

6.2

Situations cliniques : quelle conduite à tenir en cas de contraception, grossesse et allaitement ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

L'hydroxychloroquine (HCQ) traverse la barrière placentaire. Les concentrations sanguines néonatales mesurées au sang de cordon sont équivalentes à celles de la mère.

L'HCQ a récemment fait l'objet d'une mise à jour du RCP [1] en raison d'un risque génotoxique potentiel, ce qui a conduit l'ANSM, par mesure de précaution, à recommander :

- « une contraception efficace chez les hommes et les femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après l'arrêt du traitement,
- de ne pas l'utiliser au cours de la grossesse à moins que la situation clinique justifie la poursuite du traitement au regard des risques potentiels encourus pour la mère et le fœtus,
- de contre-indiquer l'allaitement en cas de traitement par ce médicament ».

En réponse à cette modification du RCP, l'objectif de cette fiche est d'informer le clinicien sur les nombreuses informations disponibles dans la littérature médicale qui justifient la poursuite de l'HCQ pour éviter des complications materno-fœtales, et qui permettent de rassurer les patientes sur le risque malformatif.

Contraception, grossesse et hydroxychloroquine

Risque géno et foeto-toxique :

Les données de la littérature concernant le risque génotoxique potentiel de l'HCQ sont limitées et reposent sur les données pré-cliniques extrapolées de la chloroquine compte tenu d'une similarité structurale et pharmacologique des deux molécules.

Des effets fœtaux et tératogènes (malformations oculaires) ont été rapportés chez les rats après administration de doses de chloroquine élevées supérieures ou égales à 250 mg/kg, ce qui correspond à des doses plus de 30 fois supérieures à celles utilisées chez l'Homme.

Une étude effectuée sur des rats mâles après 30 jours de traitement avec la chloroquine par voie orale à 5 mg/jour a montré des modifications des paramètres spermatiques (viabilité, morphologie), et une diminution des concentrations de testostérone, du poids des testicules, de l'épididyme, des vésicules séminales et de la prostate [2]. Une diminution de la fertilité a également été observée chez le rat après administration intrapéritonéale de 10 mg/kg/jour [3].

Les données cliniques, principalement observationnelles, incluant des grossesses exposées à l'HCQ au long cours n'ont pas montré d'augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales ou de conséquences néfastes sur la grossesse.

La méta-analyse de Kaplan *et al.* (698 fœtus exposés à l'HCQ versus 1026 non exposés) n'objective pas de différence significative des malformations congénitales (OR 1.13, 95% CI 0.59, 2.17). Le risque spécifique de malformation cranio faciale, cardiovasculaire, neurologique ou génito-urinaire a été spécifiquement évalué sur cette même méta-analyse sur des effectifs plus restreints sans toutefois montrer de différence significative [4].

Les données concernant le risque de toxicité oculaire chez les enfants exposés à l'HCQ pendant la grossesse sont nombreuses et très rassurantes. La méta-analyse la plus récente incluant 331 enfants exposés à l'HCQ et ayant bénéficié d'un suivi ophtalmologique confirme l'absence de différence significative en termes de toxicité oculaire versus le groupe contrôle [5].

Deux publications de 2020 méritent aussi d'être mentionnées. Dans celle de Huybrechts et al, à partir de données américaines d'assurance maladie [6], les auteurs ont pu comparer 2045 grossesses exposées à l'HCQ durant le 1er trimestre à 3 millions de grossesses non exposées. L'analyse a montré un risque de malformations de 54,8 pour 1000 enfants exposés à l'HCQ (soit 112 malformations) et de 35,3 pour 1000 enfants non exposés à l'HCQ (112908 malformations), correspondant à un risque relatif non ajusté de 1,51 (95% IC : 1,27 – 1,81). Cette possible faible augmentation du risque malformatif doit être balancée par le bénéfice materno-fœtal du maintien de l'HCQ pendant la grossesse.

L'autre travail récent sur un registre Danois s'avère plus rassurant. Cette étude réalisée entre 1996 et 2016 sur 1 240 875 grossesses a permis d'identifier 1487 grossesses sous antipaludéens de synthèse (APS) (1184 sous chloroquine et 303 sous HCQ). Parmi les 983 grossesses avec une exposition au 1^{er} trimestre, 34 enfants (3,5%) ont présenté une malformation congénitale majeure contre 36 (3,7%) parmi les grossesses appariées sans exposition aux APS (prévalence OR, 0.94; 95% CI: 0.59, 1.52) [7].

Bénéfice de l'hydroxychloroquine au cours de la grossesse

Des données cliniques robustes plaident en faveur de l'intérêt de la poursuite de l'HCQ au cours de certaines pathologies auto-immunes à la fois pour le contrôle de la connectivité mais aussi pour l'issue de la grossesse.

Il est rapporté une diminution du risque:

- de poussée lupique en cours de grossesse [8,9],
- de thrombose liée aux anticorps antiphospholipides [10],
- de pré-éclampsie en cas de lupus [11],
- de bloc auriculo-ventriculaire congénital en présence d'anticorps anti-SSA et SSB [12-14],
- de retard de croissance intra-utérin et de prématurité au cours du lupus [15-18].

Recommandations des sociétés savantes

Sur ces données très rassurantes, les experts (CRAT, PNDS) et les sociétés savantes (ACR, EULAR) [19-24] :

- ne recommandent pas l'utilisation d'une contraception en lien avec un traitement par HCQ,
- recommandent l'utilisation de l'HCQ au cours de la grossesse dès lors qu'elle est nécessaire à l'équilibre de la pathologie maternelle.

Allaitement et hydroxychloroquine

Données de la littérature

Le passage dans le lait maternel de l'HCQ est négligeable.

Dans une étude récente chinoise réalisée chez 33 patientes allaitantes traitées par HCQ, les dosages infantiles ajustés au poids correspondaient à environ 1,9 à 3,2 % de la dose maternelle. Après 12 mois d'allaitement, le suivi des nourrissons n'a révélé ni toxicité oculaire ni anomalies de croissance [25].