



Reçu le :
4 août 2014
Accepté le :
6 août 2014
Disponible en ligne
23 décembre 2014



Info-médicaments : spécial néonatalogie

Drugs news

T. Bejan-Angoulvant, F. Beau-Salinas, C. Lengellé, H. Cissoko,
A.-P. Jonville-Béra*

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

Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

1. Médicaments, grossesse et allaitement

1.1. Méthotrexate oral en début de grossesse : quel est le risque malformatif ?

Le méthotrexate est un antimétabolite utilisé dans la prise en charge de certains cancers et, par voie orale, dans certaines pathologies auto-immunes (psoriasis, polyarthrite rhumatoïde, Crohn...). Ce cytostatique inhibe la dihydrofolate réductase et sa toxicité sur les cellules à prolifération rapide est associée à des effets tératogènes connus de longue date. Il augmente le risque d'avortement spontané et induit une embryofœtopathie caractéristique associant les malformations des membres (réduction, hyperdactylie, syndactylie, orteil et ongle hypoplasiques), des anomalies du SNC (tube neural, hydrocéphalie, agénésie du corps calleux, hypoplasie du cervelet) et du crâne (retard d'ossification, craniosténose, craniosynostose, dysmorphie faciale) et plus rarement des malformations cardiaques (tétralogies de Fallot...). Mais ces malformations ont été rapportées lors de l'utilisation du méthotrexate en oncologie. De plus, en l'absence d'étude prospective, le risque pour une grossesse donnée n'est pas connu. Cette étude européenne, à laquelle plusieurs centres français de pharmacovigilance ont participé (dont Tours), avait pour objectif d'estimer les risques tératogènes d'une exposition au méthotrexate en cas de maladie auto-immune, donc lors d'une posologie plus faible qu'en oncologie. Elle a comparé les issues de grossesses survenues chez 4 groupes de femmes : des femmes ayant pris du méthotrexate au moment de la conception (< 30 mg/semaine) ; des femmes ayant arrêté le méthotrexate moins de 12 semaines avant la conception ; des femmes non traitées par méthotrexate mais appariées sur le type de maladie auto-immune et des femmes

sans maladie auto-immune. Les indications étaient une polyarthrite rhumatoïde (62 %), un psoriasis (11 %), un lupus (6 %), une maladie inflammatoire digestive (5 %) ou une spondylarthrite ankylosante (4 %). Ainsi, 188 femmes ont débuté une grossesse pendant le traitement par méthotrexate. La durée moyenne de poursuite du méthotrexate après la conception était de 4,3 semaines et plus de la moitié des femmes ont été exposées au méthotrexate au moins jusqu'à la 5^e semaine de grossesse. Par ailleurs, 136 femmes ont débuté une grossesse dans les 12 semaines suivant l'arrêt du traitement (période préconceptionnelle), dont la moitié avaient arrêté le méthotrexate dans les 2 semaines précédant la conception. La posologie moyenne était de 10 mg/semaine (2 à 30 mg) chez les femmes ayant débuté une conception pendant le traitement et de 15 mg/semaine (2,5 à 30) chez celles ayant débuté une conception après l'arrêt du traitement. Par rapport aux femmes témoins porteuses d'une pathologie auto-immune et aux témoins sans pathologie, l'incidence des avortements spontanés était statistiquement plus élevée chez les femmes traitées par méthotrexate après la conception (respectivement 42,5 % vs 22,5 et 17,3 %) soit un risque ajusté multiplié par 2,1 par rapport aux femmes témoins avec pathologie et 2,5 par rapport aux femmes témoins sans pathologie auto-immune. Ceci confirme donc les effets embryotoxiques du méthotrexate. Pour mémoire, les autres médicaments qui augmentent le risque d'avortement spontané sont la thalidomide, le mycophénolate, les antivitamines K et les rétinoïdes.

Pour 4 (3,5 %) des 114 grossesses exposées au méthotrexate en préconception, il existait des malformations majeures et pour 5 (4,4 %) des malformations mineures. Alors que chez les 106 femmes traitées par méthotrexate après la conception, 7 (6,6 %) malformations majeures et 2 malformations mineures (1,9 %) ont été répertoriées. Ainsi, l'exposition au méthotrexate après la conception multiplie par 3,1 [1,03–9,5] le risque de malformation majeure. En revanche, si le méthotrexate est

* Auteur correspondant.
e-mail : jonville-bera@chu-tours.fr (A.-P. Jonville-Béra).

stoppé dans les 12 semaines précédant la conception, le risque malformatif n'est pas différent de celui des femmes non exposées au méthotrexate (OR à 1,1 [0,3–4,2]). Ainsi, le méthotrexate per os à faible posologie multiplie par 3 le risque de malformation majeure, mais le risque malformatif majeur pour une grossesse donnée n'est que de 6,6 % [2,6–13], ce qui devrait conduire à modifier notre conduite à tenir. Enfin, cette étude, même si elle manque de puissance pour le prouver, tend également à confirmer qu'une contraception pendant 3 mois après l'arrêt du méthotrexate est probablement excessive et qu'un délai plus court après l'arrêt pourrait être autorisé pour une conception.

Arthritis Rheumatol 2014;66:1101–10.

1.2. Sumatriptan en début de grossesse

La prévalence de la migraine est élevée chez la femme en âge de procréer et les données portant sur les risques des triptans en début de grossesse sont encore peu nombreuses, sauf pour le sumatriptan pour lequel elles ne vont pas dans le sens d'une augmentation du risque tératogène. Cette étude observationnelle prospective a estimé le risque de malformation majeure après l'exposition in utero au naratriptan, sumatriptan ou à l'association sumatriptan/naproxène au 1^{er} trimestre de la grossesse chez des patientes incluses dans un registre de grossesses exposées entre 1996 et 2012. Les cas rétrospectifs ont été exclus et l'incidence des malformations a été obtenue en divisant le nombre total des nouveau-nés/fœtus mal formés par le nombre total des nouveau-nés/fœtus évalués après l'exclusion des fausses couches spontanées, des interruptions volontaires de grossesse, des morts fœtales sans malformation et des grossesses perdues de vue.

Ainsi, en 16 ans, 904 femmes enceintes ont été incluses dans l'étude (73,1 % États-Unis, 5,4 % Royaume-Uni, 4 % Allemagne, 3,5 % Suède) et 231 ont été perdues de vue. Sur les 680 grossesses d'évolution connue, 626 (91 %) avaient pris du sumatriptan, 57 (8,3 %) du naratriptan et 6 (0,1 %) du sumatriptan et du naproxène. Sur les 494 nouveau-nés/fœtus exposés au 1^{er} trimestre au sumatriptan, 20 (4,2 % [2,6–6,5]) avaient une malformation majeure, sans spécificité d'organe dont 4 défauts du septum ventriculaire. Sur les 47 nouveau-nés/fœtus exposés au naratriptan, 1 (2 % [0,1–11,8]) était porteur d'une malformation majeure (défaut du septum ventriculaire). Aucune malformation n'a été rapportée dans le groupe sumatriptan/naproxène. Les auteurs concluent que ces résultats sont en accord avec ceux déjà publiés sur l'absence d'augmentation du risque malformatif du sumatriptan... conclusion difficile à admettre si l'on compare l'incidence des malformations dans cette étude (4,2 %) à celle observée dans la population générale (2 à 3 %) ! Ainsi, une étude de plus grande taille (qui aurait permis de resserrer l'intervalle de confiance, dont la borne supérieure est à 6,5 %) ou intégrant un groupe témoin de femmes migraineuses n'ayant pas pris

de triptan aurait été plus convaincante. Cependant, l'ajout de cette étude à celles déjà disponibles (qui colligent plus de 2000 grossesses exposées au sumatriptan) permet d'exclure une augmentation importante du risque de malformation en cas de prise ponctuelle au 1^{er} trimestre.

Headache 2014 May 7; DOI: 10.1111/head.12375.

1.3. Azathioprine et grossesse : surveiller les métabolites maternels pour limiter la toxicité fœtale ?

Les données cliniques disponibles à ce jour étant rassurantes, il est licite de poursuivre un traitement maternel par azathioprine (Imurel®) pendant la grossesse si la pathologie maternelle le justifie. Cependant, comme pour de nombreux autres médicaments, l'impact de la grossesse sur le métabolisme des thiopurines, dont l'azathioprine est peu connu. Or, on sait que la myélotoxicité de l'azathioprine dépend de la quantité formée de l'un de ses métabolites, la 6-thioguanine (6-TGN) et que son hépatotoxicité est quant à elle liée à la quantité de 6-méthylmercaptopurine (6-MMP) formée.

Cette petite étude prospective a évalué l'influence de la grossesse sur le métabolisme des thiopurines et a comparé les concentrations maternelles et fœtales des métabolites à la naissance. Ont été incluses des patientes traitées pour une maladie inflammatoire chronique du tube digestif depuis au moins 8 semaines par azathioprine (ou mercaptopurine) entre 2006 et 2011. Les concentrations en 6-TGN et 6-MMP ont été déterminées avant la grossesse, dès la confirmation de celle-ci, à la fin du 1^{er} et 2^e trimestres, au cordon à l'accouchement et 3 mois après la naissance (méthode de Lennard and Singleton et Derieux).

Sur les 30 patientes ayant mené leur grossesse à terme, 28 étaient traitées par azathioprine (moyenne 1,93 mg/kg) et 2 par mercaptopurine (1,32 mg/kg et 0,94 mg/kg), les posologies n'ayant pas été modifiées pendant la grossesse. À partir du 2^e trimestre, une diminution significative (115 vs 82 pmol/8 × 10⁸ GR) de la concentration maternelle en 6-TGN a été observée, les concentrations retournant aux valeurs préconceptionnelles 3 mois après l'accouchement. En revanche, la concentration en 6-MMP augmentait légèrement pendant la grossesse (mais différence non significative) avec, là aussi, un retour aux valeurs préconceptionnelles en post-partum.

Chez les 25 nouveau-nés ayant bénéficié d'un prélèvement à l'accouchement, la concentration moyenne en 6-TGN au cordon représentait environ 50 % de la concentration maternelle (42 vs 92 pmol/8 × 10⁸ GR, $p = 0,01$) et était corrélée à cette dernière. En revanche, la 6-MMP n'était détectable que chez 1 seul des 25 nouveau-nés.

Dix des 16 (63 %) nouveau-nés, ayant bénéficié d'un hémogramme à la naissance, avaient une anémie (moyenne Hb 9,25 mmol/L), dont 2 associée à une thrombopénie. Ces nouveau-nés avaient une concentration moyenne en 6-TGN plus élevée que ceux sans anémie (100 vs 35 pmol/8 × 10⁸ GR).

Cette étude permet de conclure que la grossesse induit probablement une modification de l'activité enzymatique maternelle (en particulier de la TPMT ?) se traduisant par un métabolisme préférentiel vers la 6-MMP, expliquant la diminution du taux de 6-TGN maternel pendant la grossesse. Elle montre également que le placenta contribue à diminuer l'exposition fœtale aux métabolites de l'azathioprine, en particulier aux 6-TGN. Enfin, elle confirme que les atteintes hématologiques (anémie, thrombopénie et plus rarement leucopénie) sont présentes chez plus de la moitié des nouveau-nés exposés jusqu'à l'accouchement, et que ces atteintes dose-dépendantes s'expliquent probablement par une concentration maternelle en 6-TGN élevée au 3^e trimestre. Ainsi, outre la surveillance de la NFS maternelle au 3^e trimestre (la leucopénie maternelle étant prédictive d'anomalies hématologiques chez le nouveau-né), et celle du nouveau-né à la naissance, une surveillance de la concentration de 6-TGN maternelle au 3^e trimestre pourrait également être proposée, une valeur élevée étant prédictive d'une toxicité hématologique fœtale.

Gut 2014 Mar;63(3):451-7.

1.4. Risque malformatif des antirétroviraux

La prise d'antirétroviraux par les femmes séropositives pour le VIH pendant leur grossesse a permis, outre le traitement de la mère, une nette diminution de la transmission materno-fœtale du VIH. Cependant, le risque malformatif lié aux antirétroviraux reste encore mal connu. La cohorte périnatale française (EPF), qui inclut prospectivement environ 70 % des grossesses exposées aux anti-VIH, permet de disposer d'informations sur leur déroulement, et sur les nourrissons jusqu'à 24 mois.

Les données du suivi de 13 124 enfants nés vivants de mères incluses de 1994 à 2010 ont été récemment publiées. Parmi elles, 42 % avaient été traitées par antirétroviraux au moins au 1^{er} trimestre. L'incidence des malformations majeures varie, selon la méthode de classification des malformations utilisée, de 4,4 % [4-4,7] (classification EUROCAT) à 7 % [6,5-7,4] (classification MACDP). Elle est supérieure à celle estimée dans la population générale (2 à 3 %). L'exposition à la zidovudine est associée à une augmentation du risque de malformations cardiovasculaires (anomalies septales et persistance du canal artériel) quelle que soit la méthode d'analyse (74/3267, 2,3 % ; OR = 2,2 [1,3-3,7] selon EUROCAT et OR = 1,9 [1,2-3,2] selon MACDP) y compris après ajustement (prise d'autres antirétroviraux, prématurité, parité, nombre de lignes de traitement antirétroviral). Pour l'éfavirenz, seul le risque de malformations neurologiques est majoré dans une des 2 analyses (4/372, OR = 3,0 [1,1-8,5] et OR = 2,1 [0,7-5,9]). Enfin, l'augmentation du risque de malformations craniofaciales observée avec la didanosine et l'indinavir (classification EUROCAT) disparaît après ajustement et n'est pas observée avec l'autre classification. La puissance de l'étude était suf-

fisante pour exclure un doublement du risque malformatif global seulement pour le lopinavir, le ritonavir, le ténofovir, la nevirapine, l'abacavir. Cependant, plusieurs facteurs n'ont pas été pris en compte (alcool, tabac, autres médicaments pris), dont certains sont associés à une augmentation du risque malformatif notamment cardiovasculaire. Cette grande cohorte prospective aux modalités de suivi pré- et postnatales standardisées confirme donc le risque de malformation cardiaque associé à la zidovudine mais ne permet pas de conclure quant à l'éfavirenz, pour lequel un doute persiste quant au risque de malformations neurologiques en raison de données animales et de 2 cas d'anomalie du tube neural publiés en clinique. Ces résultats ne remettent pas en cause le bénéfice du traitement antirétroviral pendant la grossesse, mais sont à prendre en compte dans le suivi de ces grossesses.

PLoS Med 2014 Apr 29;11(4):e1001635.

2. Suivis de pharmacovigilance

2.1. Isotrétinoïne : encore des grossesses exposées !

En raison de ses effets tératogènes, l'isotrétinoïne (Procuta[®], Curacné[®] et autres génériques) est contre-indiquée chez la femme en âge de procréer en l'absence de contraception efficace. En France, 5 suivis de pharmacovigilance ont été réalisés depuis l'AMM du Roaccutane[®] en 1996 afin d'estimer l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne pendant la période à risque malformatif. La 4^e étude (grossesses exposées entre 2003 et 2006) a ainsi conduit l'AFSSAPS à renforcer le plan de prévention de grossesse en 2009. Depuis cette date, toutes les patientes en âge de procréer doivent recevoir un « carnet patiente » rappelant la nécessité d'utiliser une contraception efficace depuis au moins 4 semaines, de présenter un test sérique de grossesse négatif (réalisé dans les 3 jours précédant la 1^{re} prescription), la délivrance d'isotrétinoïne ne se faisant que sur présentation de ce carnet comportant les dates et résultats des tests de grossesse et l'accord de soin et de contraception signé par la patiente. La 5^e étude avait pour objectif d'évaluer l'impact du renforcement de ce plan de prévention. Le suivi a totalisé 136 grossesses exposées à l'isotrétinoïne pendant la période à risque tératogène et survenues entre 2007 et 2011, soit une incidence estimée entre 0,32 et 0,95 pour 1000 femmes traitées en âge de procréer. Ceci traduit un infléchissement de l'incidence des grossesses exposées (incidence entre 0,41 à 1,24 dans le suivi précédent), portant, en particulier, sur les grossesses débutées moins d'un mois après l'arrêt d'isotrétinoïne et sur celles débutées pendant le traitement, ce qui témoigne peut être d'une meilleure information ou compréhension des patientes sur la nécessité d'une contraception et de sa poursuite 1 mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne. En revanche, l'incidence des grossesses pour lesquelles l'isotrétinoïne a été débuté après la conception (pas de test de grossesse avant le début de traitement) est restée stable et la part des femmes sans contraception (30 %) n'a pas

diminué par rapport à l'étude précédente. Ce renforcement du plan de prévention des grossesses s'est donc traduit par une certaine amélioration des pratiques et un retour à une incidence identique à celle observée avant la modification de l'AMM européenne en 2004 qui avait rendu la prescription d'isotrétinoïne moins contraignante.

Cette dernière enquête soulève également le problème de la forte proportion de grossesses menées à terme (23 %) malgré une exposition à l'isotrétinoïne pendant la période à risque malformatif, alors qu'il s'agit d'un tératogène puissant. Enfin, si on collige l'ensemble des malformations observées lors de ces 5 études, on totalise 741 grossesses exposées pendant la période à risque dont 553 d'évolution connue : 430 ont été interrompues (78 %) et 22 fœtus étaient porteur de malformations soit une incidence de 16 % [10–23]. Comme dans d'autres pays, le programme de prévention n'a pas l'efficacité escomptée et n'a pas conduit à diminuer

suffisamment l'incidence de ces grossesses. Cependant, cette défaillance n'est probablement pas due au programme lui-même, mais au fait qu'il ne soit pas appliqué, ce qui est confirmé par les 5 études françaises qui ont toutes montré que les recommandations n'étaient pas suivies (ni par les professionnels de santé, ni par les femmes). La seule façon d'éviter la survenue de grossesse lors de l'utilisation de ce médicament tératogène serait sans doute de conditionner de façon plus stricte sa délivrance au respect des modalités de prescription définies par l'AMM.

CRPV de Tours – 6 novembre 2012; Thérapie 2014; 69:53–63.

Déclaration d'intérêts

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