesin-Arslan, que ces résultats sont obtenus en regroupant surtout des données brutes (donc non ajustées) c'est-à-dire que des facteurs de confusion maternels résiduels peuvent donc persister et biaiser les résultats.

Des résultats similaires sont retrouvés avec metaPreg et parmi les investigations possibles de l'outil, on identifie ce risque de MCM quel que soit le sous-groupe : non exposé (non malade/non précisé) ou malade et exposé à un autre traitement.

Pour ces analyses, deux études portent ses résultats MCM :

- Damkier et al. 2019 : précise dans la discussion de son étude [Traduction] : *“Les données relatives à l'azithromycine pour 5037 grossesses exposées, qui représentent plus du double des données de sécurité précédemment rapportées, confirment les résultats antérieurs selon lesquels ce médicament est sûr ou ne confère qu'un risque minimal au cours de la grossesse du premier trimestre. Bien que nous ayons constaté un léger excès de risque de malformations cardiaques en comparant les témoins exposés aux témoins non exposés, ce signal n'était pas présent dans notre analyse primaire par rapport à un groupe de comparaison actif. Cela suggère que le signal apparent détecté lors de la comparaison avec la cohorte non exposée est dû à des facteurs de confusion.”*
- Muanda et al. 2017, étude discutée lors du GT RGA 2017 qui concluait : *« Dans l'étude cas-témoins, le non-appariement sur l'âge de la mère (facteur de risque important de FCS) est un biais majeur. L'utilisation de données issues de bases de données administratives présentent certaines limites : manque de facteurs d'ajustement importants (tabac, alcool), non prise en compte de la sévérité de la pathologie, approximation de la consommation et de la date de prise des médicaments par des données de prescription. De plus au vu de la multiplicité des tests statistiques réalisés ainsi que l'absence d'ajustement de Bonferroni pour l'étude sur les MCM, une différence significative liée au hasard est attendue pour un certain nombre de comparaisons. Au vu des limites précitées, les membres du GT considèrent que les résultats issus de ces 2 études ne sont pas suffisamment robustes pour conclure quant au risque de malformations ou de fausses-couches suite à la prise d'antibiotiques au cours du premier trimestre de grossesse. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces résultats. »*

Enfin, on note que Keskin-Arslan et al 2023 recommande de réaliser d'autres études en prenant en compte l'inclusion d'un groupe témoin apparié sur la maladie et une classification précise des malformations et ils recommandent que des échographies de niveau II soient proposées après l'utilisation d'azithromycine pendant le premier trimestre.

### Avortement spontané/fausse couche

L'étude de Muanda et al. 2017 montre une augmentation statistiquement significative du risque de fausse couches spontanées dans le groupe exposé à l'azithromycine comparé au groupe non exposé. Cependant, l'évaluation du groupe de travail RGA (GT19201704) du 02/10/2017 a conclu que cette étude contenait un nombre trop important de limites. L'étude Unger et al., 2015 ne montre pas de risque augmenté de fausses couches (OR 0.24 IC 0.03 to 2.23).

Keskin *et al.* et al 2023 ainsi que MetaPreg, ne mettent pas en évidence d'augmentation statistiquement significative du risque de fausses couches dans le groupe exposé à l'azithromycine (respectivement OR : 1.33 ; IC [0.68; 2.56] ; 2 études et OR : 1.04 ; IC [0.51; 2.11] ; N= 2 584 ; 6 études). Cependant, on observe une hétérogénéité dans les résultats ne permettant pas de conclure (respectivement 48% et 56%).

Dans son analyse, Keskin *et al.*, précise que des études complémentaires sur ce critère sont nécessaires.

### Niveau de recommandation

Le laboratoire renforce le niveau de recommandation concernant l'utilisation au cours du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre sans fournir de nouvelles données pour le justifier.

### Conclusions du CSP

L'ANSM a informé les membres qu'une évaluation européenne allait débuter cet été avec l'ensemble des données de sécurité fournies par les titulaires des AMM des spécialités à base d'azithromycine. Cette méta-analyse de Keskin-Arslan et al. 2023, sera notamment discuté.

Les membres ont acté que le libellé proposé par le laboratoire n'est pas acceptable. En effet, les données issues des études ont de nombreux biais notamment concernant les facteurs confondants maternels non pris en compte ou une faible robustesse telle que l'étude de Muanda qui a déjà fait l'objet d'une discussion en 2017 en Groupe de travail.

A l'unanimité des votants sauf une voix, le plan d'action suivant a été validé :

- Avis défavorable sur la demande de modification du ZITHROMAX,
- Partage auprès du rapporteur européen du PSUSA azithromycine de nos interrogations à la suite de cette DMI nationale
- Consolidation du dossier avec les données du PSUR et les données EFEMERIS. Un nouveau passage en CSP RGA sera planifié à la rentrée. Ainsi, un avis sera rendu par les membres du CSP RGA en vue des discussions prochaines européennes.

La voix minoritaire a exprimé par écrit le refus d'attendre l'échéance européenne pour modifier le RCP.