



Reçu le :
18 avril 2012
Accepté le :
14 juin 2012

Disponible en ligne sur

SciVerse ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Info-médicaments : spéciale néonatalogie

Drugs news: Special neonatology

E. Autret-Leca*, A.-P. Jonville-Béra

↓ *Département de pharmacologie, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France*

1. Essais thérapeutiques

1.1. La caféine chez le grand prématuré moins performante à long terme qu'en période néonatale

La caféine est le traitement de choix des apnées du prématuré en raison de sa très bonne tolérance et d'une amélioration démontrée dans les premiers jours de vie sur la ventilation, la morbidité néonatale (broncho-dysplasie pulmonaire, rétinopathie) et à 18 mois sur la survie sans séquelle. Afin de voir si ces résultats positifs le restaient au moment de l'entrée à l'école primaire, les enfants issus d'un essai caféine versus placebo ont été revus à 5 ans. Cet essai avait inclus des prématurés nés entre 500 et 1250 g candidats à la caféine durant les 10 premiers j de vie. La caféine (20 mg/kg suivi de doses d'entretien à 5 puis 10 mg/kg) avait été administrée à un âge médian de 3 j et jusqu'à 35 semaines d'âge post-natal chez 2006 nouveau-nés. L'analyse à 18 mois confirmait les effets protecteurs de la caféine vs placebo sur les décès ou la survie avec au moins une anomalie (paralysie cérébrale, surdité, cécité bilatérale, retard cognitif). À 5 ans, 4 centres ayant refusé de participer au suivi à long terme, 1932 enfants ont été analysés. Le critère principal d'évaluation est un critère composite fait de décès ou survie avec supérieur ou égal à 1 élément suivant : atteinte motrice (GMFCS > 2), atteinte cognitive sévère (QI < 70), problème comportemental (T score > 69), cécité bilatérale ou autre problème (nécessité d'oxygénothérapie ou de pression positive, alimentation non autonome, supérieur ou égal à 1 crise convulsive/mois, admission récente en réanimation pour séquelle de morbidité néonatale), surdité sévère (nécessité d'implants cochléaires ou d'appareillage). Ce critère principal, disponible chez 85 % des 1932 enfants analysés, n'était pas

statistiquement réduit dans le groupe caféine par rapport au groupe placebo (21,1 % vs 24,8 % ; $p = 0,09$). Il en est de même pour la plupart des items du critère composite : atteinte motrice (1,6 % vs 2,7 % ; $p = 0,2$), atteinte cognitive sévère (4,9 % vs 5,1 % ; $p = 0,8$), trouble comportemental (5,4 % vs 7,1 % ; $p = 0,18$), surdité (0,9 % vs 0,9 %) et autre problème (4 % vs 4,3 % ; $p = 0,75$), cécité (2,8 % vs 3,2 % ; $p = 0,58$). Ces résultats ne remettent pas en cause l'intérêt de la caféine à court et moyen terme mais montrent que les données observées à 18 mois ne sont pas prédictives de celles à 5 ans : récupération spontanée, manque de précision des outils de mesure ou manque de puissance. *Jama* 2012;307:275-82 et 304-5.

2. Pharmacopidémiologie/ pharmacovigilance

2.1. Effet bénéfique probable des glucocorticoïdes anténatals dans la très grande prématurité

On sait qu'une dose de glucocorticoïde (GC) administrée 7 j avant l'accouchement en cas de menace d'accouchement avant 34 semaines d'âge gestationnel (AG) améliore la maturation pulmonaire et réduit la morbidité néonatale. Les données étant très limitées dans la très grande prématurité, les nouveau-nés d'AG compris entre 22 et 25 semaines pesant entre 400 et 1000 g ont été inclus dans une cohorte prospective. L'exposition aux GC, qui bien sûr n'était pas randomisée, était définie par l'administration à la mère d'au moins une dose de dexaméthasone ou de bétaméthasone. Après exclusion des 1848 nouveau-nés décédés avant les 12 premières h sans séjour en réanimation, la population étudiée est de 10 451 enfants dont 74 % ont reçu au moins une dose de GC. Parmi les nouveau-nés survivants, 4924 (86 %) nés entre 1993 et 2008 ont pu être examinés à l'âge de 20 mois environ par un médecin ignorant l'existence ou non de l'administration anténatale de GC. Les

* Auteur correspondant.
e-mail : autret-leca@med.univ-tours.fr

enfants n'ayant pas reçu de GC sont plus souvent noirs, et leur mère est plus jeune, est moins souvent mariée et de niveau d'étude inférieur. L'exposition aux GC par rapport à la non exposition est associée à une morbidité néonatale hospitalière moins élevée (35 % vs 56 %), à moins d'hémorragie intraventriculaire (19 % vs 8 %) mais à plus de dysplasie broncho-pulmonaire (60 % vs 54 %). À 20 mois, les enfants ayant été exposés aux GC ont un taux de mortalité (37 % vs 57 %) et d'anomalie neuro-développementale (38 % vs 49 %) plus faibles, ce qui au total augmente le pourcentage d'enfants vivants sans pathologie (36 % vs 18 %). Ces résultats en faveur des GC sont également retrouvés dans les différentes classes d'AG (23, 24 et 25 semaines) sauf à 22 semaines. Cette étude étant observationnelle, elle ne permet pas de conclure à la rôle des GC dans les différences observées entre enfants exposés et non exposés aux GC. Cependant, elle est la première étude ciblée sur une population peu étudiée, avec un grand nombre d'enfants inclus et un suivi à distance jusqu'à 2 ans. Seul un essai randomisé GC vs placebo permettrait de conclure mais serait-il encore éthiquement acceptable au vu de ces résultats ? *Jama* 2011;306:2348-58.

2.2. Exposition in utero aux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS)

2.2.1. Risque digestif

Des données expérimentales suggèrent que les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et les antidépresseurs tricycliques (ADT) pourraient influencer le développement du système nerveux digestif. D'où l'idée d'étudier le retentissement de l'exposition in utero à ces médicaments sur le transit du nouveau-né. Les données d'exposition médicamenteuse ont été obtenues à partir de la base des prescriptions de l'assurance maladie des Pays-Bas qui identifie toutes les prescriptions sauf bien sûr l'automédication. Cette base a été croisée avec celle des grossesses qui identifie la date de conception donc la période d'exposition. Sur 35 400 grossesses, 512 (1,8 %) ont été exposées à un IRS (particulièrement paroxétine et fluoxétine) ou à un antidépresseur tricyclique. Le retentissement sur le transit du nouveau-né était évalué par la prise de laxatifs et/ou d'anti-diarrhéiques (le moment de cette mesure n'est pas précisé). L'exposition à un IRS quel que soit le terme de la grossesse mais particulièrement au 2^e trimestre est associée à une augmentation de l'utilisation de laxatifs chez l'enfant, mais ne modifie pas la prise d'anti-diarrhéique. En revanche, l'utilisation de laxatifs est augmentée chez les enfants exposés in utero à un ADT quelle que soit la période de la grossesse. *Br J of Clin Pharmacol* 2011;73:126-34.

2.2.2. Risque d'HTAP

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) du nouveau-né est très rare et met en jeu le pronostic vital. Des études ayant suggéré le rôle des antidépresseurs IRS, l'étude résumée ici

avait pour objectif d'évaluer le risque d'HTAP après exposition in utero à un IRS et de voir s'il s'agissait d'un effet de classe ou spécifique à certains IRS. Deux types de registres ont été croisés dans plusieurs pays du nord de l'Europe. L'un concerne les enfants nés entre 1996 et 2007 à un AG supérieur à 33 semaines et l'autre est celui des prescriptions afin d'identifier les femmes ayant eu une prescription d'IRS. Ainsi, 30 115 enfants exposés in utero à un IRS et 1 588 140 enfants non exposés ont été identifiés. L'exposition à un IRS était considérée en fin de grossesse lorsqu'elle avait eu lieu après la 20^e semaine et en début de grossesse lorsqu'elle avait eu lieu avant la 8^e semaine. Le risque d'HTAP a été ajusté à l'âge maternel, à l'utilisation d'AINS et d'antidiabétique, aux pathologies durant la grossesse, à l'année de naissance et à la parité. Parmi tous les enfants, 0,7 % ont été exposés à un IRS en fin de grossesse (après la 20^e semaine) et 1,1 % en début de grossesse (avant la 8^e semaine). Les femmes ayant pris un IRS sont plus âgées et plus souvent fumeuses que les non utilisatrices. Les enfants exposés à un IRS ont un AG plus faible et sont plus souvent petits pour l'AG. L'exposition à un IRS en fin de grossesse augmente le risque d'HTAP (3/1000 vs 1,2/1000 en population générale). Ce risque est toujours compris entre 2 et 3 pour fluoxétine, citalopram, sertraline et paroxétine traduisant bien un effet de classe. En revanche, l'exposition à un IRS en début de grossesse n'augmente pas le risque d'HTAP (compris entre 1 et 2/1000). Cette étude est évidemment entachée des biais liés à sa nature observationnelle en particulier au fait qu'on ne considère que les médicaments ayant donné lieu à un remboursement et pas à ceux réellement pris. En revanche, ces résultats sont transposables à la population générale puisque l'étude a inclus 5 pays différents. *BMJ* 2012;344:20.

2.2.3. Beaucoup d'études et des données discordantes

Les IRS sont largement utilisés pendant la grossesse. Cet article a analysé toutes les études publiées sur IRS et grossesse jusqu'en novembre 2010. La première conclusion est que toutes souffrent de nombreux biais méthodologiques (pathologies maternelles non homogènes, non prise en compte du tabagisme maternel, mode de détection des malformations ou classification de l'exposition non décrits, puissance statistique limitée...), ce qui explique leurs résultats souvent contradictoires. Ainsi, aucune étude de méthodologie correcte et de puissance suffisante n'a permis de confirmer le risque malformatif cardiovasculaire rapporté dans plusieurs études en particulier avec la paroxétine. Si les IRS augmentent le risque de malformation cardiovasculaire, ce qui reste à confirmer, l'incidence de ces malformations (qui sont en général modérées voire asymptomatiques et régressent avant un an) serait très faible. Les études ne sont également pas en faveur d'une augmentation du risque de faible poids de naissance ou de prématurité. En revanche, en cas de traitement jusqu'à l'accouchement, les IRS augmentent le risque de manifestations néonatales à type de syndrome de sevrage ou de

mauvaise adaptation à la vie néonatale. Mais ces manifestations, doses dépendantes, sont habituellement bénignes et ne doivent pas conduire à arrêter le traitement avant l'accouchement en raison du bénéfice maternel attendu. Cet article confirme également le risque d'hypertension pulmonaire permanente néonatale, mais le risque individuel reste très faible (3 à 12/1000), expliqué par la faible prévalence de cette maladie. Enfin, les résultats des études divergent quant à une augmentation du risque de retard du neuro-développement, ce qui ne permet pas de conclusion formelle. Dans l'attente d'études idéales prenant en compte tous les biais, même si les données disponibles à ce jour sont toutes rassurantes, il paraît important de ne pas banaliser l'utilisation des IRS pendant la grossesse.

Drug Saf 2011;3:1027-48.

2.3. L'exposition in utero au bupropion (Zyban®) : malformation du cœur gauche ?

Le fabricant GSK dans son suivi systématique de 675 nouveau-nés exposés au bupropion au 1^{er} trimestre de la grossesse avait fait état d'un taux de malformations de 3,6 %, en particulier de malformations cardiaques (1,3 %). Ces données n'ayant pas été confirmées par l'analyse d'une cohorte plus large, une nouvelle étude a été entreprise. Elle a utilisé une base nord-américaine qui enregistre depuis 2000 les malformations et a comparé 12 383 nouveau-nés malformés, dont 6853 avaient au moins une malformation cardiaque majeure à 5869 témoins sans aucune malformation mais appariés sur les caractéristiques habituelles. Les mères étaient interrogées dans les 6 semaines à 2 ans suivant l'accouchement sur la prise de bupropion entre le mois précédant et les 3 mois suivant la conception. La prise de bupropion est la même (0,5 %) chez les mères d'enfants ayant une malformation et chez celles d'enfants sans malformation. Après ajustement sur les facteurs de confusion (âge, niveau d'étude, obésité, diabète, tabagisme), l'exposition au bupropion au 1^{er} trimestre est associée aux malformations des voies d'éjection du cœur gauche (coarctation de l'aorte, hypoplasie) (OR 2,6 [1,2-5,7]).

Am J Obstet Gynecol 2010;52.e1:52.e6.

2.4. La venlafaxine pendant la grossesse augmenterait le risque de prééclampsie et d'éclampsie

C'est le signal que lance le Centre de pharmacovigilance international de l'OMS qui coordonne le réseau des centres nationaux de pharmacovigilance auxquels participent plus de 120 pays. En effet, les observations transmises aux centres régionaux de pharmacovigilance sont secondairement transmises à l'Europe puis à ce centre international, ce qui permet de dépister les effets indésirables très rares ou de survenue retardée. Ce centre utilise la méthode de détection des signaux et émet un signal dès qu'un effet indésirable nouveau devient anormalement fréquent avec un médicament. Ainsi, 31 cas de prééclampsie ou d'éclampsie chez des femmes traitées par venlafaxine pendant la grossesse viennent d'être notifiés. Cet effet indésirable s'explique par les effets pharmacologiques de la venlafaxine, qui inhibe la recapture de la sérotonine, mais également celle de la noradrénaline et qui peut donc induire une augmentation de la pression artérielle et des poussées hypertensives. Ainsi, dans une étude récente, le risque d'hypertension pendant la grossesse était plus élevé chez les patientes traitées par venlafaxine par rapport aux autres IRS. Même si d'autres études sont nécessaires pour évaluer les effets spécifiques des inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine, duloxétine et milnacipran) pendant la grossesse, il paraît indispensable de surveiller plus étroitement la pression artérielle des femmes enceintes traitées par ce type d'antidépresseur, de ne pas les prescrire chez les femmes déjà hypertendues et de penser à les substituer par un IRS pur si la pression artérielle augmente.

Who Pharmaceuticals Newsletter 2012;1:19-22.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.