

Malformations congénitales après exposition à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) au 1er trimestre de la grossesse : analyse d'un article

Une étude publiée dans le New England Journal of Medicine a jeté le trouble sur un effet malformatif potentiel des IEC au 1er trimestre de la grossesse.

Quelle lecture peut-on faire de cet article et peut-on suivre les conclusions des auteurs ?

Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. Cooper WO and al. NEJM 2006 ; 354 :2443-51.

• Méthode de l'étude

Il s'agit d'une cohorte de 29 507 enfants nés de 1985 à 2000 et dont les mères bénéficiaient en cours de grossesse d'un programme de prise en charge des soins (pour les plus démunis) aux USA (état de Tennessee).

209 enfants exposés in utero à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ont été identifiés et comparés à 202 enfants de mères ayant reçu un autre anti-hypertenseur au 1er trimestre et à 29 096 enfants non exposés à des anti-hypertenseurs au 1er trimestre de grossesse. Les malformations « majeures* » présentées par ces enfants ont été retrouvées par les dossiers des enfants (naissance ou certificats de décès ou de mort in utero, hospitalisation pendant la 1ère année). Un croisement de ces dossiers avec le fichier de prescription des mères a été effectué.

Les patientes ayant un diabète avant ou en cours de grossesse ont été exclues. En effet, le diabète maternel est un facteur de risque important de malformations en particulier du cœur et du SNC. Le diabète maternel dans l'étude a été défini sur les critères suivants :

- Deux prescriptions ou plus d'insuline ou d'un hypoglycémiant oral avant et pendant la grossesse.
- Diagnostic de diabète avec au moins 1 prescription d'insuline ou d'un hypoglycémiant oral.
- Hospitalisation pour diabète.

Parmi toutes les femmes enceintes recevant un traitement pour HTA (411) on note par rapport aux non exposées :

- Un âge supérieur
- Un meilleur niveau d'éducation
- Plus de multigravides
- Plus d'habitantes de zones rurales
- Plus de pathologies chroniques associées (sans précisions en fonction des traitements)
- Moins de diagnostic prénatal

Au sein du groupe ayant reçu des anti-hypertenseurs, il y a 209 enfants exposés aux IEC et 202 exposés à un autre anti-hypertenseur. On ne note pas de différence marquante entre les mères des deux groupes.

• Résultats de l'étude

Il y a 18 malformations majeures chez les enfants exposés aux IEC (7.12%) soit un risque relatif de 2.71 (IC 95% 1.72-4.27) comparé aux non exposés. Chez les exposés à d'autres anti-hypertenseurs au 1^{er} trimestre, il n'y a pas de différence avec le groupe non exposé.

Au sein des malformations, le risque relatif pour les cardiopathies est de 3.72 (IC 95% 1.89-7.30) avec 9 cardiopathies (2.9%) et pour le « système nerveux central » de 4.39 (IC 95% 1.37-14.02) avec 3 malformations (2.71%). Pour les anomalies « rénales », une deuxième analyse conduit à un RR de 9.32 (IC 95% 1.79-48.5).

Lors d'une deuxième analyse en élargissant les critères de définition du diabète maternel, en restreignant les dates d'exposition et en retirant la persistance du canal artériel des malformations cardiaques majeures, les résultats sont toujours significatifs.

- **Les points forts de cette étude**

- Fréquence globale des malformations :
 - La fréquence retrouvée dans le groupe témoin est comparable à celles habituellement retrouvées dans la population générale.
 - Les RR des malformations globales, cardiaques et du SNC sont cohérents.
 - Les intervalles de confiance sont relativement étroits.
 - L'analyse conduite en resserrant les critères d'inclusion augmente les RR : c'est en faveur d'un effet des IEC.
- Répartition des malformations :
 - La fréquence élevée des malformations cardiaques est frappante ainsi que la sur-représentation des communications inter-auriculaires (CIA) avec ou sans sténose pulmonaire (5 CIA sur 9 cardiopathies). Habituellement les CIA représentent un maximum de 10% des cardiopathies congénitales. Cependant, il pourrait ne s'agir que du reflet de l'augmentation globale des malformations bien qu'il n'y ait aucune malformation squelettique sur les 18 malformations, ce qui est statistiquement possible (parmi les malformations dans la population générale, celles des membres sont les plus fréquentes).

- **Les critiques les plus importantes** : Elles sont relatives à la non prise en compte (ou de façon insatisfaisante) de facteurs confondants très importants : prise d'**alcool**, **antécédents familiaux** et exclusion claire et indiscutable d'un diabète maternel sous-jacent :

- La définition des femmes diabétiques est gênante car elle laisse penser que des diabétiques vraies non diagnostiquées (donc non équilibrées) auraient pu ne pas être repérées : pourquoi 2 prescriptions ou plus d'insuline ou d'hypoglycémiant oraux, pourquoi diagnostic de diabète ET prescription... Certes la significativité persiste après l'élargissement de cette définition, mais du coup on ne comprend pas pourquoi cette définition est restreinte au cours de la 1ère analyse. La répartition des femmes diabétiques entre les 3 groupes aurait été intéressante à connaître.
- Deux autres facteurs confondants importants n'ont pas été pris en compte dans l'analyse : la consommation d'alcool et les antécédents familiaux de malformations. Ceci est d'autant plus important que des prescriptions d'IEC pour cardiopathies maternelles (type cardiomyopathies, cardiopathie congénitale...) sont possibles (et pas repérées dans l'article). Ceci renforce la nécessité d'une exploration génétique familiale, ce qui n'a pas été fait.
- Pour les malformations du SNC et des « reins », les données présentées ne permettent pas de conclure à une augmentation spécifique de ce type de malformation (effectifs très petits, anomalies différentes ou mal précisées).
- Des précisions sur les malformations dans les autres groupes auraient été utiles et manquent.
- Par ailleurs on n'a aucune idée des traitements maternels associés, ni des pathologies maternelles chroniques en plus de « l'HTA » pour les mères d'enfants malformés, c'est dommage car les auteurs ont accès à l'information.
- Il est très étonnant que toutes les malformations concernent des enfants nés et non quelques fœtus décédés (spontanément ou non).

* Telles que définies par le Centers of Disease Control and Prevention (CDC) Metropolitan Atlanta Congenital Defect Program (USA).

Seuls quelques noms de spécialités sont mentionnés dans ce site. Cette liste est indicative et n'est pas exhaustive.



CRAT