

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].

Ces données confortent les nombreuses études déjà publiées [26-28].

Recommandations des sociétés savantes

En l'absence de passage significatif de l'HCQ dans le lait maternel, les experts (CRAT, PNDS) et les sociétés savantes (ACR, EULAR) autorisent l'allaitement chez les patientes traitées par HCQ [19, 20, 22, 23,24].

En pratique :

Les modifications apportées sur le RCP de l'HCQ concernant les risques d'utilisation de la molécule en cas de grossesse ou d'allaitement et l'apposition d'un pictogramme « médicament + grossesse = danger » sur le conditionnement extérieur du médicament ont soulevé des craintes légitimes parmi les praticiens et les patients.

Pourtant, certains points méritent d'être soulignés :

- les notions de tératogénèse ou de fœtotoxicité rapportées avec la chloroquine ne sont décrites que sur des données animales et n'ont pas été démontrées chez l'humain,
- le bénéfice de l'HCQ au cours de la grossesse est incontestable dans certaines indications,
- le recul d'utilisation de l'HCQ au cours de la grossesse apporte des données solides quant à la sécurité d'utilisation de la molécule.

Ainsi, à la lumière de ces éléments, il appartient au praticien d'expliquer à la patiente le bénéfice certain de cette prescription aussi bien en période préconceptionnelle que pendant sa grossesse malgré le risque théorique affiché. **Nous recommandons donc de ne pas arrêter l'HCQ avant de débuter une grossesse au cours du lupus.**

Références

1. Résumé des caractéristiques du produit, hydroxychloroquine [Internet]. Disponible sur: <http://has-sante.fr>
2. Adeeko AO, Dada OA. Chloroquine reduces fertilizing capacity of epididyma sperm in rats. Afr J Med Med Sci. juin 1998;27(1-2):63-4.
3. Okanlawon AO, Noronha CC, Ashiru OA. An investigation into the effects of chloroquine on fertility of male rats. West Afr J Med. juin 1993;12(2):118-21.
4. Kaplan YC, Ozsarfaty J, Nickel C, Koren G. Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis: Reproductive outcomes after exposure to hydroxychloroquine. Br J Clin Pharmacol. mai 2016;81(5):835-48.
5. Gaffar R, Pineau CA, Bernatsky S, Scott S, Vinet É. Risk of Ocular Anomalies in Children Exposed In Utero to Antimalarials: A Systematic Literature Review. Arthritis Care Res. déc 2019;71(12):1606-10.
6. Huybrechts KF, Bateman BT, Zhu Y, Straub L, Mogun H, Kim SC, Desai RJ, Hernandez-Diaz S. HCQ early in pregnancy and risk of birth defects. Am J Obstet Gynecol. 2020 Sep 19:S0002-9378(20)31064-4. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.007. Epub ahead of print. PMID: 32961123; PMCID: PMC7501839.

7. Andersson NW, Skov L, Andersen JT. Fetal safety of chloroquine and hydroxychloroquine use during pregnancy: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Nov 24
8. Eudy AM, Siega-Riz AM, Engel SM, Franceschini N, Howard AG, Clowse MEB, et al. Effect of pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 20 févr 2018;annrheumdis-2017-212535.
9. Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. nov 2006;54(11):3640-7.
10. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews*. avr 2015;14(4):358-62.
11. Seo MR, Chae J, Kim YM, Cha HS, Choi SJ, Oh S, et al. Hydroxychloroquine treatment during pregnancy in lupus patients is associated with lower risk of preeclampsia. *Lupus*. mai 2019;28(6):722-30.
12. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, et al. Maternal Use of Hydroxychloroquine Is Associated With a Reduced Risk of Recurrent Anti-SSA/Ro-Antibody-Associated Cardiac Manifestations of Neonatal Lupus. *Circulation*. 3 juill 2012;126(1):76-82.
13. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM, Askanase AD, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 oct 2010;69(10):1827-30.
14. Izmirly P, Kim M, Friedman DM, Costedoat-Chalumeau N, Clancy R, Copel JA, Phoon CKL, Cuneo BF, Cohen RE, Robins K, Masson M, Wainwright BJ, Zahr N, Saxena A, Buyon JP. Hydroxychloroquine to Prevent Recurrent Congenital Heart Block in Fetuses of Anti-SSA/Ro-Positive Mothers. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jul 21;76(3):292-302. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.045.
15. Leroux M, Desveaux C, Parcevaux M, Julliac B, Gouyon J-B, Dallay D, et al. Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: a descriptive cohort study. *Lupus*. nov 2015;24(13):1384-91.
16. Hwang J-K, Park H-K, Sung Y-K, Hoh J-K, Lee HJ. Maternal outcomes and follow-up of preterm and term neonates born to mothers with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2 janv 2018;31(1):7-13.
17. Kroese SJ, de Hair MJH, Limper M, Lely AT, van Laar JM, Derksen RHW, et al. Hydroxychloroquine Use in Lupus Patients during Pregnancy Is Associated with Longer Pregnancy Duration in Preterm Births. *Journal of Immunology Research*. 2017;2017:1-5.
18. Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, Sciascia S, Cuadrado M, Latino J, et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. *Thromb Haemost*. avr 2018;47(04):639-46.
19. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, Marder W, Guyatt G, Branch DW, Buyon J, Christopher-Stine L, Crow-Hercher R, Cush J, Druzin M, Kavanaugh A, Laskin CA, Plante L, Salmon J, Simard J, Somers EC, Steen V, Tedeschi SK, Vinet E, White CW, Yazdany J, Barbhaiya M, Bettendorf B, Eudy A, Jayatileke A, Shah AA, Sullivan N, Tarter LL, Birru Talabi M, Turgunbaev M, Turner A, D'Anci KE. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Apr;72(4):529-556.

20. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. juin 2019;78(6):736-45.
21. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Doria A, Fischer-Betz R, Forger F, Moraes-Fontes MF, Khamashta M, King J, Lojacono A, Marchiori F, Meroni PL, Mosca M, Motta M, Ostensen M, Pamfil C, Raio L, Schneider M, Svenungsson E, Tektonidou M, Yavuz S, Boumpas D, Tincani A. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):476-485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770. Epub 2016 Jul 25.
22. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, da Silva J, Nelson-Piercy C, Cetin I, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain R, Förger F, Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Zink A, Vencovsky J, Cutolo M, Caeyers N, Zumbühl C, Østensen M. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):795-810.
23. Centre de Référence sur les Agents tératogènes [Internet]. Disponible sur: <http://lecrat.fr>
24. PNDS lupus systémique [Internet]. Disponible sur: https://has-sante.fr/jcms/c_2751894/fr/lupus-systemique
25. Peng W, Liu R, Zhang L, Fu Q, Mei D, Du X. Breast milk concentration of hydroxychloroquine in Chinese lactating women with connective tissue diseases. *Eur J Clin Pharmacol*. nov 2019;75(11):1547-53.
26. Al-Herz A, Schulzer M, Esdaile JM. Survey of antimalarial use in lupus pregnancy and lactation. *J Rheumatol*. avr 2002;29(4):700-6.
27. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong DLT, Lechat P, Piette J-C. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature. *Autoimmunity Reviews*. févr 2005;4(2):111-5.
28. Noviani M, Wasserman S, Clowse MEB. Breastfeeding in mothers with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. août 2016;25(9):973-9.