

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 09/06/2026

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	Exposition prénatale aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et persistance du canal artériel (« <i>patent ductus arteriosus</i> »)	Pour discussion
2.2	Exposition prénatale aux modulateurs de CFTR (« <i>caftors</i> ») et diabète gestationnel	Pour discussion

Membres et experts ponctuels

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio	Absent/excuse
BERARD Anick	Membre	☒	☐	☐
KHOURI Charles	Membre	☐	☐	☒
LAGARCE Laurence	Membre	☐	☐	☒
MORIN Paulette	Membre	☐	☒	☐
OLLIER Édouard	Membre	☐	☐	☒
PANCHAUD-MONNAT Alice	Membre	☐	☒	☐
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre	☐	☒	☐
WINTERFELD Ursula	Membre	☐	☒	☐
LEGA Jean-Christophe	Membre	☒	☐	☐
COTTIN Judith	Membre d'un comité RGA	☐	☒	☐
PICOT Cyndie	Expert ponctuel	☐	☒	☐

Participants ANSM

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Absent/excuse
LAFOREST-BRUNEAUX Agnès	Directrice adjointe	☒	☐	☐
MASSET Dominique	Coordonnateur, modérateur	☒	☐	☐
BENSAAD Badis-Lakhdar	Évaluateur	☐	☒	☐
BERBAIN Thomas	Évaluateur	☒	☐	☐
KARAM Fatiha	Évaluatrice, modératrice	☒	☐	☐
QUINCHARD Bianca	Évaluatrice	☒	☐	☐
STASINSKI Mathilde	Stagiaire	☒	☐	☐
VIAL Thierry	Référent grossesse	☒	☐	☐
VITTAZ Emilie	Évaluatrice	☒	☐	☐
DIRIDOLLOU Cloe	Stagiaire	☒	☐	☐

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 signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour en ce qui concerne les membres présents.

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

Dossiers

Exposition prénatale aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et persistance du canal artériel (« *patent ductus arteriosus* »)

Numéro/type/nom du dossier	Exposition prénatale aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et persistance du canal artériel
Laboratoire(s)	45 laboratoires
Direction produit concernée	DMM
Expert(s)	Non applicable

Présentation du dossier

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont principalement indiqués dans le traitement des reflux gastro-œsophagiens. Les troubles gastro-intestinaux, dont les remontées acides, sont des maux courants de la grossesse expliquant que les IPP, en particulier l'oméprazole et l'ésoméprazole, sont fortement prescrits au cours de la grossesse. Le résultat de la méta-analyse (MA) de metaPreg montrant une association entre l'exposition à la classe des IPP et le risque de persistance du canal artériel (PCA) chez l'enfant a été présenté au comité afin de discuter de sa robustesse et validité, compte tenu des différentes limites identifiées.

- Présentation du résultat de la méta-analyse

La méta-analyse rapporte une augmentation du risque de persistance du canal artériel (PCA) chez les enfants exposés *in utero* à la classe des IPP comparativement aux non exposés (OR = 3.47 ; IC 95 % [2.25 ; 5.36] ; 356 exposés ; 2 études ; $I^2 = 0$ %). Le biais de publication ne peut être évalué. Ce résultat repose principalement sur le cas-témoin israélien de Segal et al., 2024 (poids de 98 % dans la MA). Cette étude rapporte un surrisque de canal artériel persistant (PCA) chez des nouveau-nés à terme exposés *in utero* aux IPP (OR = 3.50 ; IC 95 % [2.26 ; 5.44]) ou aux antihistaminiques H₂ (H₂RA) (OR = 4.18 ; IC 95% [2.99 ; 5.85]), comparativement aux non exposés. Les auteurs retrouvent également un effet-dose : les enfants de mères exposées à plus de 20 DDD (*Defined Daily Dose*) d'IPP à un moment donné de la grossesse présenteraient un risque accru de PCA (OR = 6,26 ; IC 95 % [3.11 ; 12.60]) par rapport à ceux exposés à 20 DDD d'IPP (OR = 3,98 ; IC 95 % [2.84 ; 5.56]). Cependant, elle présente plusieurs limites telles qu'un biais de mesure de l'outcome et de confusion. De plus, les auteurs ne retrouvent pas d'association entre la fenêtre d'exposition (1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} trimestre) et la survenue du PCA, et émettent l'hypothèse d'un biais de classification de l'exposition. L'incidence du PCA est plus élevée (4.9 % des enfants nés à terme) que dans d'autres études (par ex. : en France, la persistance du canal artériel touche environ 1 nouveau-né sur 2 000 à 5 000 naissances). Ceci peut être dû à un biais de détection ou à des facteurs propres à la population étudiée. Une association d'ampleur similaire est aussi retrouvée avec les H₂RA alors que leur mécanisme d'action est différent.

Conclusions du CSP

Question posée : Est-ce que l'association entre l'exposition *in utero* à la classe des IPP et le risque de persistance du canal artériel (PCA) chez l'enfant peut être retenue malgré les limites identifiées ?

Les membres proposent de ne pas retenir, à ce stade, l'association entre l'exposition aux IPP pendant la grossesse et le risque de persistance du canal artériel. Bien qu'il s'agisse, à leur connaissance, de la première fois qu'une telle association soit rapportée, plusieurs limites importantes ont été soulevées. Les IPP sont largement prescrits pendant la grossesse depuis de nombreuses années. Il est donc surprenant qu'une éventuelle augmentation du risque de PCA n'ait jamais été mise en évidence auparavant (p.ex. à travers des séries de cas). À ce jour, aucun cas marquant n'a été identifié et aucun signal de disproportionnalité n'a été observé pour les différents IPP dans Vigilyze.

Par ailleurs, l'étude cas-témoins de Segal et al. (2024) (poids de 98% dans la MA) présente plusieurs limites méthodologiques. Le rationnel proposé par les auteurs pour expliquer cette association est jugé peu convaincant. L'hypothèse repose notamment sur des données concernant les antagonistes des récepteurs H₂ (H₂RA), alors que les IPP présentent un mécanisme d'action différent et ne partagent pas les mêmes voies métaboliques, notamment en ce qui concerne les cytochromes. La plausibilité biologique de l'association est considérée comme faible. De plus, une augmentation du risque de PCA est également observée avec les H₂RA, malgré leurs mécanismes distincts, ce qui suggère un possible rôle de facteurs de confusion liés à la pathologie sous-jacente ayant motivé la prescription. En outre, aucune différence de risque n'est observée selon le trimestre d'exposition. Or, chez les nouveau-nés à terme, la PCA est classée parmi les malformations congénitales, il serait donc attendu un risque plus élevé en cas d'exposition au premier trimestre de la grossesse. La présence de biais de sélection, de confusion et de classification de l'issue est aussi à considérer. Les PCA ont été identifiées dans les 48 à 72 heures suivant la naissance, sans information sur leur évolution ultérieure. Or, un nombre important de PCA diagnostiquées précocement se ferment spontanément dans les jours qui suivent. Cette fenêtre de détection très précoce pourrait ainsi entraîner une sur-détection de cas qui se refermeront naturellement par la suite (surestimation du nombre de cas pouvant fausser l'estimation du risque). À l'inverse, dans l'étude de Kallen et al. (1998), avec un suivi prolongé jusqu'à un an, un seul cas a été identifié parmi 275 exposés (par comparaison, Segal et al., 2024 rapporte 38 cas de PCA parmi les 81 bébés exposés). Cette différence pourrait refléter un problème lié à la fenêtre de temps retenue pour l'identification de l'issue dans l'étude de Segal et al.

Les membres reconnaissent néanmoins que deux études reposant sur des *designs* différents, et donc avec des biais différents, rapportent une augmentation du risque. Toutefois, compte tenu des nombreuses limites méthodologiques, de la faible plausibilité biologique et de l'absence de signal identifié dans les données de pharmacovigilance, les membres considèrent que les données sont actuellement insuffisantes pour retenir cette association. Il est préférable d'attendre la publication de nouvelles études sur le sujet.

Exposition prénatale aux modulateurs de CFTR (« caftors ») et diabète gestationnel

Numéro/type/nom du dossier	Exposition prénatale aux modulateurs de CFTR (« caftors ») et diabète gestationnel
Laboratoire(s)	9 laboratoires
Direction produit concernée	DMM
Expert(s)	Non applicable

Présentation du dossier

La mucoviscidose est une maladie génétique transmise selon un mode autosomique récessif. Le gène impliqué, localisé sur le chromosome 7 (en 7q31), code pour la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), essentielle au transport des ions chlorure et bicarbonate à travers les membranes cellulaires de divers épithéliums. La prise en charge de la maladie a été bouleversée par l'arrivée des traitements modulateurs de CFTR dont l'action vise à restaurer les transports ioniques liés à l'activité de la protéine CFTR. Il s'agit d'une nouvelle classe de médicaments, avec des données limitées au cours de la grossesse. Le résultat de la méta-analyse (MA) de metaPreg montrant une association entre la survenue du diabète gestationnel et l'exposition *in utero* aux caftors a été présenté au comité afin de discuter de sa robustesse et validité, compte tenu des différentes limites identifiées.

- Présentation du résultat de la MA

La méta-analyse rapporte une augmentation statistiquement significative (SS) du risque de diabète gestationnel chez les femmes atteintes de mucoviscidose exposées aux modulateurs de CFTR (« caftors »), comparativement à des femmes malades non traitées (*“unexposed sick”*) (OR = 2.94 ; IC 95 % [1.98 ; 4.37] ; 172 exposés ; 2 études ; $I^2 = 0\%$). Le biais de publication ne peut être évalué. Bien que certains éléments soient en faveur de cette association (taille de l'effet, groupe comparateur, les deux études en faveur d'une augmentation du risque, etc.), des limites pouvant remettre en question ce résultat ont aussi été identifiées (nombre de sujets, résultats non ajustés malgré la présence de différences entre les groupes pour des facteurs de confusion potentiels, en lien notamment avec la sévérité de la maladie et les complications éventuelles associées (hospitalisations, antécédents de diabète, d'infections, maladies hépatiques ou pancréatiques, prise de médicaments, etc.)).

Conclusions du CSP

Question posée : Est-ce que l'association entre l'exposition *in utero* aux modulateurs de CFTR (« caftors ») et le risque de diabète gestationnel peut être retenue malgré les limites identifiées ?

Les membres proposent de ne pas retenir cette association. Bien que les deux groupes de comparaison soient composés de sujets atteints de la même pathologie, ils présentent des caractéristiques différentes (p.ex. comorbidités telles que antécédents de diabète). L'association observée pourrait ainsi s'expliquer par la différence de sévérité de la maladie entre les groupes. Par ailleurs, les modulateurs de CFTR (« caftors ») sont connus pour entraîner une prise de poids chez les patients exposés, y compris en dehors de la grossesse. Il serait donc pertinent de continuer à suivre cette classe thérapeutique. Ceci sera fait dans le cadre de la mise à jour des méta-analyses la concernant.

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 :

- o 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.
- o 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).
- o 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.
- o 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).

- o 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.