

Compte-rendu

Direction : Surveillance

Pôle : Cellule Reproduction, Grossesse et Allaitement

Personnes en charge : Dominique Masset

Comité scientifique permanent Reproduction, Grossesse et Allaitement : Formation Restreinte « Analyses pharmacoépidémiologiques » Séance du 27/03/2025

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Gestion des liens d'intérêt	Pour information
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Point méthodologie : inclusion des études adelphie dans metaPreg	Pour discussion
2.2	Exposition prénatale aux azolés et issues défavorables de grossesse	Pour discussion
3.	Points divers	Pour information

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio	Absent/excusé
BERARD Anick	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KHOURI Charles	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MORIN Paulette	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OLLIER Édouard	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PANCHAUD-MONNAT Alice	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AUTRES PARTICIPANTS				
COTTIN Judith	Membre du comité RGA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PICOT Cyndie	Expert ponctuel	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CUCHERAT Michel	Expert ponctuel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
NOURREDINE Mikail	Intervenant extérieur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
LAFORREST-BRUNEAUX Agnès	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cellule Reproduction, Grossesse et Allaitement				
MASSET Dominique	Coordonnateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KARAM Fatiha	modérateur Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QUINCHARD Bianca	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Référent grossesse	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GIS EPIPHARE				
MIRANDA Sara	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<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, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour en ce qui concerne les membres présents. M. Cucherat qui a été convié en tant qu'auditionné, a un lien de type 2 concernant le dossier sur les azolés (inférieur ou égal à 2 ans pour les laboratoires JANSSEN-CILAG et Pfizer). De ce fait, le modérateur invite le membre à quitter la séance au moment de l'examen du dossier en cause. Cependant, M. Cucherat n'a pas pu se connecter pour assister à la réunion.

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

Liens identifiés

Dossier	Nom Prénom	Type de lien (cf. diagramme d'aide à l'analyse)	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
Azolés	Cucherat Michel	Lien avec les laboratoires JANSSEN – CILAG et PFIZER	Type 2	Inférieur ou égal à 2 ans	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input checked="" type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Dossiers

Point méthodologie : inclusion des études adelphie (« *sibling* ») dans la base metaPreg

Présentation du dossier

Contexte

Dans l'algorithme actuel de la base metaPreg, si une étude a plusieurs groupes contrôles, la sélection du groupe dans l'analyse principale de la méta-analyse se fait dans l'ordre suivant : 1) Population malade non traitée ; 2) Population générale ; 3) Population non malade ; 4) Population malade traitée avec d'autres traitements. La question se pose pour les publications où le groupe de comparaison est constitué de la fratrie (études adelphie ou « *sibling* »). La place de ces études dans l'algorithme de metaPreg a été discuté au sein du comité.

- Présentation de l'équipe metaPreg sur les études adelphie (« *sibling* »)

Les études adelphie présentent certes des avantages (p.ex. ajustement sur les facteurs de confusion mesurés ou non mesurés partagés par la fratrie), mais aussi des inconvénients (biais de sélection, biais de mesure de l'exposition, et notamment la perte de puissance liée à la diminution des effectifs, etc.). Un travail de recherche a donc été réalisé dans metaPreg pour déterminer si les résultats des études adelphie diffèrent des études « non adelphie » et, le cas échéant, comment ils varient. Brièvement, dans la 1^{ère} phase de ce travail, pour chaque substance et critère d'évaluation, des odds ratio (OR) poolés ont été calculés pour les études adelphie et pour les études « non adelphie » selon chaque groupe contrôle (malades non traités, population générale, population traitée par d'autres traitements). Puis un calcul de ratio d'OR ($ROR = OR \text{ adelphie} / OR \text{ « non adelphie »}$) a été fait. Dans la seconde phase, une méta-analyse des ROR a été réalisée pour chaque critère et groupe contrôle. Il en ressort que pour certains critères d'évaluation (p.ex. troubles du neurodéveloppement, asthme), les estimés des études adelphie semblent plus faibles que ceux des études « non adelphie » mais ils sont similaires pour d'autres outcomes (p.ex. malformations congénitales). Ces résultats sont préliminaires et à prendre avec précaution, des limites étant à considérer (p.ex. nombre faible d'études, forte hétérogénéité, véritable effet pas connu).

Conclusions du CSP

Dans les publications, le groupe de comparaison incluant la fratrie est rarement utilisé dans l'analyse principale, il l'est plutôt dans les analyses de sensibilité.

Il n'est pas surprenant que les estimés des études adelphie diffèrent des études classiques (« non adelphie ») puisqu'elles permettent dans une certaine mesure d'ajuster sur des facteurs de confusion mesurés et non mesurés partagés par la fratrie, sachant aussi que dans les études sur la grossesse, il y a souvent un bassin génétique qui peut impacter des issues investiguées chez l'enfant.

Il est intéressant de considérer ce type d'études dans une démarche de triangulation des évidences. Elles reposent sur des hypothèses différentes et complémentaires des études classiques (« non adelphie ») et si elles sont concordantes, cela permet de renforcer la robustesse des résultats.

Les études avec différents « design » (types) et groupes comparateurs ont des questions de recherche différentes. Le fait de les mélanger dans une méta-analyse serait problématique théoriquement vu que seraient alors mélangées des réponses à des questions différentes. Cependant, ce point peut être nuancé si c'est un comparateur issu de la population générale et que des méthodes (p.ex. pondération de probabilité inverse) suffisamment robustes sont

utilisées pour équilibrer les groupes en termes de comorbidités et autres variables de confusion. Ils seraient alors assez semblables pour être combinés dans une méta-analyse.

Au vu des éléments discutés, les membres ont conclu qu'il serait préférable d'inclure les études adelphe dans les analyses de sensibilité ou de sous-groupes dans metaPreg.

Mais si une publication n'inclut qu'un groupe de comparaison composé de la fratrie, elle pourra être intégrée dans l'analyse principale (dernière position dans l'algorithme actuel de metaPreg).

Question posée :

Peut-on inclure les études adelphe (« *siblings* ») dans la base metaPreg ?

Votes	
Explication des votes	
Avis majoritaires	5
Avis minoritaires	0
Conclusions	
	Les études adelphe peuvent être incluses dans metaPreg, dans les analyses en sous-groupe et dans les analyses de sensibilité. Elles ne seront intégrées dans l'analyse principale que si elles n'incluent que la fratrie comme groupe comparateur (dernière position dans l'algorithme).

Risques associés à l'exposition prénatale aux azolés et issues défavorables de grossesse

Présentation du dossier

Contexte

Les résultats des méta-analyses (MA) de metaPreg montrant une association entre le risque de fausse couche spontanée (FCS) et l'exposition *in utero* à des azolés administrés par voie systémique ont été présentés au comité afin de discuter de leur robustesse et de leur validité, compte-tenu des différentes limites identifiées.

- Présentation des résultats des méta-analyses (voie systémique)

Comparativement à la population générale, les MA montrent un sur-risque de FCS associé à une exposition *in utero* :

- Au fluconazole (toutes doses confondues) : OR = 1.72; IC à 95% [1.11; 2.68] (3 études ; 6133 exposés ; $I^2 = 79\%$). Ce résultat est concordant avec l'information qui figure dans le RCP des spécialités à base de fluconazole.

- A l'itraconazole : OR = 2.11 ; IC à 95% [1.16 ; 3.82] (3 études ; 536 exposés ; $I^2 = 39\%$). Les OR sont proches de ceux calculés pour le fluconazole et 2 des 3 études retrouvent une association significative d'ampleur comparable. Cependant, les études ont au moins deux domaines de biais critique. Certaines variables potentiellement confondantes n'ont pas été prises en compte dans les études ayant retrouvé une augmentation statistiquement significative (p.ex. antécédents de fausse couche, comorbidités, indice de masse corporelle).

- A la classe des antifongiques azolés : OR = 2.01 ; IC à 95% [1.34 ; 3.00] (5 études ; 6538 exposés ; $I^2 = 88\%$). L'hétérogénéité est élevée. Cette MA n'a inclus que des études ayant évalué le fluconazole et l'itraconazole. Les données sur les autres molécules telles que le voriconazole, le posaconazole, l'isavuconazole, le kétoconazole ne sont pas disponibles.

Conclusions du CSP

Les membres ont discuté des enjeux méthodologiques entourant l'évaluation du risque de fausse couche spontanée dans les études pharmaco-épidémiologiques (truncation à gauche, identification de cette issue de grossesse dans les bases de données administratives, etc.). Cependant, bien que la taille d'échantillon soit beaucoup plus petite, la taille de l'effet retrouvée avec l'itraconazole (n = 536 exposés) est similaire à celle du fluconazole (n = 6133 exposés) et dont le risque est déjà indiqué dans le RCP. De plus, s'agissant des données non cliniques, il y a une certaine homogénéité quant à l'embryotoxicité induite par ces azolés (fluconazole, itraconazole, posaconazole, etc). Il semble y avoir un effet classe avec certainement un effet dose (déjà suggéré pour le fluconazole et le risque de malformation). Les indications et conditions de prescription peuvent varier d'un pays à l'autre. En France, l'itraconazole est très peu utilisé (environ 10 grossesses par an selon le SNDS) et il requiert une prescription initiale hospitalière. Le RCP précise bien qu'il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse pour des pathologies ne mettant pas en jeu le pronostic vital (rubrique 4.3 du RCP Sporanox 100mg, gélule) et que les femmes en âge de procréer et traitées par ce médicament doivent utiliser un moyen de contraception efficace jusqu'au début des règles suivant l'arrêt du traitement. L'ajout de la mention d'un sur-risque de fausse couche pour cet azolé ne modifierait pas le niveau de recommandation ni les réserves déjà émises quant à son utilisation chez la femme enceinte. Ce constat s'appliquerait aussi pour les autres antifongiques azolés (voriconazole, posaconazole, isavuconazole, kétoconazole).

Question posée : Le résultat de la méta-analyse est-il suffisamment probant pour retenir une association entre l'exposition *in utero* à l'itraconazole (voie systémique) et le risque de fausse couche spontanée ?

Votes	
Explication des votes	
Avis majoritaires	5
Avis minoritaires	0
Conclusions	
	Au stade actuel des connaissances, le résultat de la méta-analyse est jugé suffisamment probant pour retenir une association entre l'exposition <i>in utero</i> à l'itraconazole et le risque de fausse couche spontanée.

Question posée : Le résultat de la méta-analyse est-il suffisamment probant pour retenir une association entre l'exposition *in utero* à la classe des antifongiques azolés (voie systémique) et le risque de fausse couche spontanée ?

Votes	
Explication des votes	
Avis majoritaires	5
Avis minoritaires	0
Conclusions	
	Au stade actuel des connaissances, le résultat de la méta-analyse est jugé suffisamment probant pour retenir une association entre l'exposition <i>in utero</i> à la classe des antifongiques azolés et le risque de fausse couche spontanée.