

# 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 pharmaco-épidémiologiques »

Séance du 23/02/2026

## 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	Intérêt de l'implémentation de la méthode Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman dans l'outil metaPreg	Pour discussion
2.2	Exposition prénatale au paracétamol et issues de grossesse	Pour discussion

## Membres et experts ponctuels

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"/>
COTTIN Judith	Membre d'un 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Participants ANSM

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio	Absent/excusé
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSET Dominique	Coordonnateur, modérateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENSAAD Badis-Lakhdar	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERBAIN Thomas	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KARAM Fatiha	Evaluatrice, modératrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QUINCHARD Bianca	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
STASINSKI Mathilde	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Référent grossesse	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VITTAZ Emilie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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'expert externe uniquement pour le dossier sur l'intérêt d'implémenter la méthode Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman dans l'outil metaPreg, a un lien concernant le dossier sur le paracétamol de type 1 (inférieur ou égal à 2 ans pour le laboratoire Pierre FABRE MEDICAMENT) et de type 2 (inférieur ou égal à 2 ans pour le laboratoire BAYER Healthcare SAS). De ce fait, le modérateur invite le membre à quitter la séance au moment de l'examen du dossier en cause.

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
Paracétamol	Michel CUCHERAT	Liens avec les laboratoires BAYER Healthcare SAS et Pierre FABRE MEDICAMENT	Types 1 et 2	Inférieur ou égal à 2 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

## Dossiers

### Point méthodologie : Intérêt de l'implémentation de la méthode Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman dans l'outil metaPreg

#### Présentation du dossier

La Collaboration Cochrane a récemment recommandé le recours à la méthode Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman (HKSJ) afin de calculer les intervalles de confiance (IC) dans les méta-analyses à effets aléatoires. Jusqu'à présent, l'outil metaPreg utilise la méthode classique de DerSimonian-Laird, où le calcul des IC repose sur la distribution de Wald (Loi normale). L'intérêt d'implémenter la méthode HKSJ dans metaPreg a été discuté au sein du comité.

- Présentation de M. Cucherat

La méthode HKSJ ne remplace pas la méthode DerSimonian-Laird qui reste valable pour l'estimation de l'effet du traitement. Elle améliore le calcul des intervalles de confiance en prenant mieux en compte l'incertitude liée à l'estimation de la variance inter-études ( $\tau^2$ ) et à la petite taille des échantillons. Elle s'appuie sur la distribution  $t$  de Student pour le calcul des IC, qui deviennent plus larges mais plus fiables, ce qui permet un meilleur contrôle du risque alpha. En revanche, la distribution de Wald (Loi Normale) utilisée par la méthode DerSimonian-Laird tend à sous-estimer l'incertitude, en particulier quand il y a peu d'études ou que l'hétérogénéité est importante. Cette sous-estimation conduit à des IC trop étroits et à une augmentation du risque alpha. La méthode HKSJ est plus performante que la méthode classique lorsque le nombre d'études est inférieur à 10, en présence d'une forte hétérogénéité et d'études de taille inégale. Cependant, elle peut être conservatrice quand le nombre d'études est important ou en l'absence d'hétérogénéité.

La décision de la Cochrane de changer de méthode est surtout basée sur la nécessité de minimiser les faux positifs (point central) : l'enjeu est d'éviter de conclure à tort à l'efficacité d'un traitement. En revanche, en pharmacovigilance, le principe de précaution prévaut : on privilégie la détection précoce de signaux même si cela implique un risque plus grand de faux positif ; l'objectif est surtout d'éviter les faux négatifs c'est-à-dire de ne pas manquer de risque potentiel.

Afin de guider le choix entre les deux méthodes, la Cochrane propose l'algorithme suivant :

- Si le nombre d'études est supérieur à 2 et en présence d'hétérogénéité, la méthode HKSJ est privilégiée.
- Si le nombre d'études est supérieur à 2 mais en l'absence d'hétérogénéité, la méthode Wald-type (z-test) est préférable.
- Si le nombre d'études est égal à 2, l'utilisation des deux méthodes est recommandée.

#### Conclusions du CSP

L'intervalle de confiance est un paramètre indispensable dans les estimations statistiques : il doit être pris en compte, mais l'interprétation du résultat pour déterminer si on le retient ou non comme signal potentiel ne doit pas se limiter à ce critère. Il serait difficile d'afficher les résultats des deux approches dans l'outil metaPreg, l'interface de restitution des résultats présentant déjà de nombreuses informations. Dans la majorité des méta-analyses réalisées avec l'outil metaPreg, la méthode de HKSJ s'avère plus pertinente puisqu'on est souvent en présence de plusieurs études et d'une forte hétérogénéité. Cependant, les différences entre les deux méthodes sont souvent minimes. Au final, le nouvel algorithme proposé par la Cochrane sera

implémenté dans l'outil metaPreg, permettant de choisir entre les deux approches selon les situations. Un addendum sera ajouté au master protocole de metaPreg, et le choix de la méthode pourra se baser sur les recommandations de la Cochrane. Ainsi, si plus de deux études sont incluses dans la MA, la méthode HKSJ sera privilégiée en présence d'hétérogénéité ( $I^2 \neq 0$ ), tandis que la méthode Wald-type (z-test) sera préférable en son absence ( $I^2 = 0$ ). Si le nombre d'études est égal à 2, l'utilisation des deux méthodes sera recommandée.

## Exposition prénatale au paracétamol et issues de grossesse

<b>Numéro/type/nom du dossier</b>	Exposition prénatale au paracétamol et issues de grossesse
<b>Laboratoire(s)</b>	58 laboratoires
<b>Direction produit concernée</b>	DMM
<b>Expert(s)</b>	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* paracétamol 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*) :

- Asthme et sibilances

Les MA rapportent une association entre l'exposition *in utero* au paracétamol et le risque d'asthme (OR = 1.34 ; IC à 95% [1.18 ; 1.52] ; 7 études ; 15 601 exposés ;  $I^2 = 59\%$ ) et de sibilances (OR = 1.24 ; IC à 95% [1.09 ; 1.42] ; 6 études ; 8 539 exposés ;  $I^2 = 22\%$ ). Les résultats sont similaires, que l'exposition soit basée sur des questionnaires administrés à la mère ou sur les prescriptions/délivrances. Certaines études ont pris en compte les indications de traitement. Cependant, certaines limites ont été identifiées. Le domaine de biais de mesure de l'issue est jugé critique dans la majorité des études pour l'asthme et dans toutes les études pour les sibilances. Une des publications incluses dans les MA ne met pas en évidence d'effet-dose. Concernant l'asthme, certaines études rapportent une augmentation du risque avec une exposition au paracétamol en dehors de la grossesse (« témoins négatifs ») mais pas dans d'autres. De plus, l'association entre le paracétamol et le risque d'asthme n'est pas retrouvée dans l'analyse incluant la fratrie comme groupe de comparaison. L'information sur la dose et/ou la durée de traitement est souvent absente des études incluses dans les MA. Le biais de publication ne peut être évalué dans les deux MA.

- Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

La méta-analyse rapporte une augmentation statistiquement significative (SS) du risque de TDAH chez les enfants exposés *in utero* au paracétamol, comparativement aux enfants non exposés (population générale) (OR = 1.16 ; IC à 95% [1.07 ; 1.25] ; 6 études ; 321 989 exposés ;  $I^2 = 68\%$ ). Cette association est retrouvée, que l'information sur l'exposition provienne de questionnaires administrés à la mère ou via des prescriptions ou dossiers médicaux. L'une

des études met en évidence une augmentation du risque SS avec une durée d'exposition de plus de 28 jours (aHR = 2.02, 95% CI [1.17 ; 3.25], 469 exposés). Toutefois, le biais de publication est jugé sérieux et l'hétérogénéité est importante. L'augmentation n'est plus SS lorsque le groupe de comparaison est composé de la fratrie (OR = 1.15 ; IC à 95% [0.76; 1.75]), un manque de puissance pourrait être envisagé. Une étude retrouve une association lorsque l'analyse porte sur l'exposition paternelle au paracétamol de plus de 28 jours dans les 6 mois précédant la grossesse (aHR = 2.06 ; IC à 95% [1.36 ; 3.13]).

- Trouble du spectre autistique (TSA)

La méta-analyse rapporte une association entre le risque de TSA et l'exposition *in utero* au paracétamol (OR = 1.07 ; IC à 95% [1.02 ; 1.13] ; 3 études ; 264 219 exposés ;  $I^2 = 42\%$ ). Cette augmentation SS est retrouvée que l'information sur l'exposition provienne de questionnaires administrés à la mère ou via des prescriptions ou dossiers médicaux. En revanche, l'association n'est pas observée dans l'analyse incluant la fratrie comme comparateur (OR = 0.97 ; IC à 95% [0.92; 1.03] ; 11 696 exposés ; 2 études ;  $I^2 = 0\%$ ).

## Conclusions du CSP

**Question posée** : Les résultats des méta-analyses sont-ils suffisamment probants pour retenir une association entre l'exposition *in utero* au paracétamol et le risque d'asthme et de sibilances chez les enfants ?

Les membres n'ont pas retenu l'association entre l'exposition *in utero* au paracétamol et le risque d'asthme et de sibilances chez les enfants. Plusieurs éléments/limites ont été discutés. L'asthme est une maladie multifactorielle et ses différentes causes ne sont pas toujours prises en compte dans les études, en particulier lorsqu'elles reposent sur des bases de données administratives. Le problème principal des études sur le paracétamol concerne le moment de l'exposition qui est souvent peu documenté dans les études. Les études basées sur les données administratives reposent généralement sur les prescriptions/délivrances alors que le paracétamol est aussi disponible en vente libre. Le biais de classification de l'exposition est important. Il existe également des variables potentiellement confondantes pour lesquelles peu ou aucun ajustement n'a été fait, telles que les indications sous-jacentes, l'exposition au tabac paternel ou en postpartum, les expositions environnementales (pesticides, pollution, etc.). De plus, l'association entre le risque d'asthme et le paracétamol n'est pas retrouvée lorsque le groupe de comparaison inclut la fratrie. Une augmentation du risque d'asthme est également observée chez les enfants exposés *in utero* à d'autres traitements (p.ex. anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), antimigraineux, opiacés). Il est aussi à noter l'absence d'effet-dose pour ces deux issues mais cela ne repose que sur une seule étude. Enfin, les données concernant les hypothèses physiopathologiques potentielles sont peu concluantes.

**Question posée** : Peut-on statuer sur le risque de TND associé au paracétamol pendant la grossesse ? »

Compte tenu des limites identifiées dans les études observationnelles (biais de classification de l'exposition et de l'issue, biais de confusion notamment liés à l'indication, taille de l'effet, etc.), il est difficile de conclure à une association entre l'exposition au paracétamol pendant la grossesse et le risque de TND. Un essai clinique randomisé ne peut être envisagé pour évaluer cette association. Une alternative pourrait être la cohorte Marianne, qui recrute des familles à risque d'avoir des enfants autistiques et des familles sans ce risque. Son objectif est de mieux comprendre les causes et les facteurs de risque associés à l'apparition des troubles du neurodéveloppement, y compris l'autisme. Le suivi des femmes enceintes et de leur famille

(bébé, père et fratrie) est mené dans plusieurs régions en France, et de nombreuses informations sont collectées (p.ex. expositions environnementales, médicamenteuses, etc.). Certaines études ont investigué l'effet-dose mais les seuils et méthodologies diffèrent d'une étude à l'autre. Les données actuelles sont peu robustes pour statuer sur un effet dose ou durée du paracétamol.

Les membres concluent que : *Les deux méta-analyses retrouvent une augmentation du risque de TDAH et de TSA associée à l'exposition in utero au paracétamol. Cependant, compte tenu de la taille de l'effet (OR variant de 1.07 à 1.16) et qui est à la limite de la significativité statistique, la présence de biais résiduels liés à la confusion (p.ex. facteurs non mesurés ou insuffisamment pris en compte dans les analyses) ou encore liés à la classification de l'exposition ou de l'issue pourraient expliquer les associations retrouvées. Nous ne pouvons donc pas à ce jour statuer sur le risque de TND associé au paracétamol pendant la grossesse, quelles que soient la dose et la durée d'exposition.*

# ANNEXE

## Exploitation de la base de connaissance metaPreg par l'ANSM

La mission principale de metaPreg est de centraliser et d'analyser les études portant sur la sécurité des médicaments pendant la grossesse. La base de connaissances permet un accès direct en ligne aux résultats des méta-analyses à partir desquels l'ANSM évalue les différents risques pouvant être associés à une exposition médicamenteuse (malformations, fausse couche, mort intra-utérine, prématurité et paramètres de croissance, conséquences maternelles, troubles néonataux, troubles du neurodéveloppement, conséquences à long terme). Le protocole de MetaPreg a fait l'objet d'une publication dans une revue avec comité de lecture « *Systematic reviews* » (Picot C, Ajjji P, Jurek L, Nourredine M, Massardier J, Peron A, Cucherat M, Cottin J. Risk of drug use during pregnancy: master protocol for living systematic reviews and meta-analyses performed in the metaPreg project. Syst Rev. 2023 Jun 21;12(1):101. Doi : 10.1186/s13643-023-02256-8).

Chaque méta-analyse de metaPreg est analysée et interprétée par la cellule reproduction-grossesse-allaitement au sein de la direction de la surveillance à l'ANSM. Elle évalue notamment la robustesse des résultats et le croisement avec les autres sources de données. La formation restreinte « Analyses Pharmacoépidémiologiques » du comité scientifique permanent (CSP-RGA), composée d'experts en méta-analyses et en pharmaco-épidémiologie est sollicitée le cas échéant pour une analyse collégiale des résultats.

## Intérêt et limites de la méta-analyse d'études observationnelles

Bien qu'elles reposent sur des études parfois hétérogènes et sujettes à des biais, les méta-analyses offrent l'un des niveaux de preuve les plus élevés en recherche clinique. Elles permettent de documenter, de quantifier et d'évaluer l'impact des biais sur les résultats offrant plusieurs avantages malgré certaines limites :

- Une vision synthétique d'une littérature abondante et parfois contradictoire. Les méta-analyses offrent une lecture structurée des études publiées, une meilleure compréhension du niveau de preuve et une aide à l'interprétation en cas d'études divergentes.
- Une augmentation de la puissance statistique qui permet de mieux préciser l'ampleur des effets, notamment si ceux-ci sont modestes, les événements étudiés rares et les études individuelles peu puissantes (p.ex. malformations congénitales spécifiques).
- L'évaluation et la quantification de l'hétérogénéité des résultats. Les méta-analyses permettent d'identifier et de quantifier l'hétérogénéité entre les études, d'explorer les sources de variation des résultats, d'évaluer l'impact des caractéristiques méthodologiques ou populationnelles et de réaliser des analyses en sous-groupes ou de sensibilité. Toutefois, une hétérogénéité trop élevée (par exemple  $I^2 > 75$ ) dans la méta-analyse rend difficile l'interprétation des résultats et il est alors préférable de ne pas combiner les études.
- La pertinence malgré la présence de biais. La méta-analyse dépend de la qualité des études incluses. Or les études épidémiologiques chez la femme enceinte sont soumises à des biais qui ne peuvent être annulés par la méta-analyse, ce qui en constitue une limite. Néanmoins, l'évaluation systématique des biais permet d'en tenir compte sans les annuler. Les analyses de sensibilité peuvent tester la robustesse des résultats (ex. évaluation du biais d'indication par comparaison avec des malades non traités ou la fratrie). Des approches méthodologiques (modèles à effets aléatoires, méta-régressions, exclusions ciblées) permettent aussi d'explorer leur impact. L'analyse de ces biais par des experts est essentielle pour permettre de conclure sur les associations statistiques identifiées par la méta-analyse. Une limite importante des méta-analyses à souligner concerne le biais de publication. En effet, les études rapportant des résultats positifs, statistiquement significatifs (ex. mise en évidence d'une association) sont plus souvent publiées. Ceci peut conduire à une surestimation de l'effet réel. Il existe certes des méthodes pour évaluer le

biais de publication (ex. *funnel plot*, test d'Egger), mais celles-ci présentent aussi des limites (ex. nombre suffisant d'études nécessaire pour les utiliser).

- Bien qu'une méta-analyse puisse rapporter un résultat statistiquement significatif, il est indispensable d'en évaluer la robustesse avant de conclure à l'existence d'une association entre l'exposition à un médicament et le risque d'une issue étudiée et de mener le cas échéant, les actions requises.