



Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine: éventuel risque accru de malformations congénitales.

Les expositions aux IECA pendant le 1er trimestre de grossesse pourraient être associées à une augmentation de malformations congénitales chez le nouveau-né.

Selon les informations à disposition jusqu'à dernièrement, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), tout comme les antagonistes de l'angiotensine II, étaient associés à des complications fœtales de type vasculaire (hypotension) et rénale (dysgénésie, oligoanurie, oligoamnios, etc) lors d'exposition au 2ème et 3ème trimestre de la grossesse. Alors qu'une des conséquences de cette fœtotoxicité, l'oligoamnios, semblaient entraîner d'autre forme de complications fœtales tel que déformations des membres, hypoplasie pulmonaire voire anomalies de la calotte crânienne. Toutefois les expositions au 1er trimestre de la grossesse semblaient peu touchées par le cortège de problème induit par les substances agissant sur le système rénine-angiotensine.

Pourtant, les résultats d'une étude parue dans le New England Journal of Medicine [1] ces derniers jours semblent vouloir jeter le doute sur la sécurité d'emploi au 1er trimestre attribué jusqu'ici aux IECA. En effet, ces nouvelles données mettent en avant une augmentation du risque de malformations congénitales chez les nouveau-nés de mères ayant été exposées à un IECA au cours du 1er trimestre par rapport à ceux non exposé aux IECA (ainsi qu'à aucun autre antihypertenseur) avec un rapport de cote (RC) de 2.7 (intervalle de confiance à 95% (IC) : 1.7-4.3). L'augmentation du risque observée était due majoritairement à des malformations congénitales touchant les systèmes cardiovasculaire (RC : 3.72 ; IC, 1.9-7.3) et nerveux central (RC : 4.4 ; IC, 1.4-14.0). Cette étude de type exploratoire incluait 29'507 naissances, extraites de la base de données d'un système d'assurance américain (Medicaid) dans le cadre d'un recensement des prescriptions maternelles et de diagnostics néonataux. Parmi ces naissances, 411 avaient été exposées durant le 1er trimestre à un traitement antihypertenseur, dont 209 spécifiquement à une substance de la classe des IECA. Le pourcentage de malformations congénitales observées était de 7.1% après exposition aux IECA, contre 2.6% pour les non-exposés à un traitement antihypertenseur. Ce qui équivaut à un peu plus d'un doublement du risque de base de malformation, ou à un *number needed to harm* de 23 (toutes les 23 expositions en moyenne apparaîtrait une malformation attribuable au traitement).

La taille du collectif exposé aux IECA (N=209) apparaît faible à la lumière

du bruit de fond induit par la source de donnée choisie. En effet, la base de données de Medicaid sert avant tout à la gestion financière d'un système d'assurance. Son système de codage n'est peut-être pas le mieux adapté à une étude de ce type et fournit peu d'informations sur les éventuels facteurs confondants (p.ex : prédiabète, alcool, drogues, médicaments en vente libre, polluants industriels). Une carence qui doit malheureusement être considérée comme une source potentielle de biais dans ce travail. Toutefois, malgré les imperfections relevées, les résultats de cette étude ne peuvent être ignorés et doivent être considérés comme un signal. D'autres études demeurent nécessaires pour confirmer ces résultats.

La Food and Drug Administration (FDA) américaine a émis une alerte suite à la publication de ces données. Elle n'a par contre pas modifié la position de cette classe médicamenteuse dans la classification « sécurité d'emploi pendant la grossesse » encore en vigueur aux USA (C au 1er trimestre et D aux 2ème et 3ème trimestre). Swissmedic suit de près l'évolution de ce dossier et introduira le cas échéant les modifications de notice nécessaires pour renforcer la sécurité d'utilisation de ces médicaments.

Pour l'heure et en attendant la confirmation éventuelle de ces résultats par d'autres observations, il convient tout au plus d'éviter, dans la mesure du possible, la prescription des différentes classes de substances agissant sur le système rénine-angiotensine durant les trois trimestres de la grossesse. Ces molécules ne devraient plus, dans les circonstances actuelles, être considérées comme totalement dénuées de risque au 1er trimestre et le passage à une autre classe d'antihypertenseurs, de toute façon indiqué à la fin du 1er trimestre, devrait se faire dès la grossesse connue. Finalement, afin d'acquérir les connaissances manquantes dans le domaine, les expositions aux IECA et aux antagonistes de l'angiotensine pendant la grossesse devraient être rapportées à l'un des centres suisses de pharmacovigilance ou au centre suisse de tératovigilance (STIS), qui s'enquerra de l'issue de la grossesse.

Références

[1] William O. Cooper, M.D., M.P.H., Sonia Hernandez-Diaz, M.D., Dr.P.H., Patrick G. Arbogast, Ph.D., Judith A. Dudley, B.S., Shannon Dyer, B.S., Patricia S. Gideon, R.N., Kathi Hall, B.S., and Wayne A. Ray, Ph.D. Major Congenital Malformations after First-Trimester Exposure to ACE Inhibitors. NEJM 2006;354:2443-2451.

Alice Panchaud, Thierry Buclin, le 13.06.2006