

Compte-rendu

Direction : Surveillance

Pôle : Cellule Reproduction, Grossesse et Allaitement

Personnes en charge : D. Masset

Comité scientifique permanent

Reproduction, Grossesse et Allaitement :

Formation Restreinte « Analyses pharmaco-épidémiologiques »

Séance du 03/06/2025

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	Exposition prénatale aux benzodiazépines et issues de grossesse	Pour discussion
2.2	Exposition prénatale aux IEC / ARA II et malformations congénitales	Pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio	Absent/excusé
BERARD Anick	Membre	☐	☒	☐
KHOURI Charles	Membre	☐	☐	☒
LAGARCE Laurence	Membre	☒	☐	☐
MORIN Paulette	Membre	☐	☒	☐
OLLIER Édouard	Membre	☐	☐	☒
PANCHAUD-MONNAT Alice	Membre	☐	☒	☐
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre	☒	☐	☐
AUTRES PARTICIPANTS				
COTTIN Judith	Membre d'un comité RGA	☐	☐	☒
PICOT Cyndie	Expert ponctuel	☐	☒	☐
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
LAFOREST-BRUNEAUX Agnès	Directrice adjointe	☒	☐	☐
Cellule Reproduction, Grossesse et Allaitement				
MASSET Dominique	Coordonnateur	☒	☐	☐
KARAM Fatiha	Évaluatrice	☒	☐	☐
BERBAIN Thomas	Évaluateur	☒	☐	☐
VIAL Thierry	Référent grossesse	☒	☐	☐
VITTAZ Emilie	Évaluatrice	☒	☐	☐
		☐	☐	☐

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, signale les situations de conflits d'intérêts suivantes concernant les dossiers « Exposition prénatale aux benzodiazépines et issues de grossesse » et « Exposition prénatale aux IEC / ARA II et malformations congénitales »

Judith Cottin : Niveau 2 "Proches parents ayant des activités ou des intérêts financiers dans toute structure dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration" SANOFI.

et invite le membre à quitter la séance au moment de l'examen des dossiers en cause.

Judith Cottin quitte la séance au moment de l'examen des dossiers « Exposition prénatale aux benzodiazépines et issues de grossesse » et Exposition prénatale aux IEC / ARA II et malformations congénitales ».

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
Exposition prénatale aux benzodiazépines et issues de grossesse	Cottin Judith	"Proches parents ayant des activités ou des intérêts financiers dans toute structure dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'organisme/des organismes ou de l'instance/des instances collégiale(s), objet(s) de la déclaration"	2	En cours	Sorti ☐
					Absent ☒
					Présent ☐
Exposition prénatale aux IEC / ARA II et malformations congénitales					Sorti ☐
					Absent ☒
					Présent ☐

Dossiers

Nom du dossier	
Numéro/type/nom du dossier	Exposition prénatale aux benzodiazépines et issues de grossesse
Laboratoire(s)	70 laboratoires
Direction produit concernée	DMM2
Expert(s)	Non applicable

Présentation du dossier

Les résultats des méta-analyses (MA) de metaPreg montrant une association entre certaines issues défavorables de grossesse et l'exposition *in utero* aux benzodiazépines (BZD) 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 MA (*le groupe de comparaison est toujours la population non exposée*) :

- Malformations congénitales globales (MCM)

La MA rapporte une association entre la survenue de malformations congénitales globales et l'exposition *in utero* à la classe des BZD (OR = 1.12 ; IC à 95% [1.04 ; 1.21] ; 91 280 exposés ; 14 études ; $I^2 = 45\%$). Le biais de publication ne semble pas affecter l'association. Le résultat de l'analyse principale est retrouvé dans plusieurs analyses de sensibilité (p.ex. *versus* malades non exposés, si absence de co-traitements psychiatriques). La taille de l'effet à la limite de la significativité et la qualité des études sont des limites à considérer. La MA sur le chlordiazépoxyde suggère aussi qu'il est associé à la survenue de MCM chez les enfants exposés *in utero* (OR = 1.47 ; IC à 95% [1.14 ; 1.89] ; 476 exposés ; 4 études ; $I^2 = 0\%$).

- Malformations cardiaques

La MA montre une association entre la survenue de malformations cardiaques et l'exposition *in utero* à la classe des BZD (OR = 1.15 ; IC à 95% [1.03 ; 1.28] ; 90 894 exposés ; 11 études ; $I^2 = 47\%$). Le biais de publication ne semble pas affecter ce résultat. L'association est retrouvée dans certaines analyses de sensibilité (par ex. uniquement études ajustées, absence de co-exposition à d'autres médicaments psychiatriques). Une augmentation d'ampleur similaire mais non significative est aussi retrouvée lorsque l'analyse est restreinte au groupe de comparaison de malades non traités (OR = 1.10 ; IC à 95% [0.99 ; 1.22] ; 3 études ; 86 816 exposés ; $I^2 = 70\%$). La taille de l'effet à la limite de la significativité, la qualité des études ainsi qu'un biais de détection potentiel sont des limites à considérer. Cette association est aussi retrouvée pour le diazépam (OR = 1.15 ; IC à 95% [1.03 ; 1.29] ; 20 029 exposés ; 7 études ; $I^2 = 6\%$).

- Fausse couche spontanée (FCS)

La MA retrouve une augmentation statistiquement significative du risque de FCS chez les femmes enceintes exposées à la classe des benzodiazépines (OR = 1.80 ; IC à 95% [1.54 ; 2.11] ; 4269 exposés ; 8 études ; $I^2 = 63\%$). L'hétérogénéité élevée est due à l'inclusion de différents types d'études (cohortes et cas-témoins nichés dans une cohorte). Le biais de publication ne semble pas affecter le résultat principal. Un effet-dose est rapportée dans certaines études. L'association est retrouvée dans les analyses de sensibilité (par ex. *versus* malades non exposés, etc.). Cependant, un biais d'indication et la co-exposition à d'autres

psychotropes ne peuvent être écartés. Cette association est aussi retrouvée pour certaines molécules : diazépam, lorazépam, alprazolam, clonazépam.

- Prématurité

Selon la MA, l'exposition *in utero* à la classe des BZD est associée à la survenue de prématurité (OR = 1.51 ; IC à 95% [1.29 ; 1.77] ; 13 études ; 66 644 exposés ; $I^2 = 74\%$). Le biais de publication ne semble pas affecter le résultat et l'association est retrouvée dans les analyses de sensibilité. Cependant, elle n'est pas retrouvée lorsque le groupe de comparaison a inclus la fratrie (une seule étude concernée). Ceci suggère le rôle de facteurs non mesurés (génétiques, etc.) potentiellement confondants pouvant aussi expliquer le résultat principal de la MA. Un biais d'indication ne peut être exclu et la quasi-totalité des sujets inclus ont aussi été exposés à d'autres traitements psychotropes.

- Petit poids pour l'âge gestationnel (PAG)

La MA montre une augmentation de la survenue de PAG associée à une exposition *in utero* à la classe des BZD (OR = 1.20 ; IC à 95% [1.05 ; 1.38] ; 7 études ; 64 678 exposés ; $I^2 = 61\%$). L'hétérogénéité élevée semble être surtout liée à l'inclusion d'études non ajustées. Le biais de publication ne peut être évalué. Le résultat est retrouvé dans plusieurs analyses de sensibilité ainsi que dans l'analyse ayant considéré la fratrie comme groupe de comparaison (OR = 1.15 ; IC à 95% [1.07 ; 1.23]). Cependant, la taille de l'effet et qui est à la limite de la significativité sont des limites à considérer. Et six des sept études ont un domaine de biais de confusion sérieux ou critique.

Conclusions du CSP

Question posée : Les résultats des méta-analyses sont-ils suffisamment probants pour retenir une association entre l'exposition *in utero* aux benzodiazépines (classe, chlordiazépoxide et diazépam) et le risque de malformations congénitales (globales ou cardiaques) ?

Les membres n'ont pas retenu les associations entre la survenue de malformations (globales ou cardiaques) et l'exposition au cours de la grossesse à la classe des BZD, au chlordiazépoxide ou au diazépam. En effet, il est préférable d'étudier le risque de malformations molécule par molécule et par type de malformations plutôt que dans leur globalité. De plus, il est difficile de savoir si l'exposition aux BZD est chronique ou ponctuelle et l'impact de la maladie sur la survenue des malformations n'est pas connu. La taille de l'effet est aussi une limite à prendre en compte vu qu'il s'agit d'un contexte observationnel et qu'il est impossible d'ajuster sur tous les facteurs de confusion possibles. Il n'y a pas de MA qui distingue les BZD selon les demi-vies ("*Short-acting*" vs "*long-acting*" BZD). Enfin, le chlordiazepoxide est présent dans des spécialités en association avec d'autre(s) molécule(s) (bromure de clidinium , amitryptiline) notamment en France et en Suisse. Il est possible ce que ne soit pas le cas dans pays d'où proviennent les études incluses dans la MA (Corée du Sud, Hongrie, Etats-Unis et Suède) mais ce n'est pas clairement précisé dans les publications. L'association constatée pour le chlordiazepoxide pourrait donc être due aux autres molécules.

Au stade actuel des connaissances, les résultats des méta-analyses ne sont pas jugés suffisamment probants pour retenir une association entre l'exposition *in utero* aux benzodiazépines (classe, chlordiazepoxide et diazepam) et le risque de malformations congénitales (globales ou cardiaques).

Question posée : Les résultats des méta-analyses sont-ils suffisamment probants pour retenir une association entre l'exposition *in utero* aux benzodiazépines et le risque de fausse couche spontanée (FCS) ?

Bien que la MA montre une association entre la survenue de fausse couche spontanée (FCS) pour la classe et certaines molécules individuelles, certains membres émettent des réserves dans la mesure où il s'agit d'une issue de grossesse difficile à évaluer (enjeux méthodologiques, etc.) et que l'impact de la maladie serait associé à une taille d'effet similaire à ceux observés avec les BZD.

Les résultats des méta-analyses ne permettant pas aux membres de statuer, ils proposent d'attendre les conclusions de l'étude européenne DARWIN sur le sujet (disponibles en septembre 2025) pour se prononcer sur ces données.

Question posée : Les résultats de la méta-analyse sont-ils suffisamment probants pour retenir une association entre l'exposition *in utero* aux benzodiazépines et le risque de prématurité ?

Les membres se sont questionnés sur la meilleure période d'exposition pour évaluer la prématurité. Il est préférable que ce soit aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres en excluant une exposition au-delà de 37 semaines d'aménorrhées (la femme n'étant plus à risque d'avoir un bébé prématuré). Mais ceci n'était toujours pas clairement précisé dans les études incluses. Bien que la taille de l'effet ne soit pas très grande (augmentation de 50% du risque de prématurité), le taux de base de prématurité est tout de même important (entre 6 et 9 % selon les pays européens), ce qui peut avoir un impact non négligeable en matière de santé publique. Cependant, l'association n'est pas retrouvée lorsque le groupe de comparaison est composé de la fratrie, laissant supposer le rôle d'autres facteurs (génétiques, environnementaux) dans le résultat observé.

Au stade actuel des connaissances, les résultats de la méta-analyse ne sont pas jugés suffisamment probants pour retenir une association entre l'exposition *in utero* aux benzodiazépines et le risque de prématurité.

Question posée : Les résultats de la méta-analyse sont-ils suffisamment probants pour retenir une association entre l'exposition *in utero* aux benzodiazépines et le risque de naître petit pour l'âge gestationnel (PAG) ?

Le résultat de la MA est aussi retrouvé comparativement à la fratrie mais la taille de l'effet est faible et la prévalence du PAG n'est que de 1 à 2% dans la population générale. De plus, la plausibilité biologique n'est pas connue, et l'impact de la maladie et de sa sévérité est aussi à considérer.

Au stade actuel des connaissances, les résultats de la méta-analyse ne sont pas jugés suffisamment probants pour retenir une association entre l'exposition *in utero* aux benzodiazépines et le risque de PAG pour deux des membres présents. Le 3^{ème} s'est abstenu.

Nom du dossier

Numéro/type/nom du dossier	Exposition prénatale aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) / antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine (ARA II) et malformations congénitales.
Laboratoire(s)	50 laboratoires
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	Non applicable

Présentation du dossier

Le libellé actuel des Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) / antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine (ARA II) indique que « *les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue* ». Les résultats des méta-analyses (MA) de metaPreg montrent une association entre le risque de malformations congénitales majeures et cardiaques et l'exposition *in utero* aux IEC/ARAII. Ils ont été présentés au comité afin de discuter de leur robustesse et de leur validité, compte-tenu des différentes limites identifiées. Si les résultats étaient retenus comme suffisamment robustes, des investigations complémentaires seraient menées pour les confirmer et une modification du RCP pourrait alors être envisagée.

- Présentation des résultats des MA (*le groupe de comparaison est toujours la population non exposée*) :
 - Malformations congénitales globales (MCM) et malformations cardiaques

Les MA rapportent une association entre l'exposition *in utero* à la classe des IEC/ARA II et la survenue de malformations congénitales globales et de malformations cardiaques (OR pour les MCM = 1.68 ; IC à 95% [1.21 ; 2.34] ; 4618 exposés ; 13 études incluses ; $I^2 = 71\%$; OR pour les malformations cardiaques = 2.17 ; IC à 95% [1.27 ; 3.72] ; 4017 exposés ; 9 études incluses ; $I^2 = 80\%$).

Un biais de publication est identifié dans les deux MA et après ajustement de la méthode « *Trim and fill* », l'association disparaît à chaque fois (OR pour les MCM = 0.99 ; IC à 95% [0.71 ; 1.38] ; 20 études ; p-value = 0.94 / OR pour les malformations cardiaques = 2.17 ; IC à 95% [1.27 ; 3.72] ; 4017 exposés ; 9 études incluses ; $I^2 = 80\%$).

Le résultat des analyses principales de ces MA n'est pas retrouvé dans les analyses de sensibilité (par ex. versus malades non exposés ; restriction à l'indication hypertension chronique). De plus, l'étude pouvant être considérée comme la plus pertinente (effectif important, comparaison à des malades non traitées, ajustement sur le score de propension, un seul domaine de biais critique) ne retrouve pas d'association aussi bien pour les MCM que pour les malformations cardiaques.

Conclusions du CSP

Question posée : Les résultats des méta-analyses sont-ils suffisamment probants pour retenir une association entre l'exposition *in utero* aux IEC/ARAII et le risque de malformations congénitales (globales ou cardiaques) ?

La prise en compte du diabète chronique dans les études est un élément important puisque ce facteur potentiellement confondant pourrait expliquer les associations observées. Or, dans certaines des publications incluses, il n'y a pas eu d'ajustement ou alors un ajustement non optimal pour cette variable. De plus, l'analyse de sensibilité selon le groupe de comparaison montre une augmentation du risque de MCM comparativement à la population générale non exposée (OR = 2.19 ; IC à 95% [1.70 ; 2.83] ; 26,42 exposés ; 10 études ; $I^2 = 0\%$) mais l'association disparaît quand on compare aux malades non exposés (OR = 1.01 ; IC à 95% [0.74 ; 1.38] ; 3369 exposés ; 3 études ; $I^2 = 60\%$).

Au stade actuel des connaissances, les résultats des méta-analyses ne sont pas jugés suffisamment probants pour retenir une association entre l'exposition *in utero* aux IEC/ARAII et le risque de malformations (globales ou cardiaques).