



Reçu le :
26 janvier 2016
Accepté le :
9 février 2016
Disponible en ligne
10 mai 2016



CrossMark

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Info-médicaments : spécial néonatalogie

Drugs news

M.-S. Agier, F. Beau-Salinas, C. Lengellé, T. Bejan-Angoulvant,
A.-P. Jonville-Béra*

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

1. Résumés de la littérature – Grossesse

1.1. Le tramadol en début de grossesse augmente le risque de malformation ?

Il n'y avait que très peu de données disponibles à ce jour sur les risques liés à la prescription du tramadol au 1^{er} trimestre de grossesse. Cette étude suédoise a comparé l'évolution de 1751 grossesses exposées au tramadol en début de grossesse à des femmes n'ayant pas pris de tramadol issues de la même base de données. Les femmes ont été interrogées sur leur consommation médicamenteuse au moment de la consultation prénatale entre 10 et 12 semaines d'aménorrhée. Par rapport aux femmes n'ayant pas consommé de tramadol avant 12 SA, le risque de malformation global était majoré de 30 % (OR : 1,3 [1,06–1,69]), le risque de malformation sévère de 33 % (OR : 1,33 [1,05–1,70]) et le risque de malformation cardiaque de 56 % en particulier pour les anomalies septales (augmenté de 78 %).

Cependant, les patientes ayant pris du tramadol étaient plus âgées, plus souvent fumeuses, avaient un IMC plus élevé, avaient plus souvent pris d'autres médicaments, en particulier un anti-reflux ou un antihypertenseur.

Dans la même cohorte, les auteurs ont également trouvé une augmentation du risque malformatif, en particulier de malformation cardiaque, chez les femmes ayant pris de la codéine, ce qui n'est pas en accord avec les données déjà nombreuses sur la codéine. En revanche, il n'y avait pas d'augmentation du risque malformatif avec le dextropropoxyphène, ni avec les autres opiacés. Cette étude permet de rappeler la nécessaire prudence sur l'utilisation des médicaments au 1^{er} trimestre de grossesse tant que les données collectées ne sont pas suffisamment importantes. D'autres

études sont nécessaires pour confirmer les effets tératogènes du tramadol.

Dans l'attente, si un antalgique opiacé est nécessaire au 1^{er} trimestre, il semble préférable d'utiliser la codéine pour laquelle les données disponibles à ce jour sont (encore) rassurantes.

Rev Med Perinat Reproductive Toxicology 2015;58:246–51.

1.2. Antidépresseurs pendant la grossesse : risque d'autisme controversé

Après la médiatisation récente du risque de troubles du spectre de l'autisme chez les enfants exposés in utero à l'acide valproïque qui a été confirmée par plusieurs études de pharmaco-épidémiologie bien conduites, le risque des antidépresseurs en particulier des inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) est maintenant évoqué. Cette étude canadienne a été conduite dans la base de données de remboursement du Québec. Tous les enfants nés à terme (plus de 37 SA) entre janvier 1998 et décembre 2009 pour lesquels la mère avait bénéficié d'une couverture sociale au moins 12 mois avant et pendant la grossesse ont été inclus. L'exposition a été définie par au moins une prescription d'antidépresseur pendant la grossesse, la période d'intérêt étant limitée aux 2^e et 3^e trimestres de grossesse, période correspondant au développement cérébral foetal. Pour chaque enfant, les auteurs ont recherché toute hospitalisation ou consultation associée à un diagnostic de trouble du spectre de l'autisme (TSA) entre la naissance et la fin de la période de suivi. Les caractéristiques socio-démographiques, les antécédents psychiatriques et les pathologies chroniques maternelles et les caractéristiques de l'enfant ont été prises en compte. Dans la cohorte ainsi constituée de 145 456 enfants, 1054 (soit 0,72 %) ont eu au moins un diagnostic de TSA au cours du suivi. L'âge moyen au diagnostic était de 4,6 ans (médiane 4 ans). Il s'agissait 4 fois plus souvent d'un garçon que d'une fille. Chez les 4724 enfants

* Auteur correspondant.

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

(3,2 %) exposés in utero à un antidépresseur, 2532 l'ont été pendant le 2^e et/ou le 3^e trimestres. Parmi eux, 31 (1,2 %) ont un diagnostic de TSA. Les patientes ayant reçu un antidépresseur pendant la grossesse avaient plus souvent une pathologie psychiatrique ou une comorbidité étaient plus âgées et avaient plus souvent un enfant déjà porteur de TSA. Après ajustement, les auteurs concluent que l'utilisation d'antidépresseur pendant le 2^e et/ou le 3^e trimestres est statistiquement associée à une augmentation du risque de TSA (HR : 1,87 [1,15–3,04]) alors que leur utilisation pendant le 1^{er} trimestre n'augmentait pas significativement ce risque. Parmi les antidépresseurs, seuls les inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine (HR : 2,17 [1,20–3,93]) et l'association de plusieurs antidépresseurs de classes différentes (HR : 4,39 [1,44–13,32]) majorent le risque de trouble autistique. Cette association persiste après prise en compte des facteurs confondants tels que l'âge et les antécédents psychiatriques maternels. Les auteurs concluent que leur étude a permis d'établir que la prise d'antidépresseur, particulièrement d'un IRS, pendant les 2^e et 3^e trimestres de la grossesse, faisait presque doubler le risque d'autisme, ce qui a été largement relayé dans les médias. Cependant, il convient de rester prudent avant de conclure trop rapidement à cette association. D'abord parce que d'autres études n'ont pas trouvé d'augmentation du risque de TSA avec ces médicaments. Ensuite, parce que ces résultats reposent sur un très faible effectif de cas exposés et que le nombre de comparaisons effectuées n'a pas été pris en compte dans l'analyse statistique. Enfin, les limites de cette étude sont celles de l'utilisation des bases de données : on ne sait pas si le médicament prescrit à la femme a été effectivement pris et à quelle période, ni si le diagnostic codé comme TSA a bien été confirmé. Cette étude nécessite donc confirmation et ne doit pas conduire à remettre en cause la prescription d'un antidépresseur, en particulier d'un IRS, pendant la grossesse lorsque cela est nécessaire. Elle permet juste de rappeler que le désir de grossesse est probablement l'occasion de réévaluer la nécessité de leur poursuite.

JAMA Pediatr 2016;170(2):117–24.

1.3. Paroxétine et grossesse : risque de malformation cardiaque confirmé

Jusqu'en 2005, la paroxétine était, comme les autres antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), considérée comme sans risque pendant la grossesse. Mais une petite étude du laboratoire commercialisant le princeps a suggéré une augmentation du risque de malformation cardiaque en cas d'exposition in utero au 1^{er} trimestre, ce qui a fait l'objet d'une mise en garde dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et son utilisation a été déconseillée pendant la grossesse. Depuis, plusieurs études de méthodologies différentes ont été publiées avec des résultats divergents. Cependant, elles permettaient d'estimer que le risque

de malformation cardiovasculaire était inférieur à 2 %, le taux attendu dans la population générale étant d'environ 1 %.

Cette équipe canadienne a réalisé une méta-analyse des études ayant évalué les conséquences d'une exposition à la paroxétine au 1^{er} trimestre. Après sélection, elle a inclus 23 études, dont 16 ayant analysé le risque de malformation majeure et 19 le risque de malformation cardiaque. Les auteurs concluent que l'exposition à la paroxétine au 1^{er} trimestre est associée à une augmentation de 23 % du risque de malformation congénitale majeure (OR : 1,23 [1,10–1,38]) par rapport aux enfants non exposés (mères non traitées ou traitées par un autre antidépresseur) et de 66 % (OR : 1,66 [1,09–2,53]) si les témoins sont des enfants de femmes traitées par un autre antidépresseur (IRS ou non). Le risque de malformation cardiaque est augmenté de 28 % (OR : 1,28 [1,23–1,62]) par rapport aux enfants non exposés (mères non traitées ou traitées par un autre antidépresseur). Les malformations cardiaques significativement augmentées sont les anomalies des cloisons intracardiaques (OR : 1,42 [1,07–1,89]) dont les communications interauriculaires (OR : 2,38 [1,14–4,97]) et les défauts de la voie d'éjection du ventricule droit (OR : 2,29 [1,06–4,93]). Cette estimation du risque n'est pas modifiée par les analyses de sensibilité prenant en compte la méthodologie de l'étude, les critères d'inclusion/exclusion, la fenêtre d'exposition, la période de détection des malformations et les facteurs de confusion. Mais les auteurs n'expliquent pas la raison de l'existence d'un risque plus élevé lorsque l'on compare les nouveau-nés à ceux de femmes traitées par un autre antidépresseur plutôt qu'à ceux de femmes traitées ou non.

Cette méta-analyse confirme donc l'augmentation du risque de malformations majeures et de malformations cardiaques associées à une exposition au 1^{er} trimestre à la paroxétine. Cependant, l'interprétation de ces données doit prendre en compte le risque de base qui est peu élevé (3 % pour les malformations majeures et 1 % pour les malformations cardiaques). Ainsi, pour une grossesse donnée, une augmentation relative de 66 % fait donc passer le risque de malformation cardiaque de 1 % à un peu moins de 2 %. En cas de traitement par paroxétine, il semble donc préférable de changer d'IRS avant la conception si cela est possible. Mais si la grossesse n'a pas été planifiée, il convient de rassurer la patiente et de prévoir une échographie centrée sur le cœur lors de l'échographie morphologique.

Br J Clin Pharmacol. 2015 Nov 27. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12849>.

1.4. Fœtotoxicité des AINS, des IEC et des sartans : trop souvent méconnue des prescripteurs

Les auteurs de cette étude réalisée en Franche-Comté ont utilisé les données du régime général de l'Assurance Maladie entre août 2009 et avril 2011. Ils ont analysé les médicaments remboursés à des femmes enceintes en ciblant le 3^e trimestre de grossesse. Sur 15 027 patientes, 12 022 (80 %) ont eu au

moins une prescription remboursée après leur 6^e mois de grossesse. Il s'agissait le plus souvent d'antalgiques (79 %), d'anti-infectieux (46 %) ou de médicaments utilisés en gastroentérologie (33 %). À noter que 326 médicaments (donc 10 % des prescriptions !) prescrits à 302 femmes (donc 2,5 % des patientes !) étaient contre-indiqués en fin de grossesse. Il s'agissait le plus souvent d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (diclofénac ou ibuprofène), d'un vaccin antirubéoleux, d'une cycline, de metformine, d'un inhibiteur d'enzyme de conversion ou d'un sartan. Pour mémoire, les AINS (quelle que soit leur voie d'administration) sont formellement contre-indiqués après 24 semaines d'aménorrhée en raison du risque d'atteinte rénale, de fermeture prématurée du canal artériel et de mort fœtale in utero. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans sont formellement contre-indiqués aux 2^e et 3^e trimestres de grossesse puisqu'ils induisent des anomalies de développement des tubules rénaux se traduisant par une insuffisance rénale fœtale, soit intra-utérine alors compliquée d'un anamnios voire d'une mort fœtale, soit périnatale qui peut être définitive.

Même s'il faut prendre en compte certaines limites de cette étude qui portent sur les médicaments remboursés et donc n'ont pas pris en compte l'automédication et qu'à contrario, un médicament prescrit n'est pas forcément destiné à la femme enceinte ou n'a pas été forcément pris par elle, il n'en est pas moins important de rappeler que certains médicaments sont contre-indiqués en seconde partie de grossesse non pas en raison d'un effet malformatif mais en raison d'un effet fœtotoxique, qui peut être tout aussi grave.

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2015.

1.5. Anticancéreux après le 1^{er} trimestre de grossesse : quelques données rassurantes

La découverte d'un cancer pendant la grossesse est toujours une situation très compliquée à gérer pour les cliniciens en raison de la toxicité des anticancéreux et surtout de la crainte du risque de malformation majeure. Si la prescription d'un anticancéreux au 1^{er} trimestre de grossesse pose problème en raison des effets malformatifs démontrés pour certains d'entre eux (comme le méthotrexate), leur utilisation après la période d'embryogenèse (après 10 semaines de grossesse environ) est souvent possible. Cette étude récente porte sur le suivi de 129 enfants dont 96 (74,4 %) ont été exposés à une chimiothérapie après 10 semaines de grossesse, 11 (8,5 %) à une radiothérapie et 13 (10 %) à une chirurgie seule. Leur développement a été comparé à celui d'enfants témoins appariés. L'âge moyen à l'accouchement était de 36 semaines. Si le poids de naissance était inférieur au 10^e percentile chez 22 % des enfants exposés in utero à un anticancéreux (versus 15 % dans le groupe témoin), il n'y avait pas de différence pour le développement général et pour le développement cognitif à 22 mois de vie. Dans l'analyse en sous-groupe des 126 enfants

exposés in utero à une anthracycline, le bilan cardiaque (ECG et échocardiographie) était identique à celui du groupe témoin.

Ce faible taux de conséquence fœtale s'explique probablement par un passage placentaire très variable des anticancéreux (expliqué par un métabolisme placentaire de certains anticancéreux et par la présence de transporteurs) ce qui contribuerait à protéger le fœtus. Par ailleurs, les conséquences néonatales précoces, en particulier la toxicité hématologique, n'ont pas été analysées dans cette étude et la date de dernière administration de la chimiothérapie (dont on sait qu'elle doit se situer au moins un mois avant la naissance afin de diminuer le risque de toxicité hématologique néonatale) n'est pas donnée. Enfin, les effets très retardés (en termes de toxicité cardiaque ou neurologique) nécessitent un suivi plus prolongé pour être dépistés. Cependant, cette étude permet de rappeler que la prise en charge d'un cancer pendant la 2^e partie de grossesse est le plus souvent possible sans sous-traiter la mère et en lui permettant de poursuivre sa grossesse.

NEJM 2015;373:1824-34.

2. Informations de sécurité de l'ANSM – Grossesse et allaitement

2.1. Valproate et dérivés (Dépakine[®] et génériques, Micropakine[®], Dépakote[®], Dépamide[®]) : restrictions d'utilisation

Depuis décembre 2014, le valproate de sodium et ses dérivés (divalproate de sodium, valpromide) ne doivent plus être prescrits aux filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative, en raison du risque élevé de malformations congénitales (10 %) et de troubles graves du développement (30 à 40 %) (cf. alerte du 22/12/2014). Pour les patientes pour lesquelles ces médicaments sont indispensables, l'ANSM informe que :

- la prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, et nécessite le recueil de l'accord de soins signé après information de la patiente ;
- le renouvellement peut être fait par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise ;
- la réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être régulière (au moins 1 fois/an), notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, qu'une femme envisage une grossesse, et en urgence en cas de grossesse ;
- pour la délivrance par le pharmacien, la prescription initiale et l'accord de soins signé sont obligatoires, dès à présent pour les initiations de traitement et au plus tard le 31/12/2015 pour les traitements en cours. Les patientes actuellement traitées en âge de procréer ou susceptibles de l'être

doivent consulter dans les meilleurs délais un médecin spécialiste.

2.2. Mycophénolate (Cellcept[®], Myfortic[®] et génériques) : risque d'avortement spontané et de malformations

De nouvelles données concernant le mycophénolate confirment l'importance du risque déjà connu d'avortement spontané et de malformations majeures chez l'enfant exposé in utero, notamment. Dans l'attente des conclusions de l'évaluation européenne, l'ANSM :

- rappelle les risques liés à l'exposition au mycophénolate pendant la grossesse ;
- insiste sur la nécessité de se conformer strictement aux indications des AMM.

Pour mémoire, les femmes en âge de procréer doivent :

- être informées du risque malformatif du mycophénolate et de la nécessité d'éviter une grossesse en cours de traitement et jusqu'à 6 semaines après la fin ;
- ne débuter un traitement par mycophénolate qu'après un test de grossesse négatif ;
- utiliser une méthode de contraception efficace avant, pendant et jusqu'à 6 semaines après son arrêt ;
- être averties, en cas de survenue d'une grossesse au cours du traitement, de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin et de ne pas arrêter au préalable leur traitement.

2.3. Primalan[®] (méquitazine) : restrictions d'indication

Le laboratoire Pierre Fabre Médicament informe que désormais la méquitazine, antihistaminique H₁ phénothiazinique :

- est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 2 ans (insuffisance de données d'efficacité) et en cas d'allaitement (passage inconnu dans le lait maternel, risque chez le nouveau-né de sédation, d'excitation paradoxale voire, par analogie avec le risque évoqué avec les phénothiazines, d'apnées du sommeil) ;
- n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (absence de données pertinentes permettant d'évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique et risque néonatal d'effets atropiniques).

2.4. Isotrétinoïne orale : prescription initiale restreinte aux dermatologues

En raison de la persistance de grossesses exposées à ce médicament tératogène, l'importance du respect des mesures en place est rappelée, en particulier pour les femmes, d'une contraception efficace et d'un test de grossesse (bêta-HCG plasmatique) obligatoire dans les 3 jours précédant toute

prescription (à l'initiation et à chaque renouvellement mensuel) et 5 semaines après l'arrêt du traitement.

2.5. Thiocolchicoside (Coltramyl[®] et génériques) : restrictions d'utilisation

Le thiocolchicoside est indiqué dans le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans. Des études chez l'animal ont montré que l'un de ses métabolites induisait une aneuploïdie (facteur de risque de tératogénicité, d'avortement spontané, d'altération de la fertilité masculine et potentiellement de cancer). Ce risque est plus important en cas d'exposition prolongée. Ces nouvelles données ont conduit l'ANSM en accord avec l'EMA, à des restrictions d'utilisation :

- utilisation uniquement en traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en cas de pathologie rachidienne aiguë, chez l'adulte (> 16 ans) ;
- posologie limitée à 16 mg/jour per os avec une durée maximale de 7 jours et 8 mg/jour IM avec une durée maximale de 5 jours ;
- ne plus utiliser pour le traitement au long cours ;
- contre-indication chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace, pendant la grossesse et l'allaitement.

2.6. Soriatane[®] (acitrétine) : limitation de la prescription

Soriatane[®] (acitrétine) est indiquée dans les formes sévères de psoriasis, de troubles de la kératinisation et de lichen-plan. En raison de ses effets tératogènes, un programme de prévention de la grossesse a été mis en place depuis 2012 pour toute femme en âge de procréer. Dans une cohorte récente de 7663 femmes âgées de 15 à 49 ans, seules 11 % avaient bénéficié d'un test de grossesse avant le début du traitement, 25 % d'un test de grossesse pendant le traitement et 23 % après l'arrêt du traitement. Dans cette cohorte, 357 grossesses ont été observées au cours du traitement par Soriatane[®] ou dans les 2 ans suivant son arrêt. Ceci a conduit l'ANSM à réserver la prescription initiale du Soriatane[®] aux dermatologues, le renouvellement étant possible par tous médecins dans la limite d'un an au terme duquel une nouvelle prescription par un dermatologue est requise. Par ailleurs, la transformation d'acitrétine en un métabolite également tératogène et à très longue demi-vie d'élimination étant favorisée par l'alcool, la patiente doit être clairement informée que la consommation d'alcool (quelle que soit sa quantité) est contre-indiquée pendant le traitement et les deux mois qui suivent son arrêt.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.