

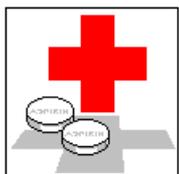
Actualités en Pharmacologie Clinique

Rédigé par l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance Centre - Val de Loire

Supplément 3 - Janvier 2016

Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

Service de Pharmacologie Clinique
Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie
et d'Information sur le Médicament
CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9
☎ : 02.47.47.37.37 Fax : 02.47.47.38.26 E-mail : crpv@chu-tours.fr



Éditorial

Ce numéro, 3ème supplément de nos « Actualités en Pharmacologie Clinique », porte sur la prescription pendant la grossesse et l'allaitement. Il contient des résumés d'articles récents sur ce thème ainsi que d'autres déjà parus dans des numéros précédents. C'est l'occasion pour nous de rappeler aux prescripteurs que les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) sont également des Centres d'Informations sur le Médicament et que, parmi nos missions, figure l'aide à la prescription pendant la grossesse et l'allaitement.

Cette aide à la prescription ou à l'évaluation des risques s'appuie sur une expertise médicale de données nationales et internationales, objectives, validées et régulièrement mises à jour. Elle fait l'objet d'une réponse écrite personnalisée. L'équipe du CRPV de Tours, composée de médecins et de pharmaciens est donc à la disposition des médecins et des sages-femmes pour les aider à choisir, en fonction de l'indication et du terme, le médicament le plus adapté à la femme enceinte. Chez les femmes ayant un traitement chronique qui ont un projet de grossesse, l'aide porte sur le choix de la conduite à tenir la plus appropriée quant à la substitution éventuelle du ou des médicaments et la surveillance fœtale et néonatale à mettre en place. Enfin, le Centre peut aider le praticien ou la sage-femme à évaluer les risques spécifiques pour une grossesse ayant débuté pendant un traitement. Ces risques seront déterminés en prenant en compte la période d'exposition, la posologie et les données déjà disponibles pour ce médicament.(suite page 2)

Supplément "Grossesse - Allaitement"

	Page		Page
GROSSESSE		ALLAITEMENT	
Tramadol : augmentation du risque de malformation	2	Médicaments et allaitement : quelques rappels.....	10
Antidépresseurs et risque d'autisme	2	Antiépileptiques : on manque d'études de bonne qualité.....	11
Paroxétine : risque de malformation cardiaque confirmé.....	3		
Fœtotoxicité des AINS, des IEC et des sartans	3	INFORMATIONS DE SÉCURITÉ DE L'ANSM.....	11
Anticancéreux après T1 : quelques données rassurantes.....	4		
Peu d'informations claires pour le praticien.....	4		
Hyperthyroïdie : privilégier le propylthiouracile.....	5		
Topiramate : risque de fente labio-narinaire et palatine.....	5		
Topiramate, zonisamide : faible poids de naissance	6		
Méthotrexate oral : risque malformatif	6		
Sumatriptan et grossesse.....	7		
Azathioprine : surveiller les métabolites maternels.....	7		
Antirétroviraux : risque malformatif	8		
Anti-TNF α : quelles conséquences pour le nourrisson ?.....	9		
Contrôle de l'HTA pendant la grossesse.....	9		
Isotrétinoïne : encore des grossesses exposées !.....	10		

**LE CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT**

Répond à tous vos questions sur les médicaments
Reçoit et analyse vos notifications d'effets indésirables
Est facile à joindre ☎ 02-47-47-37-37

La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance des effets indésirables des médicaments est obligatoire.
Ces déclarations peuvent être faites par téléphone, par courrier ou par fiche de déclaration disponible sur
<http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

Éditorial (suite...)

Les risques inhérents à une exposition médicamenteuse pendant la grossesse ne se limitent pas aux risques malformatifs. Comme vous pourrez le constater dans ce numéro, certains médicaments sont fœtotoxiques et donc contre-indiqués aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse (AINS, IEC, sartans...), d'autres se concentrent chez le fœtus en fin de grossesse (comme l'adalimumab et l'infliximab) ce qui peut conduire à une immunodépression néonatale prolongée de plusieurs semaines après la naissance. Enfin, vous verrez dans ce numéro que même dans des situations paraissant très compliquées à gérer comme la découverte d'un cancer pendant la grossesse, il est souvent possible d'utiliser les anticancéreux souhaités si le 1^{er} trimestre est terminé.

Ce numéro est également l'occasion de rappeler que beaucoup de médicaments peuvent être autorisés pendant l'allaitement. Pour chaque couple mère/enfant, il existe une ou plusieurs solutions permettant de poursuivre l'allaitement (changement de médicament, aménagement des tétées,...) qui dépendent de l'indication, du médicament, de l'âge et de la santé du bébé. Là aussi, le CRPV de Tours, en tant que Centre d'Information sur le médicament, est à votre disposition pour répondre à toutes vos questions. Alors, n'hésitez pas à nous appeler !

AP Jonville-Béra

RÉSUMÉS DE LA LITTÉRATURE Grossesse

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

AP Jonville-Béra

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*

Antidépresseurs pendant la grossesse : Risque d'autisme controversé

AP Jonville-Béra

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^{ème} et 3^{ème} 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 145456 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 (3,2 %) exposés in utero à un antidépresseur, 2532 l'ont été pendant le 2^{ème} et/ou le 3^{ème} trimestre. 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^{ème} et/ou le 3^{ème} trimestre 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^{ème} et 3^{ème} 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 2015; Dec 14:1-8. doi: 10.1001 [Epub ahead of print]

Paroxétine et grossesse : Risque de malformation cardiaque confirmé

MS Agier

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 métaanalyse 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 métaanalyse 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. doi: 10.1111/bcp.12849.

Fœtotoxicité des AINS, des IEC et des sartans : Trop souvent méconnue des prescripteurs

AP Jonville-Béra

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^{ème} trimestre de grossesse. Sur 15 027 patientes, 12 022 (80 %) ont eu au moins une prescription remboursée après leur 6^{ème} mois de grossesse. Il s'agissait le plus souvent d'antalgiques (79 %), d'anti-infectieux (46 %) ou de médicaments utilisés en gastroentérologie (33 %). A 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^{ème} et 3^{ème}

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 porte sur les médicaments remboursés et donc n'a 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

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

AP Jonville-Béra

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'embryogénèse (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^{ème} 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^{ème} 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

RÉSUMES DE LA LITTÉRATURE (numéros précédents)

Médicament, grossesse et allaitement : Peu d'informations claires pour le praticien

Actualités en Pharmacologie Clinique Juillet-Décembre 2014

AP Jonville-Béra

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), lorsqu'il n'est pas trop long, est le seul outil rapidement disponible pour le praticien afin d'évaluer si un médicament peut être prescrit pendant la grossesse ou autorisé pendant l'allaitement. Il s'agit d'une information officielle, validée par les autorités de santé au moment de l'AMM du médicament, qui devrait donc constituer la base de l'information des professionnels de santé sur les modalités d'utilisation d'un médicament.

Cette équipe a analysé la rubrique « grossesse et allaitement » figurant dans les RCP des 582 médicaments ayant une AMM européenne centralisée à la date d'avril 2011 en excluant les contraceptifs, les médicaments non indiqués chez la femme en âge de procréer, ceux utilisés uniquement en pédiatrie ou chez l'homme. L'information contenue dans cette rubrique a été classée comme « concluante » s'il était indiqué clairement que le médicament pouvait être utilisé ou était contre-indiqué et comme « ambiguë » lorsqu'il était indiqué que le médicament devrait être utilisé avec précaution, qu'il était préférable de ne pas l'utiliser ou de ne l'utiliser que si le bénéfice dépassait les risques. Concernant la grossesse, parmi les 534 RCP analysés, 67,2% mentionnaient qu'il n'y avait pas de donnée

clinique chez la femme enceinte. Parmi les 106 RCP faisant état d'une expérience clinique chez la femme enceinte, 14,2 % ne donnaient aucune information concernant le risque potentiel d'effet indésirable pour l'enfant à naître. Concernant les risques pour une femme ayant été accidentellement exposée, 87,3% des RCP ne donnaient aucune information sur les modalités de prise en charge de la femme. Aucune information n'était donnée sur l'utilisation du médicament chez la femme en âge de procréer dans 70,6% des RCP et si pour 29,4% il était noté qu'une contraception devrait être utilisée pendant le traitement, seuls 79% indiquaient quelle était la durée de la contraception à poursuivre après l'arrêt du médicament. Ainsi, l'information concernant la grossesse a été considérée comme « ambiguë » pour 57% des RCP.

Les données concernant l'allaitement étaient aussi pauvres. Sur les 534 RCP analysés, seuls 88 (16,5%) RCP indiquaient que le médicament est excrété dans le lait, mais pour la plupart (88,6%) sans donner d'information sur les risques pour le nouveau-né allaité. Si seuls 6,7% indiquaient clairement que le médicament pouvait être utilisé, plus de 92% déconseillaient l'allaitement, pour la plupart malgré l'absence

d'information sur le passage dans le lait. Les auteurs ont considéré que l'information concernant l'allaitement était « ambiguë » pour 16.5% des RCP.

Malheureusement, si 83.5% des RCP ont une information « concluante », on peut déplorer qu'elle ne soit pas adaptée, puisque la plupart déconseillent l'allaitement sans prendre en compte les données scientifiques récentes... Cette étude aurait d'ailleurs pu

prendre en compte les données publiées, ce qui aurait permis d'insister davantage sur le décalage entre les informations scientifiques disponibles et le contenu des RCP. Il y a donc encore beaucoup de travail à faire pour améliorer l'information des prescripteurs sur l'utilisation des médicaments et leurs risques pendant la grossesse et l'allaitement.

BJCP doi : 10.1111/bcp.12515

Hyperthyroïdie et grossesse : Privilégier le propylthiouracile

Actualités en Pharmacologie Clinique Juillet-Septembre 2015

AP. Jonville-Bera

La maladie de Basedow touche avec prédilection la femme jeune et affecte entre 1 et 4/1000 femmes enceintes. Les conséquences d'une hyperthyroïdie non traitée ou mal équilibrée sont préjudiciables tant pour la mère (risque de fausse-couche spontanée, de crise aiguë thyrotoxique, de prééclampsie...) que le fœtus (mort in utero, prématurité, goitre, ...).

Deux grandes familles d'antithyroïdiens sont utilisables, les dérivés imidazolés soufrés (carbimazole, méthimazole et thiamazole) et les thiouraciles (benzylthiouracile, propylthiouracile).

Sur la base d'une cinquantaine de cas isolés, un tableau malformatif spécifique est attribué au carbimazole même à faible posologie qui associe une aplasia cutis (agénésie partielle du cuir chevelu rarement associée à un déficit osseux sous jacent), une atrésie des choanes (touchant choanes osseux et/ou membraneux, parfois bilatérale et responsable de détresse respiratoire néonatale), une dysmorphie faciale et plus rarement des anomalies de la paroi abdominale (omphalocèle ou laparoschisis), une atrésie de l'œsophage, une fistule trachéo-oesophagienne, des anomalies mamelonnaires, un colobome de la rétine ou de l'iris, et des malformations cardiaques ou de l'aorte. Cependant, certaines de ces anomalies sont parfois observées en cas d'hyperthyroïdie maternelle non traitée, faisant également évoquer le rôle propre de l'hyperthyroïdie maternelle.

Si des études cas témoin ont confirmé une association forte entre exposition au carbimazole au 1^{er} trimestre et risque d'atrésie des choanes ou d'omphalocèle, 3 études de cohorte n'ont pas retrouvé d'augmentation de l'incidence globale des malformations majeures chez plus de 400 nouveau-nés exposés au 1^{er} trimestre.

Pour le propylthiouracile, des études anciennes (dont 2 cohortes) ont conclu à l'absence probable de risque malformatif.

Cette équipe chinoise a réalisé une méta-analyse des études de cohorte (prospectives ou rétrospectives) portant sur des expositions aux antithyroïdiens de synthèse pendant la grossesse. La méta-analyse a inclus 7 études portant sur une exposition au propylthiouracile, 7 sur une exposition au carbimazole ou au méthimazole et 2 sur une exposition à la fois au propylthiouracile et à un dérivé imidazolé, toutes publiées entre 1994 et 2013. Les auteurs concluent que le risque d'anomalie congénitale est multiplié par 1,2 ([1.02-1.42]) en cas d'exposition au propylthiouracile,

par 1.64 ([1.39-1.92] en cas d'exposition au carbimazole ou au méthimazole et par 1.83 ([1.30-2.56]) en cas d'exposition à la fois au propylthiouracile et au carbimazole ou au méthimazole pendant la grossesse. Ces risques étaient peu modifiés dans l'analyse de sensibilité prenant en compte la nature du groupe témoin (femmes sans hyperthyroïdie et sans antithyroïdien ou femme avec hyperthyroïdie non traitée).

Ainsi, cette méta-analyse conclut à une légère augmentation du risque malformatif après propylthiouracile seul, d'environ 20 %, alors que ce risque est 3 fois plus élevé (64 %) avec le carbimazole ou le méthimazole, ce qui va dans le sens des données déjà publiées. Elles confirment donc que le propylthiouracile offre un meilleur profil de sécurité que le carbimazole ou le méthimazole pour le 1^{er} trimestre de la grossesse.

Chez une femme traitée par carbimazole ou thiamazole, si le diagnostic de grossesse est posé suffisamment tôt, il est donc souhaitable de les substituer par le propylthiouracile. Si la grossesse est découverte tardivement, malgré un effet tératogène qui semble confirmé pour le carbimazole, le risque individuel est très faible et probablement proche de celui attendu dans la population générale, ce qui justifie de rassurer la patiente en proposant une échographie morphologique fœtale soigneuse. En cas d'inefficacité ou d'effet indésirable lié au propylthiouracile, la reprise du carbimazole ou du méthimazole reste possible, de préférence après le 1^{er} trimestre.

Note méthodologique : Cette discordance entre une augmentation du risque malformatif liée à un médicament et l'absence d'augmentation significative du risque malformatif dans les études de cohorte réalisées avec ce médicament s'explique par l'incidence très faible du risque spontané de ces malformations. Il est donc indispensable d'interpréter une augmentation de risque de malformation en prenant en compte l'incidence spontanée de la malformation en cause. Ainsi, un médicament peut multiplier le risque de malformation par 25, si cette malformation est exceptionnelle (par ex : incidence à 1/10⁶ naissances), le risque pour une grossesse exposée est infime (0.00025%).

Topiramate et grossesse : Risque confirmé de fente labio-narinaire et palatine

Actualités en Pharmacologie Clinique Janvier-Juin 2015

AP. Jonville-Bera

Le topiramate est un antiépileptique, également indiqué chez l'adulte dans le traitement prophylactique de la migraine. Ses effets tératogènes chez l'Homme sont rapportés depuis plusieurs années avec notamment un

risque accru de malformations craniofaciales et d'hypospadias. Ainsi, un registre avait montré que l'incidence des malformations congénitales majeures était environ 3 fois supérieure à celle du groupe de

référence (pas de traitement antiépileptique) lorsque le topiramate est utilisé en monothérapie en début de grossesse. En dehors du risque malformatif, il existait une prévalence plus élevée des faibles poids de naissance. Par ailleurs, dans plusieurs études, le risque de fente labio-narinaire et palatine était 3 à 5 fois plus élevé que dans la population générale, mais d'autres études n'avaient pas confirmé ce risque. Cette publication a repris toutes les études chez des femmes exposées au topiramate pendant la grossesse. Ainsi, 6

publications totalisant 3 420 femmes traitées et plus de 1 200 000 témoins ont été analysées. Cette méta-analyse conclut à un risque de fente orale multiplié par 6,25 [3.13 - 12.51] en cas de traitement par topiramate pendant la grossesse. Chez une femme en âge de procréer, il est donc préconisé, dans la mesure du possible, de substituer le topiramate par un autre antiépileptique (*bien sur autre que l'acide valproïque*) avant la conception.

Reproductive Toxicology 2015;53:45-50

Topiramate et zonisamide associés à un faible poids de naissance

Actualités en Pharmacologie Clinique Janvier-Mars 2014

H. Cissoko

Alors que chez l'adulte, la plupart des antiépileptiques ont un effet neutre sur le poids ou l'augmentent, le zonisamide et le topiramate, antiépileptiques de nouvelle génération, favorisent une perte pondérale (d'où leur utilisation détournée et dangereuse à visée amaigrissante). Les informations concernant un éventuel retentissement de ces 2 antiépileptiques sur le poids de naissance après exposition in utero, sont limitées.

Une récente étude américaine s'est intéressée de façon prospective au poids rapporté à l'âge gestationnel des nouveau-nés exposés in utero aux antiépileptiques entre 1997 et 2012 (registre nord-américain des grossesses exposées aux antiépileptiques). Le poids des nouveau-nés de femmes traitées par zonisamide (98) ou par topiramate (347) en monothérapie a été comparé à celui des nouveau-nés de mères traitées en monothérapie par lamotrigine (1581), antiépileptique sans effet notable sur le poids, et à celui des nouveau-nés de mères non épileptiques non traitées (457). Ont été exclus les cas de malformations, les grossesses géminaires, les mort-nés. L'âge gestationnel moyen était de 39 semaines, similaire entre les 4 groupes.

Les nouveau-nés exposés au topiramate ou au zonisamide avaient un poids de naissance plus faible, avec une différence de 221 g ($p < 0,001$) et 202 g ($p < 0,01$) en moyenne respectivement, et une taille plus

petite (différence de 1 cm, $p < 0,01$) comparativement aux nouveau-nés exposés à la lamotrigine. Après ajustement sur différentes variables (âge maternel, tabac, parité,...), la prévalence d'un faible poids par rapport à l'âge gestationnel était de 17,9% pour le topiramate (RR ajusté 2.4 [1.8, 3.3]) et de 12,2% pour le zonisamide (RR 1.6 [0.9, 2.8]) comparés respectivement à la lamotrigine (prévalence de 6,8%). Cependant, le poids maternel n'était pas systématiquement recueilli, et n'a donc pas pu être pris en compte dans les facteurs confondants. Des résultats similaires étaient obtenus lorsque les nouveau-nés exposés au zonisamide ou au topiramate étaient comparés au groupe des nouveau-nés de mères non épileptiques : RR 3.5 [2.1, 5.7] pour le topiramate et RR 2.2 [1.1, 4.4] pour le zonisamide.

Ces résultats sont en accord avec ceux d'une étude plus ancienne, qui avait montré un plus faible poids de naissance chez des nouveau-nés exposés in utero au topiramate comparativement à une exposition à un autre médicament non antiépileptique. Un mécanisme physiologique similaire pourrait expliquer la perte de poids tant chez l'adulte que chez le fœtus exposé in utero, mais cette hypothèse reste à être confirmée.

Obstet Gynecol. 2014 Jan ;123(1) :21-8

Reprod Toxicol 2008 ; 25 : 388 – 9

Méthotrexate oral en début de grossesse : Quel est le risque malformatif ?

Actualités en Pharmacologie Clinique Avril-Juin 2014

AP. Jonville-Bera

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 embryofetopathie caractéristique associant 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, crâniosténose, craniosynostose, dysmorphie faciale) et plus rarement des malformations cardiaques (tétralogie de Fallot,...). Mais ces malformations ont été rapportées lors de l'utilisation du méthotrexate en cancérologie. 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 cancérologie. 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 apparées 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^{ème} 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 % versus 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 pré-conception, 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 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

Sumatriptan en début de grossesse

Actualités en Pharmacologie Clinique Avril-Juin 2014

H. Cissoko

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 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 malformés par le nombre total des nouveau-nés/fœtus évalués après 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% USA, 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 contrôle 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

Mémo grossesse : En cas de crise de migraine au 1^{er} trimestre, outre les antalgiques habituels (paracétamol, AINS, opiacés), l'utilisation du sumatriptan en traitement ponctuel est possible en seconde intention, les données étant moins nombreuses avec les autres triptans. Aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, les conséquences éventuelles de leurs effets vasoconstricteurs conduisent à déconseiller les triptans. Les AINS sont contre indiqués à partir de 24 SA et les dérivés de l'ergot (ergotamine, dihydroergotamine) sont contre indiqués pendant toute la grossesse.

Azathioprine et grossesse : Surveiller les métabolites maternels pour limiter la toxicité fœtale ?

Actualités en Pharmacologie Clinique Avril-Juin 2014

H. Cissoko

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^{ème} trimestres, au cordon à l'accouchement et 3 mois après la naissance (méthode de Lennard and Singleton et Dervieux). 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. A partir du 2^{ème} trimestre, une diminution significative (115 vs 82 pmol/8x10⁸ GR) de la concentration maternelle en 6-TGN a été observée, les concentrations retournant aux valeurs pré-conceptionnelles 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 pré-conceptionnelles 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/8x10⁸ 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 associées à une thrombopénie. Ces nouveau-nés avaient une concentration moyenne en 6-TGN plus élevée que ceux sans anémie (100 versus 35 pmol/8x10⁸ 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^{ème} trimestre. Ainsi, outre la surveillance de la NFS maternelle au 3^{ème} 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^{ème} trimestre pourrait également être proposée, une valeur élevée étant prédictive d'une toxicité hématologique fœtale.

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

Risque malformatif des antirétroviraux *Actualités en Pharmacologie Clinique Avril-Juin 2014* F. Beau-Salinas

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 13124 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) quelque 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 suffisante 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 post-natales 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.

Anti-TNF α pendant la grossesse : Quelles conséquences pour le nourrisson ?

Actualités en Pharmacologie Clinique Janvier-Mars 2014

AP Jonville-Bera

Les études disponibles à ce jour ne sont pas en faveur d'une augmentation du risque malformatif en cas d'exposition à l'infliximab (Rémicade®) ou à l'adalimumab (Humira®) en début de grossesse. Les cliniciens sont ainsi tentés de les poursuivre pendant la grossesse en cas de pathologie maternelle sévère. Cette probable absence de risque malformatif s'explique par le faible passage transplacentaire de ces 2 médicaments au premier trimestre, en raison de leur structure similaire à celle des immunoglobulines maternelles (IgG). Cette similarité avec les IgG maternelles se traduit, à partir de 20 SA, par un passage transplacentaire actif majeur, qui conduit, en particulier pour l'infliximab, à des concentrations fœtales à la naissance supérieures aux concentrations maternelles, même à distance de l'arrêt. Un cas de BCGite généralisée d'évolution fatale a été publié chez un nouveau-né exposé *in utero* à l'infliximab ayant été vacciné par le BCG. Ainsi, l'infliximab et l'adalimumab ne devraient jamais être administrés au-delà de 26 SA. Mais, en dehors de ce risque d'immunodépression néonatale, on ne connaît pas à ce jour les conséquences éventuelles de l'exposition *in utero* à ces médicaments sur le développement du système immunitaire. Cette étude réalisée en République Tchèque, a suivi 25 nouveaux nés ayant été exposés *in utero* à l'infliximab (n = 22) ou à l'adalimumab (n = 3) jusqu'à un terme médian de 26 SA (17 à 37 SA) en raison d'un traitement maternel pour maladie inflammatoire chronique de l'intestin. La moitié des mères étaient également traitées par azathioprine. Les 25 nouveaux nés ont eu un développement staturo-pondéral normal. Durant le suivi d'une durée moyenne de 34 mois (14 - 70 mois), 20 nourrissons (80%) ont eu une infection pendant la première année de vie : 8 une infection bactérienne (4 exposés à un anti-TNF seul et 4 à un anti-TNF associé à l'azathioprine et/ou un corticoïde) et 4 une infection grave, car nécessitant une hospitalisation (une pyélonéphrite, une pneumopathie, une laryngite, une bronchite). La vaccination a été

retardée chez 2 nourrissons, en raison d'une concentration plasmatique en infliximab positive au cordon à la naissance mais les 23 autres ont bénéficié d'une vaccination conforme au calendrier vaccinal (DTCP, haemophilus, MMR). Parmi les 15 enfants vaccinés par BCG alors qu'ils avaient une concentration d'infliximab nulle à la naissance, 3 ont fait une réaction locale étendue dont 1 associée à une adénopathie. Chez les 15 enfants ayant bénéficié d'une sérologie post vaccinale, la réponse immunitaire aux valences était satisfaisante, en dehors de l'haemophilus, où le taux d'anticorps était trop faible chez 6 enfants. Pendant le suivi, 7 des 25 enfants (28%) ont développé des signes cliniques d'atopie (6 dermatites atopiques, 1 asthme allergique, 1 allergie aux cacahuètes). Cinq enfants avaient une augmentation des IgE totales et des IgE spécifiques. Parmi les 17 enfants ayant eu un bilan immunologique, 7 (41%) avaient une diminution des immunoglobulines, dont 4 des IgA et des IgG, 1 des IgA seules, 1 des IgG seules et 1 des IgM seules. Cependant, ces diminutions étaient modérées et aucun enfant n'avait de déficit immunitaire sévère. Ces résultats issus d'une série non comparative, nécessitent d'être confirmés par des cohortes comparatives de plus grande taille. Mais ils confirment ceux d'une autre étude où une majoration du risque d'infection chez les nourrissons ayant été exposés *in utero* à l'association d'un anti-TNF et d'un autre immunosuppresseur avait été évoquée. La proportion d'enfants atopiques semble élevée, mais les auteurs estiment qu'elle est proche de celle observée habituellement chez les nourrissons tchèques. Cette étude permet de rappeler que les conséquences potentielles d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse ne se limitent pas aux seules malformations, et qu'il est impératif de prendre également en compte les risques de pathologies ou de troubles fonctionnels potentiellement induits par une exposition après le 1^{er} trimestre.

Inflamm Bowel Dis 2014 ;mars 20 (3) :495-501

Contrôle de l'hypertension pendant la grossesse

Actualités en Pharmacologie Clinique Janvier-Juin 2015

Th. Bejan-Angoulvant

Environ 10 % des femmes enceintes ont une hypertension artérielle (HTA) : 1% est pré-existante (avant 20 SA), 5 à 6% apparaît après 20 SA (HTA gestationnelle) et 2% développeront une prééclampsie (HTA+protéinurie). Une méta-analyse Cochrane de 2014 avait conclu à une absence de bénéfice des antihypertenseurs versus placebo chez les femmes présentant une HTA durant la grossesse : pas de réduction du risque de prééclampsie, ni de mortalité néonatale, ni de prématurité, ni du faible poids de naissance (dans 49 essais soit 4723 femmes enceintes). Le seul bénéfice des antihypertenseurs était d'empêcher l'évolution vers une HTA sévère (>160-170/100 mmHg).

Dans cet essai clinique randomisé, en ouvert, les auteurs ont inclus 987 femmes enceintes entre 14 et 34 SA ayant une HTA légère à modérée (définie comme une PAD <105 mmHg à deux reprises), sans protéinurie, HTA préexistante ou gestationnelle. 493 femmes ont bénéficié d'une stratégie modérée (objectif PAD <100 mmHg) et 488 femmes d'une stratégie intensive (objectif PAD <85 mmHg), l'objectif étant de mettre en évidence une supériorité de la stratégie

modérée permettant de réduire de 25% le risque de complications materno-fœtales.

Cet essai n'a montré aucune différence entre la stratégie modérée comparativement à la stratégie intensive (31% vs 31%) sur la survenue de complications materno-fœtales (fausse-couche, interruption de grossesse, mort in utero, mort néonatale ou nécessité de prise en charge intensive >48h du nouveau-né), ni sur les complications néonatales (mort in utero ou néonatale et très faible poids de naissance). Il n'y avait pas de différence non plus sur les complications maternelles : accident ischémique transitoire (0 vs 1 événement), œdème pulmonaire (2 vs 1), insuffisance rénale (0 vs 1), transfusions (16 vs 8). Le seul bénéfice attendu de la stratégie intensive a été un moindre risque de développer une HTA sévère (>160/110 mmHg, 41% vs 28 %, p<0,01). Il faut noter que la nécessité d'un traitement antihypertenseur n'a pas été de 100% : 73% dans la stratégie modérée et 93% dans la stratégie intensive. Parmi les traitements prescrits, le labétalol était le plus utilisé (69 % dans les 2 groupes). Cette étude, la plus puissante à ce jour, n'a pas montré de bénéfice ni d'effet délétère d'une stratégie de

contrôle tensionnel modéré comparativement à un contrôle strict chez les femmes enceintes ayant une HTA préexistante ou gravidique en dehors d'un risque d'évolution vers une HTA plus sévère, en accord avec

les recommandations récentes de la SFHTA et du CNGOF.

NEJM 2015;372:407-17.

Cochrane Database Syst Rev 2014 ; 2 :CD002252

www.sfta.org

Isotrétinoïne : Encore des grossesses exposées !

Actualités en Pharmacologie Clinique Avril-Juin 2014

AP Jonville-Béra

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^{ème} 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^{ère} 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^{ème} 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 débutée 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.

Thérapie 2014, 69:53-63

RÉSUMÉS DE LA LITTÉRATURE (numéros précédents)

Allaitement

Médicaments et allaitement : Quelques rappels

Actualités en Pharmacologie Clinique Juillet-Décembre 2014

AP Jonville-Béra

La prise de médicaments pendant l'allaitement est une question compliquée à résoudre, source d'un vrai dilemme tant pour les praticiens que pour les patientes. Elle se traduit souvent par deux situations extrêmes : la contre-indication formelle de l'allaitement, position souvent extrémiste et non fondée sur l'existence d'un risque ou l'autorisation sans réserve au seul motif du bénéfice de l'allaitement (tant pour l'enfant que pour la mère), position tout aussi extrême, motivée par le fait que très peu de médicaments présentent des risques cliniquement significatifs pour les nourrissons allaités. La décision d'initier un traitement et de poursuivre ou non l'allaitement ne doit pas être prise à la légère. Elle

doit être étayée par une évaluation individualisée du rapport bénéfice/risque de l'allaitement en prenant en compte les risques pour le nourrisson allaité. Cette évaluation ne peut être réalisée que s'il existe des informations scientifiques

validées permettant d'estimer la quantité de médicament que recevra le nourrisson via l'allaitement maternel. Cette dernière dépend de la concentration du médicament dans le lait, du volume de lait ingéré, de la biodisponibilité orale du médicament chez l'enfant (qui peut être différente de celle de l'adulte) et des possibilités d'élimination du médicament par l'enfant (qui sont souvent diminuées et se traduisent par un

allongement de la demi-vie d'élimination). Ces informations permettent d'estimer la dose théorique reçue par l'enfant qui doit être comparée à la posologie thérapeutique pédiatrique s'il s'agit d'un médicament utilisé en pédiatrie (sinon à la posologie théorique rapportée au poids). Mais le dosage plasmatique du médicament chez l'enfant allaité, effectué après un

certain délai, reste la meilleure mesure, en particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite ou qui ont une demi-vie longue donc un risque d'accumulation.

Antiépileptiques et allaitement : On manque d'études de bonne qualité

Actualités en Pharmacologie Clinique Juillet-Décembre 2014

AP Jonville-Béra

Les antiépileptiques posent un problème majeur lorsque la femme souhaite allaiter : il n'est pas possible de les arrêter pour permettre l'allaitement et il est difficile de les substituer si la patiente est bien équilibrée par son traitement. Si le passage lacté est important, le nourrisson allaité sera exposé à un risque d'effets indésirables, en particulier neurologiques (sommolence...) souvent dose-dépendants.

Les auteurs de cette étude ont recherché dans les bases « Lactmed » et « PubMed » les publications (y compris les abstracts et les case-report) portant sur le passage lacté de 19 antiépileptiques. Les études ne comportant pas de dosage du médicament dans le lait ont été éliminées. Les études retenues devaient prendre en compte : la posologie maternelle, le délai entre la prise maternelle et la mesure de la concentration dans le lait, les modalités de prélèvements du lait (avant et après la tétée ou un aliquote de tétée complète), et en cas de cinétique au moins 5 échantillons de lait et de plasma maternel entre 2 prises (avec mesure de la concentration du métabolite actif si présent) et/ou une mesure de concentration plasmatique chez l'enfant. L'évaluation du rapport lait/plasma (L/P) était jugée correcte si elle était calculée à partir du rapport des AUC de la concentration du médicament dans le lait et dans le plasma maternel sur au moins 5 échantillons et la dose absolue reçue par l'enfant devait être évaluée à partir de la quantité totale de lait sur 24 heures ou sur au moins 5 échantillons recueillis entre 2 doses (recommandation de la FDA et de l'International Lactation Consultant Association). L'analyse a porté sur 62 études publiées, le nombre d'études par médicament variant de 1 (pour la prégabaline et le vigabatrin) à 12 (pour la carbamazépine). Seules 6 études ont correctement estimé la quantité journalière

d'antiépileptique reçue par l'enfant allaité : 2 pour la lamotrigine (29 patientes), 1 pour la carbamazépine (3 patientes), 1 pour la phénytoïne (1 patiente), 1 pour la gabapentine (1 patiente) et 1 pour le vigabatrin (2 patientes). Le rapport L/P n'était correctement estimé que dans 2 études : 1 avec la lamotrigine (6 patients) et 1 avec la gabapentine (1 patiente). En dehors de la lamotrigine, pour laquelle il existe une étude de « grande » taille totalisant 29 patientes, toutes les études ne portaient que sur 1 à 3 patientes, ce qui ne permet pas de généraliser les résultats, une variabilité inter individuelle étant possible. La plupart de ces études ont estimé la quantité de médicament reçue par l'enfant en utilisant une seule mesure de concentration du médicament dans le lait (et non une AUC basée sur 5 mesures de concentrations), ce qui représente un biais majeur. En effet, une mesure unique ne permet pas de refléter correctement le passage lacté d'un médicament car ce passage varie en fonction de la période de la journée et de la cinétique du médicament. Enfin de nombreuses études ne donnent pas la posologie prise par la mère, ce qui rend impossible le calcul de la dose relative reçue par l'enfant. Ainsi, en dehors de la lamotrigine, pour laquelle il existe des études correctes avec des effectifs suffisants, toutes les autres études donnent une estimation au mieux très approximative, et au pire fautive. Les auteurs concluent, vous vous en doutez, qu'il est indispensable de réaliser des études de méthodologie correcte afin d'évaluer le passage lacté des médicaments. Ces études sont d'autant plus nécessaires en cas de traitement chronique qu'il est toujours difficile de substituer. Il faut donc se méfier des conclusions trop hâtives de certains articles qui peuvent, à tort, autoriser ou décourager l'allaitement.

BJCP 2014 ; oct 7:doi : 10.1111/bcp.12524

INFORMATIONS DE SÉCURITÉ DE L'ANSM Grossesse et Allaitement

Dr. F. Beau-Salinas, Dr. C. Lengellé

Juin 2015 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.

Juin 2015 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.

Juillet 2015 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).

Mai 2015 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 (béta-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.

Avril 2014 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.

Février 2014 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.

ISSN : 1777-7267

Directeur de publication : AP. Jonville-Béra (CHRU Tours)

Rédacteurs : MS. Agier, F. Beau-Salinas, T. Bejan-Angoulvant, A.P. Jonville-Béra, C. Lengellé (CHRU Tours)

Relecteurs : L. Vrignaud, C. Simon, E Bouquet (CHRU Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CHRU Tours)

Dépôt légal : Janvier 2016

Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

Impression : Imprimerie Jouve – Mayenne (53) – Tiré à 1050 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher et du Loiret.