

Médicaments de l'asthme et pictogramme femme enceinte

Objet

Alerte d'un risque concernant la sécurité des femmes enceintes asthmatiques en rapport avec l'apposition du pictogramme « femmes enceintes » sur le conditionnement extérieur des médicaments de fond de l'asthme.

Contexte

Parution le 16 avril 2017 du décret du 14 avril 2017, qui modifie l'article R. 5121-139 du Code de la santé publique, et ses arrêtés d'application, qui impose aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché (AMM) d'apposer un pictogramme spécifique sur le conditionnement extérieur des médicaments tératogènes ou fœtotoxiques, dans un délai de 6 mois après publication du décret pré-cité, soit le 17 octobre 2017. Il concerne tous les médicaments bénéficiant d'une AMM en France, quelle que soit la procédure d'autorisation (nationale, de reconnaissance mutuelle, décentralisée ou centralisée) et qui comportent dans leur résumé des caractéristiques du produit (RCP) des informations indiquant qu'ils sont tératogènes ou fœtotoxiques. L'apposition du pictogramme femme enceinte est de la responsabilité des laboratoires. L'ANSM n'a pas publié de liste des médicaments concernés. Sur des données d'expérimentation animale, certains laboratoires ont apposé le pictogramme sur les boîtes des médicaments de fond de l'asthme et notamment pour les corticoïdes inhalés, mais aussi les boîtes de traitement de secours (AIROMIR® par exemple).

Depuis l'application du pictogramme « femmes enceintes » sur le conditionnement extérieur des médicaments de l'asthme (corticoïdes inhalés comme bronchodilatateurs de courte durée d'action), les pneumologues sont questionnés par leurs patientes asthmatiques enceintes qui souhaitent arrêter, voire qui ont déjà interrompu leur traitement après avoir constaté la présence de ce pictogramme « xxx + grossesse = danger » sur les boîtes de leur traitement leur signalant l'existence d'un danger d'utilisation au cours de la grossesse. Les praticiens se trouvent en difficulté pour justifier le maintien des traitements au cours de la grossesse, conformément aux recommandations de toutes les sociétés savantes. De plus, le pictogramme n'apparaît pas sur tous les médicaments d'une même classe, ce qui ajoute encore à la confusion. L'ampleur du phénomène est probablement beaucoup plus importante que ce que nous en percevons.

Pictogramme femmes enceintes

L'ensemble de la communauté médicale est consciente de l'enjeu de prévention des risques liés aux médicaments tératogènes et de l'intérêt potentiel des pictogrammes « femmes enceintes » dans cette optique. En ce qui concerne les médicaments de l'asthme, cette stratégie est délétère et en opposition avec les recommandations de prise en charge. L'asthme est une maladie

potentiellement mortelle en l'absence de traitement de fond, avec un risque plus élevé pendant la grossesse alors que les médicaments de l'asthme, qui ont été largement utilisés depuis des décennies au cours de milliers de grossesses, ne sont pas associés à un risque tératogène chez l'être humain.

Dans un communiqué adopté le 6 février 2018 à 68 voix contre 1, l'Académie Nationale de Médecine a souligné la « perte de chance » pour les patientes qui feraient le choix d'arrêter leur traitement et la difficulté dans laquelle le pictogramme « femmes enceintes » plonge les professionnels de santé.

Prévalence de l'asthme chez les femmes enceintes

En raison de sa prévalence élevée dans la population jeune, l'asthme est la maladie la plus fréquente de la femme enceinte (3-14% des femmes enceintes). Deux études américaines effectuées respectivement entre 1997 et 2001 et entre 1998 et 2006 ont rapporté une prévalence de l'asthme chez les femmes enceintes entre 3,7% et 8,4% pour la première étude ([Kwon HL et al. 2003](#)) et à 13,9% pour la deuxième ([Louik C et al. 2010](#)). Une prévalence équivalente a été rapportée au cours de 3 études australiennes, respectivement à 12,4% en 1995 ([Kurinczuk JJ et al. 1999](#)), 12% entre 1995 à 1999 ([Clifton VL et al. 2009](#)) et 6,7% entre 1999 et 2008 ([Hodyl NA et al. 2014](#)). En Europe, trois études ont rapporté une prévalence à 9,3% entre 2000 et 2006 en Irlande ([Cleary BJ et al. 2010](#)), à 8,3% entre 2000 et 2008 au Royaume-Uni ([Charlton RA et al. 2013](#)) et 1,73% au Danemark ([Holving LR et al. 2016](#)). Il n'y a pas d'étude française. La prévalence de l'asthme chez la femme enceinte en France est probablement proche de celle observée en Europe soit entre 8,3 et 9,3%.

Risques liés à l'asthme indépendamment de la grossesse : les exacerbations

L'asthme non contrôlé se manifeste par des épisodes paroxystiques et récurrents d'essoufflement communément appelés « crises d'asthme » et par des « poussées » de l'asthme appelées exacerbations pendant lesquelles les « crises d'asthme » sont répétées et intenses sans retour à l'état normal entre les crises et ne cèdent pas malgré la prise du traitement de secours (bronchodilatateur de courte durée d'action) ([GINA 2018](#)). Il existe un risque de décès par asphyxie au cours des exacerbations d'asthme. D'après l'OMS, environ 260 personnes par millions d'habitants meurent d'asthme prématurément dans le monde ([The Global Asthma report 2014](#)). En 2000 aux Etats-Unis, il a été recensé 65 381 hospitalisations pour exacerbation d'asthme dans la cohorte Agency for Healthcare Research and Quality–sponsored Nationwide Inpatient Sample (cohorte de 7 450 992 admissions hospitalières), dont 0,5% (IC99% : 0,4-0,6) mourraient au cours de leur séjour intra-hospitalier ([Krishnan V et al. 2006](#)). En France, le taux de mortalité par asthme standardisé pour l'âge était de 0,10 /100 000 personnes dans la population des 5-34 ans en 2010 ([Ebmeier S et al. 2017](#)), soit 900 décès par an.

Les exacerbations d'asthme peuvent survenir chez tous les patients asthmatiques quelle que soit la sévérité de l'asthme, y compris chez les asthmatiques légers ([Reddel H et al. 2017](#)). La

grossesse est un facteur de risque d'exacerbation (Murphy VE et al. 2006). L'absence de prise du traitement de fond quelle qu'en soit la raison est un facteur de risque de survenue d'exacerbations. Le traitement de fond de l'asthme a pour objectif de prévenir la survenue des symptômes et des exacerbations. Lorsque cet objectif est atteint, l'asthme est considéré contrôlé. Le traitement de fond principal de l'asthme consiste en une prise quotidienne de corticoïdes par voie inhalée (respiratoire) et non par voie générale. L'utilisation des corticoïdes inhalés est directement associée à la réduction de la mortalité par asthme (RR = 0.79; 95%IC = 0.65 - 0.97) (Suissa S et al. 2000).

Fréquence des exacerbations au cours de la grossesse

Une perte de contrôle de l'asthme surviendrait au cours de 40 à 50% des grossesses. Des taux similaires sont retrouvés dans les études de cohorte observationnelles prospectives en Australie (41,7%) (Grzeskowiak LE et al. 2016, Grzeskowiak LE et al. 2017), au Canada (40,1%) (Blais et al. 2013) et au Danemark (41.6%) (Grarup PA et al. 2014). Dans une étude de cohorte rétrospective portant sur 26,586 asthmatiques en Suède, 56% avaient une perte de contrôle de leur asthme au cours de la grossesse (Rejno et al. 2014). En ce qui concerne les exacerbations, 1 femme enceinte asthmatique sur 5 présente une exacerbation modérée à sévère au cours de sa grossesse (Grzeskowiak LE et al. 2016). Une méta-analyse de 2006 estimait que l'incidence des exacerbations au cours de la grossesse survenait dans 20% des cas avec nécessité d'une hospitalisation dans 6% des cas (Murphy VE et al. 2006). Le nombre d'hospitalisations pour asthme augmente au cours de la grossesse : dans une cohorte canadienne de 103,976 femmes asthmatiques enceintes, le taux d'hospitalisations pour asthme augmentait de 30% par rapport à l'année précédant la grossesse (To et al. 2018). Plus l'asthme est sévère, plus ce risque est élevé avec une incidence d'exacerbations sévères de 8% (95%IC : 1.3-14.6) dans l'asthme léger, 47% (95% IC : 30.3-63.8%) dans l'asthme modéré et 65% (95%IC : 52-78.6%) dans l'asthme sévère (Murphy VE et al. 2005). Il n'y a pas d'étude française.

Le mauvais contrôle de l'asthme pendant la grossesse est lié en partie à un recours insuffisant aux corticoïdes inhalés

Le facteur de risque principal du mauvais contrôle de l'asthme au cours de la grossesse et de l'augmentation des exacerbations est une prise en charge thérapeutique insuffisante de l'asthme, avec des arrêts fréquents des traitements de fond et un recours insuffisant aux corticoïdes oraux lors des exacerbations. Ces arrêts de traitements sont liés aux patientes elles-mêmes comme aux professionnels de santé.

Les femmes arrêtent ou diminuent leur traitement de fond de l'asthme quand elles sont enceintes, par crainte d'un effet tératogène des traitements. Dans une étude australienne, 42% des femmes enceintes considéraient que les corticoïdes oraux étaient tératogènes et 12% pensaient que les corticoïdes inhalés étaient tératogènes (Powell H et al. 2011). Une étude de cohorte hollandaise a montré de façon rétrospective que le traitement de fond de l'asthme était réduit significativement au 1er trimestre de la grossesse avec une diminution de la consommation de corticoïdes inhalés

de 23% (Charlton RA et al. 2013, Zetstra-van der Woude PA et al. 2013). En conséquence, les femmes enceintes sont insuffisamment traitées avec seulement 38% d'entre elles qui reçoivent un traitement de fond (Hansen C et al 2013, Cleary BJ 2010). En France, un tiers des femmes ont une diminution de la dispensation des traitements de l'asthme au début de leur grossesse avec notamment une diminution de la prescription d'associations fixes au bénéfice d'une monothérapie par corticothérapie inhalée (Beau AB et al. 2017).

Au cours des exacerbations d'asthme avec admission dans un service d'accueil des urgences, situation grave et potentiellement mortelle, seulement 50,8% des asthmatiques enceintes reçoivent un traitement approprié par corticoïdes oraux versus 72,4% des femmes non enceintes (McCallister et al. 2011).

Il est logique de penser que cet effet sera largement amplifié par l'apposition d'un pictogramme dont l'objectif est de limiter l'utilisation du traitement pendant la grossesse, malgré les risques connus liés à la survenue d'exacerbation au cours de la grossesse.

Risques liés à l'asthme au cours de la grossesse pour la mère

Les risques de complications maternelles et placentaires ont été analysés dans une méta-analyse publiée en 2014 qui a recensé 40 études de cohortes de femmes enceintes asthmatiques ou non entre 1975 et 2012 (Wang G et al 2014). Cette méta-analyse montre que l'asthme maternel est associé à une augmentation du risque maternel de diabète gestationnel (RR = 1,39, 95%CI = [1,17-1,66]), de césarienne (RR = 1,31, 95%CI = [1,22-1,39]), d'hémorragie pré-partum (RR = 1,25, 95%CI = [1,10-1,42]) et post-partum (RR = 1,29, 95%CI = [1,18-1,41]), de placenta praevia (RR = 1,23, 95%CI = [1,07-1,40]), de décollement placentaire (RR = 1,29, 95%CI = [1,14-1,47]) et de rupture prématurée des membranes (RR = 1,21, 95%CI = 1,07-1,37). Depuis 2012, de nouvelles études ont apporté des résultats similaires. Au Canada, une étude de cohorte portant sur 7 772 999 femmes enceintes dont 223 236 (2,9%) asthmatiques ayant accouché entre 2003 et 2011 a montré une augmentation du taux de complications entre 2003 et 2001 et un risque plus élevé d'hypertension gestationnelle, de pré-éclampsie, de diabète gestationnel, de placenta praevia, de rupture prématurée des membranes, de décollement placentaire, de chorioamniotite, d'accouchement prématuré, d'hémorragie du post-partum, de thrombose veineuse, d'accouchement par césarienne et aussi de mortalité maternelle (Baghlaf H et al. 2017). Des résultats similaires ont été rapportés en Israël (Shaked E et al. 2017), au Danemark (Ali Z et al. 2016), en Suède (266 045 grossesses dont 26 586 (9,4%) asthmatiques (Rejno G et al. 2014)). Il n'y a pas d'étude française.

Risques liés à l'asthme au cours de la grossesse pour le fœtus

L'asthme maternel est associé à des risques significatifs pour le fœtus qui souffre d'hypoxie pendant les exacerbations d'asthme. Une méta-analyse de 2011 a synthétisé les résultats de 40 études publiées entre 1975 et 2009 (Murphy VE et al 2011). L'asthme maternel est associé à une augmentation du risque de petit poids de naissance (RR : 1,46 ; 95%CI : 1,22 - 1,75), de retard de croissance intra-utérin (RR : 1,22, 95% CI : 1,14-1,31), de prématurité (RR : 1,41, 95% CI :

1,22-1,61). Le poids des enfants de mères asthmatiques est en moyenne 38 grammes inférieur à celui des enfants de mères non asthmatiques (Enriquez R et al. 2007). Ces complications s'accompagnent d'un séjour plus prolongé de l'enfant en hospitalisation à la naissance (Demissie K et al. 1998, Liu S et al. 2001). Par ailleurs, l'analyse de cohortes de prématurés montre que l'asthme maternel double le risque de naissance prématurée (RR : 2,37; 95% CI 1,15-4,88) (Sorensen TK et al. 2003).

Les études sur le risque de malformations congénitales lié à l'asthme maternel rapportent des résultats contradictoires. Parmi 8 études de cohorte (Alexander S et al. 1998, Demissie K et al. 1998, Dombrowski et al. 2004, Enriquez R et al. 2007, Liu S et al 2001, Perlow et al. 1992, Schatz M et al. 1995, Sobande AA et al. 2002), une seule a rapporté un risque plus élevé de malformations congénitales chez les femmes asthmatiques (Demissie K et al 1998). En revanche, toutes les études cas-contrôle ont rapporté une augmentation significative du risque de malformation congénitale chez les enfants nés de mère asthmatique (Lin S et al. 2009, Tamasi et al. 2006, Tata LJ et al 2008). En 2010, une étude de cohorte basée sur une grande population (41 637 grossesses dont 3 280 grossesses de 10 099 femmes asthmatiques et 28 357 grossesses de 22 885 femmes non asthmatiques) a montré que l'asthme maternel était associé à un risque plus élevé de malformation congénitale (spina bifida, autres malformations du système nerveux (yeux, oreilles, tête et cou), malformation septale ventriculaire, malformation septale atriale, système circulatoire, système respiratoire, fente palatine et fente labiale, système digestif, et autres malformations musculo-squelettiques) avec une prévalence de 9,5% versus 7,5% et aussi de malformation congénitale sévère (5,9% versus 4,4%). Après ajustement sur les facteurs confondants, l'asthme était toujours associé à un risque plus élevé de malformation congénitale pour les malformations du système nerveux, du système respiratoire et du système digestif (RR : 1,30, 95%CI : 1,20-1,40) et de malformation congénitale sévère (OR : 1,34, 95%CI : 1,22-1,47) (Blais L et al 2010). Une méta-analyse de 2013 a conclu à une augmentation légère du risque de malformations congénitales (RR : 1,11, 95%IC : 1,02-1,21, I(2) : 59.5%), de fente labiale avec ou sans fente palatine (RR : 1,30, 95% IC : 1,01-1,68, I(2) = 65.6%), et à l'absence d'augmentation du risque de malformations majeures (RR : 1,31, 95% CI : 0,57-3,02, I(2) = 70.9%) (Murphy VE et al. 2013).

Risques liés au mauvais contrôle de l'asthme pendant la grossesse

La fréquence et la sévérité de ces complications sont d'autant plus importantes que l'asthme est mal contrôlé pendant la grossesse. Par exemple, les enfants de mères dont l'asthme est contrôlé ont un poids de naissance inférieur de 36 grammes en moyenne par rapport aux enfants contrôlés alors que cette réduction de poids est de 56 grammes lorsque l'asthme est non contrôlé (Enriquez R et al. 2007). Le risque de fausse couche est d'autant plus élevé que l'asthme est non contrôlé avec un risque relatif asthme non contrôlé/asthme contrôlé à 1,26, 95%IC : 1,14–1,41 (Blais L et al. 2013). D'autres études n'ont pas identifié de lien entre non contrôle de l'asthme et fréquence/sévérité des complications (Rejno G et al. 2014, Blais L et al. 2014, Stenius-Aarniala et al. 1996). Ces résultats qui semblent contradictoires sont essentiellement liés aux critères de non contrôle

pris en compte et au terme de la grossesse.

En effet, il existe une augmentation du risque de complications lorsque l'asthme n'est pas contrôlé au cours du 1er trimestre de la grossesse (Bakhireva LN et al. 2008) et ce d'autant plus que surviennent des exacerbations d'asthme (Blais L et al. 2015). Une méta-analyse de 2013 a retenu 9 études de bonne qualité publiées entre 1975 et 2012 (Namazy JA et al. 2013) qui montrent que les exacerbations d'asthme sont associées à un risque plus élevé de petit poids de naissance (< 2500g) (RR : 3,02, 95% CI : 1,87–4,89) et de prématurité (RR : 1,54, 95% CI : 0,89–2,69, NS). Lorsqu'elles surviennent au cours du 1er trimestre de la grossesse, les exacerbations sont associées à une augmentation du risque de malformations congénitales et ce d'autant plus qu'elles sont sévères (RR : 1,64, 95% CI : 1,02 - 2,64) : taux à 19,1% en cas d'exacerbations sévères, 11,7% en cas d'exacerbations légères à modérées et 12,0% en l'absence d'exacerbation (Blais L et al 2008, Blais L et al. 2015). Le traitement de ces exacerbations nécessite l'administration de glucocorticoïdes par voie générale qui sont eux associés à un risque de foetotoxicité (contrairement aux corticoïdes inhalés utilisés pour le traitement de fond de l'asthme) incluant prématurité, petit poids de naissance, hypoglycémie, et insuffisance surrénalienne foetales (CRAT). Ces données soulignent l'importance d'une stratégie active de prévention des exacerbations d'asthme au cours de la grossesse. Ceci a été suggéré par une étude randomisée effectuée en Australie, utilisant la fraction exhalée du NO (FeNO) comme critère de bon contrôle de l'asthme. Le groupe de patientes dont l'adaptation du traitement était basée sur le FeNO présentait moins d'exacerbations au cours de la grossesse : dans ce groupe, il y avait également moins d'hospitalisations néonatales (8 [8%] vs 18 [17%]; p=0,046). Le suivi des enfants nés des grossesses suivies pendant cette étude montre une réduction des infections respiratoires pendant la première année et une réduction du risque d'asthme entre 4 et 6 ans (Powell H et al 2011). L'ensemble de ces données montre qu'une réduction des exacerbations pendant la grossesse serait bénéfique à plus long terme sur la santé respiratoire des enfants (Mattes J et al. 2013, Morten M et al. 2018).

Sécurité des traitements de fond de l'asthme au cours de la grossesse

La seule façon de prévenir la survenue d'exacerbations d'asthme est de prendre un traitement de fond, qui lorsqu'il est bien conduit au cours de la grossesse, permet de contrôler la maladie (Grzeskowiak LE et al. 2016) et de réduire les risques de complications de la grossesse au même niveau que ceux de la population générale (Schatz M et al. 1995, Dombrowski et al.2004, Lim AS et al. 2014).

Corticoïdes inhalés

Le traitement de fond de l'asthme repose sur les corticoïdes inhalés. La sécurité d'utilisation des corticoïdes inhalés au cours de la grossesse n'a pas été évaluée au cours d'essais randomisés comme pour la majorité des médicaments pour des raisons éthiques évidentes. En revanche, elle a été évaluée dans des études de cohorte de grande taille qui ont permis de montrer leur innocuité. Dans une étude de cohorte prospective canadienne portant sur 7376 grossesses, 56,9%

des asthmatiques prenaient des corticoïdes inhalés avec une dose moyenne supérieure à 125 µg/jour d'équivalent fluticasone au cours du 1er trimestre de grossesse. La prise de corticoïdes inhalés n'était pas associée à une augmentation significative du risque de petit poids de naissance, prématurité, ou retard de croissance intra-utérin (Cossette B et al 2013). Une étude européenne rétrospective cas-contrôle a analysé les traitements de l'asthme pris par les mères de 76 249 enfants porteurs de malformations congénitales à partir de 13 registres européens. La prise de corticoïdes inhalés n'était associée à aucun risque majoré de fente labiale, fente palatine, atrésie anale ou hypospadié comme suggéré par des études antérieures (Garne E et al. 2015). Une étude rétrospective de cohorte suédoise portant sur 293 948 naissances (1995-1998) a montré que les 2 968 grossesses exposées au budésonide ont donné naissance à des enfants d'âge gestationnel normal, de poids et de tailles normaux mais avec un taux de césarienne plus élevé (Norjavaara E et al. 2003). Une étude canadienne de cohorte rétrospective (1991-1993) a également montré que les patientes sous corticoïdes inhalés associés ou non à d'autres traitements de fond de l'asthme n'avaient pas de risque plus élevé de complication maternelle ou foetale en dehors d'un possible risque majoré d'hypertension gravidique (RR : 1.7; 95% CI : 1.0-2.9) (Alexander S et al. 1998). Dans une étude californienne ancienne (1992) comparant 31 asthmatiques recevant un corticoïde inhalé à 50 asthmatiques ne prenant pas de traitement de fond et à un groupe contrôle ont montré que les complications liées à la grossesse étaient plus fréquentes dans les 2 groupes d'asthmatique par rapport au groupe contrôle indépendamment du traitement en dehors du taux de prématurité (54,8% vs 14,0%) et de petit poids de naissance (45,2% vs 14,0%). Ces analyses ne sont pas ajustées sur le contrôle de l'asthme (Perlow JH et al. 1992). Dans l'étude de cohorte anglaise de 2008 portant sur 5124 enfants nés avec des malformations congénitales majeures, il n'y avait pas de lien entre la prise de traitements de l'asthme par la mère et la survenue de malformations congénitales majeures (RR : 1,06, 95%IC : 0,94 à 1,20) en dehors des cromones qui ne sont plus utilisés dans l'asthme (Tata LJ et al. 2008). En ce qui concerne les différents types de molécules, le taux de malformations congénitales graves est similaire pour des doses modérée et élevée de propionate de fluticasone, respectivement RR : 1,1, 95%IC : 0,5-2,3 et RR : 1,2, 95%IC : 0,7-2,0 (Charlton RA et al. 2015).

Bronchodilatateurs de longue durée d'action

Les bronchodilatateurs de longue durée d'action peuvent être associés aux corticoïdes inhalés quand ceux-ci ne suffisent pas à contrôler l'asthme. Ils ne devraient jamais être prescrits dans l'asthme en l'absence de corticoïdes inhalés. Les données publiées sur les bêta2mimétiques de longue durée d'action sont nombreuses et rassurantes (CRAT). Dans une étude portant sur 7376 grossesses, 8,8% étaient exposées à une association par corticoïdes inhalés + bronchodilatateurs de longue durée d'action. L'utilisation des bronchodilatateurs de longue durée d'action en traitement additionnel des corticoïdes inhalés n'était pas associée à une augmentation de la prévalence d'un petit poids de naissance (RR : 0,81, 95%IC : 0,58 à 1,12), de prématurité (RR : 0,84, 95%IC : 0,61 à 1,15), ou retard de croissance intra-utérin (RR : 0,92, 95%IC : 0,70 à 1,20) (Cossette B et al 2013). Les données du registre anglais de médecine générale entre 1991 et

2002 a comparé les enfants nés de 7911 femmes exposées à un traitement de l'asthme pendant le 1er trimestre de la grossesse à ceux nés de 15 840 femmes non exposées et n'a pas mis en évidence de risque lié aux bêta2mimétiques de longue durée d'action (OR = 1,4 (95% CI 0,3 – 6,3)) ([Vasilakis-Scaramozza C et al. 2013](#)). Des résultats équivalents ont été rapportés au Canada à partir de la fusion de 3 bases de données administratives comportant 13 117 grossesses ayant donné naissance à 1242 enfants avec malformations incluant 762 malformations majeures. La prise de bêta2-mimétiques pendant le 1er trimestre de grossesse n'était pas associée à un risque de malformation (RR : 0,93 (95% CI, 0,80-1,08)) ni de malformation majeure (RR : 1,31 (95% CI, 0,74-2,31)) ([Eltonsy S et al. 2011](#)).

Anti-leucotriènes

Les anti-leucotriènes peuvent être ajoutés aux corticoïdes inhalés +/- associés aux bronchodilatateurs de longue durée d'action si l'asthme n'est pas suffisamment contrôlé par ces traitements. Une étude danoise de cohorte rétrospective portant sur 754 300 grossesses de femmes asthmatiques et non asthmatiques (> 12 semaines) a évalué le risque lié à la prise d'anti-leucotriènes pendant les 3 mois précédant la grossesse et jusqu'à la fin du 1er trimestre. Les femmes enceintes étaient séparées en 4 groupes : le groupe 1 prenait uniquement des anti-leucotriènes (n = 401), le groupe 2 prenait des anti-leucotriènes et d'autres traitements de fond de l'asthme (n = 426), le groupe 3 prenaient des traitements de fond de l'asthme mais pas d'anti-leucotriènes (n = 24 878) et le groupe 4 ne prenait aucun traitement de l'asthme (n = 728 595). La prise d'anti-leucotriènes était associée à une augmentation du risque de prématurité, de pré-éclampsie et de diabète gestationnel mais pas au risque d'anomalie congénitale majeure (RR : 1,4, 95%IC : 0,9-2,3 pour le groupe 1 et 1,0 (95%IC : 0,6-1,8) pour le groupe 2. Une étude antérieure portant sur de plus petites populations mais avec un design prospectif a montré chez 96 patientes prenant des anti-leucotriènes comparées à 122 patientes prenant des bronchodilatateurs de courte durée d'action seuls et 346 patientes non asthmatiques, l'absence de lien entre anti-leucotriène et complications de la grossesse quelles qu'elles soient ([Bakhireva LN et al. 2007](#)). Dans une étude prospective multicentrique internationale portant sur 180 grossesses exposées au montelukast, il n'y avait pas d'augmentation du risque de malformation foetale majeure ([Sarkar M et al. 2009](#)). Enfin, une étude rétrospective des réclamations d'assurance aux USA, couvrant environ 12 million de personnes et 277 000 grossesses, il n'y avait pas d'augmentation du risque de malformation congénitale chez les 1535 enfants née de patientes sous montelukast ([Nelsen LM et al. 2012](#)).

Omalizumab

Dans les formes sévères d'asthme allergique, un traitement anti-IgE peut être prescrit, l'omalizumab. Les grossesses sous omalizumab ont été suivies dans le registre EXPECT. L'analyse des données de la cohortes effectuée en 2012 qui comportaient 188 femmes enceintes exposées à l'omalizumab pendant le 1er trimestre de grossesse et 169 dont l'évolution était connue (durée d'exposition à l'omalizumab 8,8 mois) a montré des proportions d'anomalies

congénitales (4,4%), d'anomalies congénitales majeures, de prématurité (14,5%), de petit poids de naissance (3,2%), et de retard de croissance intra-utérin (10,9%) qui ne sont pas différentes de celles rapportés dans les cohortes de patientes asthmatiques non traitées par omalizumab (Namazy J et al. 2015).

Recommandations des sociétés savantes concernant le traitement de l'asthme pendant la grossesse

Les risques liés au non contrôle de l'asthme au cours de la grossesse sont clairement montrés. L'ensemble de ces données montrent un rapport bénéfice/risque très en faveur des traitements de fond de l'asthme, le risque lié à l'utilisation des médicaments de l'asthme étant très inférieur à celui lié à un asthme mal contrôlé en termes de symptômes ou d'exacerbations. Ce jugement est partagé par l'ensemble de la communauté scientifique et médicale pneumologique, obstétricienne et par les spécialistes de la tératogénicité (CRAT). A partir de ces données, toutes les recommandations nationales et internationales concernant la prise en charge de l'asthme au cours de la grossesse recommandent sans aucune réserve de traiter l'asthme de façon optimale et d'utiliser les traitements de fond nécessaires pour contrôler l'asthme (Global Initiative for Asthma 2018 (international), National Asthma Council 2006 (Australie), National Heart, Lung, and Blood Institute; NAEPP Expert panel report., BTS/SIGN management of asthma in pregnancy guideline 2014 (Grande-Bretagne)).

Rationnel d'apposition du pictogramme femmes enceintes sur le conditionnement extérieur des médicaments de l'asthme

La décision d'apposer le pictogramme femmes enceintes sur le conditionnement extérieur des médicaments de l'asthme dépend de la présence d'informations indiquant que les médicaments sont tératogènes ou fœtotoxiques dans le RCP. En ce qui concerne les traitements de l'asthme, elle s'appuie sur des études animales qui ont montré un effet tératogène ou fœtotoxique chez l'animal et en utilisant ces médicaments par voie systémique. Ces données ne peuvent être extrapolées à l'homme chez qui les traitements sont utilisés à des doses bien inférieures et par voie différente, ce qui a été bien démontré dans les études sus-citées effectuées chez l'homme. Comme le souligne le positionnement de l'Académie nationale de Médecine,

En conclusion

Les risques de l'asthme au cours de la grossesse sont liés à l'absence de contrôle de l'asthme et à la survenue d'exacerbations, alors que les données concernant les risques liés aux traitements de fond de l'asthme, qui ont concerné plusieurs centaines de milliers de grossesses depuis de nombreuses années, sont très rassurantes : on ne déplore à ce jour aucune suspicion de tératogénéité ou fœtotoxicité liée aux traitements par corticoïdes inhalés, bêta2mimétiques de longue et courte durée d'action. Le rapport bénéfice/risque du traitement de l'asthme au cours de la grossesse est très élevé, ce qui a amené les sociétés savantes à recommander un traitement optimal de l'asthme au cours de la grossesse, basé sur le contrôle. L'apposition du pictogramme

« femmes enceintes = danger » va à l'encontre totale de cette stratégie de prise en charge et semble injustifiée voire dangereuse compte tenu des données actuellement disponibles.

Dans notre démarche commune de diminuer les risques pour la mère comme pour le fœtus liés au mauvais contrôle de l'asthme pendant la grossesse, la proposition est de supprimer le pictogramme « femmes enceintes = danger » des conditionnements des médicaments de fond et de secours de l'asthme, notamment les corticoïdes inhalés, afin que toutes les femmes asthmatiques puissent poursuivre la prise en charge de cette maladie chronique au cours de la grossesse.

Cécile Chenivresse, Gilles Devouassoux, Arnaud Bourdin,
Camille Taillé, Gilles Garcia
Pour le groupe G2A, SPLF

Références

Prévalence de l'asthme au cours de la grossesse

- Charlton RA et al. 2013 *PLoS One*. 2013 Apr 4;8(4):e60247. doi: 10.1371/journal.pone.0060247
- Cleary BJ et al. 2010 *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(4):408-17. doi: 10.1002/pds.1906
- Clifton VL et al. 2009 *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009;49(6):619-26. doi: 10.1111/j.1479-828X.2009.01077.x
- Hodyl NA et al. 2014 *Eur Respir J*. 2014;43(3):704-16. doi: 10.1183/09031936.00054913
- Holving LR et al. 2016 *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016 Nov;95(11):1295-1304. doi: 10.1111/aogs.13007
- Kurinczuk JJ et al. 1999 *Women Health*. 1999;29(3):31-47
- Kwon HL et al. 2003 *Ann Epidemiol*. 2003;13(5):317-24
- Louik C et al. 2010 *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):110-7. doi: 10.1016/j.ana.2010.05.016

Risques liés à l'asthme indépendamment de la grossesse : les exacerbations

- Ebmeier S et al. 2017 *Lancet*. 2017;2;390(10098):935-945. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31448-4
- Global Asthma report 2014 <http://www.globalasthmareport.org/burden/mortality.php>
- GINA 2018 <http://ginasthma.org/>
- Krishnan V et al. 2006 *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Sep 15;174(6):633-8
- Murphy VE et al. 2006 *Thorax*. 2006;61(2):169-76
- Reddel H et al. 2017 *Lancet* 2017;389(10065):157-166. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31399-X
- Suissa S et al. 2000 *N Engl J Med*. 2000 Aug 3;343(5):332-6

Fréquence des exacerbations au cours de la grossesse

- Blais L et al. 2013 *Hum Reprod*. 2013;28(4):908-15. doi: 10.1093/humrep/det024
- Grarup PA et al. 2014 *PLoS One*. 2014 Nov 19;9(11):e112435. doi: 10.1371/journal.pone.0112435. eCollection 2014.
- Grzeskowiak LE et al. 2016 *ERJ Open Res*. 2016; 2(1): 00054-2015
- Grzeskowiak LE et al. 2017 *J Asthma*. 2017 ;54(7):706-713. doi: 10.1080/02770903.2016.1258080.
- Murphy VE et al. 2005 *Obstet Gynecol*. 2005 Nov;106(5 Pt 1):1046-54
- Murphy VE et al. 2006 *Thorax*. 2006 Feb;61(2):169-76
- Rejno G et al. 2014 *PLoS One*. 2014 Aug 20;9(8):e104755. doi: 10.1371/journal.pone.0104755. eCollection 2014.
- To el al. 2018 *Eur Respir J*. 2018 Apr 19;51(4). pii: 1800209. doi: 10.1183/13993003.00209-2018

Mauvais contrôle de l'asthme pendant la grossesse et traitement insuffisant par corticoïdes inhalés

- Beau AB et al. 2017 *J Asthma*. 2017 Apr;54(3):258-264. doi: 10.1080/02770903.2016.1214731

Cleary BJ et al. 2010 *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(4):408-17. doi: 10.1002/pds.1906
Charlton RA et al. 2013 *PLoS One.* 2013 4;8(4):e60247. doi: 10.1371/journal.pone.0060247
Hansen C et al 2013 *Matern Child Health J.* 2013;17(9):1611-21. doi: 10.1007/s10995-012-1173-x.
McCallister JW et al. 2011 *Respir Med.* 2011;105(10):1434-40. doi: 10.1016/j.rmed.2011.05.015
Powell H et al. 2011 *J Asthma.* 2011;48(10):1032-40. doi: 10.3109/02770903.2011.631239
Zetstra-van der Woude PA et al. 2013 *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):711-7. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.027

Risques liés à l'asthme au cours de la grossesse pour la mère

Ali Z et al. 2016 (*Respir Med*) *Respir Med.* 2016 Nov;120:124-130. doi: 10.1016/j.rmed.2016.10.004

Baghlaf H et al. 2017 *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Nov 22:1-7. doi: 10.1080/14767058.2017.1404982

Rejno G et al. 2014 *PLoS One.* 2014 Aug 20;9(8):e104755. doi: 10.1371/journal.pone.0104755

Shaked E et al. 2017 *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017:1-6. doi: 10.1080/14767058.2017.1372414

Wang G et al. 2014 *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(9):934-42. doi: 10.3109/14767058.2013.847080

Risques liés à l'asthme au cours de la grossesse pour le fœtus

Alexander S et al. 1998 *Obstet Gynecol.* 1998;92(3):435-40

Blais L et al. 2013 *Hum Reprod.* 2013 Apr;28(4):908-15. doi: 10.1093/humrep/det024

Demissie K et al. 1998 *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(4):1091-5.

Dombrowski et al. 2004 *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(3):737-44

Enriquez R et al. 2007 *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):625-30

Lin S et al. 2009 *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85(2):161-8. doi: 10.1002/bdra.20523.

Liu S et al. 2001 *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(2):90-6

Murphy VE et al. 2011 *BJOG.* 2011;118(11):1314-23. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03055.x

Murphy VE et al. 2013 *BJOG.* 2013;120(7):812-22. doi: 10.1111/1471-0528.12224

Perlow JH et al. 1992 *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(4 Pt 1):963-7

Schatz M et al. 1995 *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Apr;151(4):1170-4

Sobande AA et al. 2002 *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77(2):117-21

Sorensen et al. 2003 *Ann Epidemiol.* 2003;13(4):267-72

Tata LJ et al. 2008 *Thorax.* 2008 Nov;63(11):981-7. doi: 10.1136/thx.2008.098244

Tamasi L et al. 2006 *J Asthma.* 2006;43(1):81-6

Risques liés au mauvais contrôle de l'asthme pendant la grossesse

Bakhireva LN et al. 2008 *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(2):137-43. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60201-3

Blais L et al. 2008 *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1379-84, 1384.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.038.

Blais L et al. 2013 *Hum Reprod.* 2013;28(4):908-15. doi: 10.1093/humrep/det024

Blais L et al. 2014 *J Asthma.* 2014;51(4):391-8. doi: 10.3109/02770903.2013.879880

Blais L et al. 2015 *Thorax.* 2015;70(7):647-52. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206634

CRAT <https://lecrat.fr/>

Enriquez R et al. 2007 *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):625-30

Mattes J et al. 2013 *Thorax.* 2014 Apr;69(4):383-4. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203388

Morten M et al. 2018 *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Mar 8. pii: S0091-6749(18)30392-0. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.039.

Namazy JA et al. 2013 *Eur Respir J.* 2013;41(5):1082-90. doi: 10.1183/09031936.00195111.

Powell H et al. 2011 *Lancet.* 2011;378(9795):983-90. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60971-9.

Rejno G et al. 2014 *PLoS One.* 2014 Aug 20;9(8):e104755. doi: 10.1371/journal.pone.0104755. eCollection 2014.

Stenius-Aarniala et al 1996 *Thorax.* 1996;51(4):411-4

Sécurité des traitements de fond de l'asthme au cours de la grossesse

Alexander S et al. 1998 *Obstet Gynecol.* 1998;92(3):435-40

Bakhireva LN et al. 2007 *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(3):618-25.

Charlton RA et al. 2015 *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(5):772-9.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2015.05.008.

Cossette B et al. 2013 *Thorax.* 2013;68(8):724-30. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203122

CRAT <https://lecrat.fr/>

Dombrowski et al. 2004 *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(3):737-44

Eltonsy S et al. 2011 *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011;91(11):937-47. doi: 10.1002/bdra.22850.

Garne E et al. 2015 *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1496-1502.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.043

Grzeskowiak LE et al. 2016 *ERJ Open Res.* 2016; 2(1): 00054-2015

Lim AS et al. 2014 *Chest.* 2014;145(5):1046-1054. doi: 10.1378/chest.13-2276

Namazy J et al. 2015 *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):407-12. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.025.

Nelsen LM et al. 2012 *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(1):251-4.e1-6. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.003.

Norjavaara E et al. 2003 *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(4):736-42

Schatz M et al. 1995 *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(4):1170-4

Perlow JH et al. 1992 *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(4 Pt 1):963-7

Sarkar M et al. 2009 *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(12):1259-64. doi: 10.1007/s00228-009-0713-9.

Tata LJ et al. 2008 *Thorax.* 2008 Nov;63(11):981-7. doi: 10.1136/thx.2008.098244

Vasilakis-Scaramozza C et al. 2013 *Pharmacotherapy.* 2013;33(4):363-8. doi: 10.1002/phar.1213.

Recommandations des sociétés savantes concernant le traitement de l'asthme pendant la grossesse

BTS/SIGN management of asthma in pregnancy guideline 2014 <https://www.guidelines.co.uk/respiratory/bts/sign-management-of-asthma-in-pregnancy-guideline/252533.article>

CRAT <https://lecrat.fr/>

GINA <http://ginasthma.org/>

National Asthma Council. Asthma Management Handbook. Melbourne, National Asthma Council Australia Ltd, 2006.

Busse WW. NAEPP Expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment – 2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 34–46.