

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Huitième partie
Avis d'experts



*38^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2014*

État des lieux et expertise sur l'utilisation hors AMM des inhibiteurs calciques en obstétrique : travail du CNGOF

Élaboré par le Collège national des gynécologues
et obstétriciens français

Promoteur

CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français)
91 boulevard de Sébastopol - 75002 Paris

Commission 2012-2013 hors AMM du CNGOF

Présidents : N. WINER (Nantes) et B. CARBONNE (Paris)

Conseil scientifique et méthodologie : E. SIMON (Tours)

Pharmacologue : T. BEJAN-ANGOULVANT (Tours)

Experts du groupe de travail

E. CLOUQUEUR (gynécologue obstétricien, CHU, Lille), P. DELORME (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), B. GUYARD-BOILEAU (gynécologue obstétricien, CHU, Toulouse), V. HOUFFLIN-DEBARGE (gynécologue obstétricien, CHU, Lille), C. LE RAY (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), E. MAISONNEUVE (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), O. PARANT (gynécologue obstétricien, CHU, Toulouse)

Lecteurs

J. CARON (pharmacologue, CHU, Lille), C. DAMASE-MICHEL (pharmacologue, CHU, Toulouse), M. DORET (gynécologue obstétricien, CHU, Lyon), M. DREYFUS (gynécologue obstétricien, CHU, Caen), D. GALLOT (gynécologue obstétricien, CHU, Clermont-Ferrand), F. GOFFINET (gynécologue obstétricien, CHU, Paris)

INTRODUCTION

La tocolyse ne fait pas partie des indications reconnues dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des inhibiteurs des canaux calciques (ICC) en France. Pourtant, paradoxalement, ils apparaissent comme l'un des traitements tocolytiques utilisables en première intention dans les recommandations pour la pratique clinique française (Collège national des gynécologues et obstétriciens français, CNGOF) de 2002 et dans les principales recommandations internationales récentes (American College of Obstetricians and Gynecologists aux États-Unis en 2012 et Royal College of Obstetricians and Gynaecologists en Grande-Bretagne en 2012, notamment).

Le but de ce travail est de faire l'état des lieux sur l'utilisation des inhibiteurs calciques en tant que tocolytiques, de déterminer si des indications peuvent être identifiées et, dans ce cas, de définir les conditions de leur utilisation.

I. PHARMACOLOGIE DES ICC CHEZ LA FEMME ENCEINTE DANS LE CADRE DE LA TOCOLYSE

Deux ICC essentiellement sont utilisés hors AMM dans la menace d'accouchement prématuré (MAP) : la nifédipine (Adalate®) et la nicardipine (Loxen®).

La nifédipine est utilisée par voie orale dans une forme d'action rapide (Adalate® capsule 10 mg) et dans une forme micro-cristalline à libération prolongée dosée à 20 ou 30 mg (Adalate LP® 20 mg et générique ; Chronadalate® (30 mg) et générique).

La nicardipine est utilisée par voie injectable IV (Loxen® et générique 10 mg/10 ml) ou par voie orale dans une forme à libération immédiate (Loxen® cp sécable à 20 mg) et dans une forme à libération prolongée dosée à 50 mg (Loxen LP® 50 mg).

La voie sublinguale ne doit jamais être utilisée chez la femme enceinte en raison du risque d'accidents ischémiques chez la mère et du risque d'hypoperfusion placentaire et de ses conséquences fœtales.

Les effets indésirables non graves de la nifédipine et de la nicardipine chez la femme enceinte ne sont pas différents de ceux observés chez l'adulte non gravide : céphalées, bouffées vasomotrices, palpitations, vertiges, nausées.

La vasodilatation artérielle liée aux ICC étant dépendante de l'état de vasoconstriction préalable, il n'est pas attendu d'effet hypotenseur significatif lorsque la nifédipine ou la nicardipine sont prescrits dans la tocolyse chez des femmes non hypertendues.

Les données pharmacocinétiques de la nifédipine et de la nicardipine chez la femme enceinte en fin de grossesse suggèrent que la posologie efficace pour la tocolyse est supérieure à celle habituellement utilisée pour les indications non obstétricales, notamment l'hypertension artérielle.

II. UTILISATION DE LA TOCOLYSE PAR ICC EN FRANCE

Les ICC sont utilisés comme tocolytiques de première intention, en dehors de leur AMM, dans la majorité des maternités (56,5 % de l'ensemble des maternités et 65,3 % à 82,5 % des types 3).

La nifédipine par voie orale est aujourd'hui le schéma d'administration prédominant par rapport à la nicardipine IV (86 % *versus* 11 % des prescriptions d'ICC à visée tocolytique, respectivement).

Les antagonistes de l'ocytocine sont, en fréquence de prescription, le 2^e tocolytique d'attaque (8,8 % de l'ensemble des maternités et 12,5 à 22 % des types 3).

Les bêta-mimétiques sont rarement prescrits en 1^{re} ligne aujourd'hui (5 % des maternités de type 3) et sont même totalement abandonnés par de nombreux établissements (75 % des types 3).

En cas de transfert *in utero* pour MAP (notamment vers un type 3), une tocolyse systématique est prescrite dans 72 % des cas. L'atosiban est la molécule la plus utilisée, souvent de manière systématique dans le cadre d'un protocole régional.

Le recours à une tocolyse d'entretien est variable d'un établissement à l'autre mais reste courante en France (65 % des types 1 ou 2 ; 44 à 50 % des type 3). Elle fait appel, dans pratiquement tous les cas, aux ICC à libération prolongée (molécule, posologie et durée de prescription variable).

On peut estimer par ailleurs qu'environ 1,5 à 2 % des femmes enceintes (et plus encore en cas de grossesse gémellaire) reçoivent une prescription de nifédipine LP en ambulatoire, sans avoir été hospitalisées, dans 75 % des cas.

Parmi les maternités de type 3, seule une minorité des établissements interrogés (5 %) déclare délivrer une information aux patientes sur l'absence d'AMM de la molécule proposée. Il s'agit dans tous les cas d'une information orale, non tracée dans le dossier médical et non conforme aux exigences réglementaires.

III. EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DES ICC EN TOCOLYSE

III.1. Nifédipine

III.1.a. Nifédipine versus placebo

- La nifédipine a une efficacité supérieure au placebo pour diminuer le risque d'accouchement dans les 48 h (RR 0,3 ; IC 95 % [0,21-0,43]).
- La nifédipine induit plus d'effets indésirables maternels par comparaison au placebo (RR 3,8 ; IC 95 % [1,02-16,92]).

III.1.b. Nifédipine versus bêta-mimétiques

- L'efficacité de la nifédipine est supérieure pour prolonger la grossesse au-delà de 48 h (OR 1,52 (IC 95 % [1,03-2,24]), et jusqu'à 34 SA (OR 1,87 (IC 95 % [1,11-3,15]) (NP1). La nifédipine diminue le risque d'accouchement avant 34 SA (RR 0,78 (IC 95 % [0,66-0,93]).
- Le risque de syndrome de détresse respiratoire est diminué avec la nifédipine (OR 0,72, IC 95 % [0,54-0,96]) (NP1).
- La mortalité néonatale n'est pas différente entre les 2 traitements.
- Toutes les études concluent à une moindre incidence des effets indésirables nécessitant un arrêt du traitement en cas d'utilisation de la nifédipine (RR 0,22 ; IC 95 % [0,10-0,48]) (NP1).

III.1.c. Nifédipine versus antagonistes de l'ocytocine

- L'efficacité de la nifédipine semble similaire à celle des antagonistes de l'ocytocine pour prolonger la grossesse de 48 h (RR 0,92 ; IC 95 % [0,37-2,30]), d'après les rares études actuellement réalisées et sur des effectifs limités.
- L'analyse, par comparaison indirecte, suggère une supériorité de la nifédipine concernant la survenue de détresse respiratoire du nouveau-né, mais la méthodologie employée ne permet pas d'établir un niveau de preuve satisfaisant.

- La nifédipine entraîne plus d'effets indésirables maternels que les antagonistes de l'ocytocine (RR 2,61 ; IC 95 % [1,43- 4,74]) (NP1). Ces effets indésirables sont le plus souvent peu sévères, ne nécessitant pas l'interruption du traitement tocolytique.

III.2. Nicardipine

La nicardipine est moins bien évaluée que la nifédipine en tant que traitement tocolytique.

III.2.a. Nicardipine versus placebo

- Il n'existe aucune étude (randomisée ou non) ayant comparé la nicardipine à un placebo dans le cadre du traitement de la menace d'accouchement prématuré.

III.2.b. Nicardipine versus bêta-mimétiques

- La nicardipine à visée tocolytique semble aussi efficace que le salbutamol (bêta-mimétique) pour prolonger la grossesse sur des études de faibles effectifs.
- Il n'a pas été montré de bénéfice néonatal de la nicardipine *versus* bêta-mimétiques.
- En revanche, la nicardipine IV semble présenter moins d'effets secondaires maternels que le salbutamol IV (NP2).
- Ces résultats doivent être interprétés avec précaution compte tenu de la faible puissance des études disponibles.

III.2.c. Nicardipine versus antagonistes de l'ocytocine

- Il n'existe aucune étude randomisée ou non ayant comparé la nicardipine aux antagonistes de l'ocytocine.

IV. EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES DES ICC EN TOCOLYSE

Nous avons pris en compte les effets indésirables graves identifiés dans les études prospectives ou rétrospectives, dans les cas cliniques publiés et dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

Le principal effet indésirable grave est l'œdème aigu pulmonaire, complication rare, d'origine plurifactorielle, plus fréquemment observée avec la nicardipine IV alors que moins prescrite (12 cas

rapportés avec la nifédipine et 42 cas avec nicardipine, prenant en compte les cas publiés et ceux déclarés à la Banque nationale de pharmacovigilance – BNPV).

Plusieurs facteurs favorisants sont rapportés par les auteurs : des facteurs liés à la grossesse (grossesses multiples), des facteurs liés à la patiente (cardiopathie préexistante, notamment valvulopathie, diabète) et des facteurs liés au traitement pharmacologique (remplissage vasculaire, utilisation concomitante de corticoïdes, utilisation concomitante ou séquentielle de bêta-mimétiques, fortes doses cumulées d'ICC, le recours à la voie veineuse pour la nicardipine).

Un cas de MIU après une tocolyse associant atosiban, indométacine et enfin nifédipine a été rapporté. La patiente avait présenté une hypotension majeure résistant au remplissage ; l'analyse anatomopathologique du placenta mettait en évidence un infarctus placentaire ; il n'y a pas eu d'examen fœtopathologique.

En tenant compte du nombre beaucoup plus élevé de patientes traitées par la nifédipine (traitement de référence au plan international) par rapport à la nicardipine (prescription exclusivement limitée à la France et quelques pays francophones), le ratio d'événements indésirables graves sur le nombre de femmes exposées est largement en faveur de la nifédipine.

V. TOCOLYSE D'ENTRETIEN PAR LES ICC

L'instauration d'un traitement d'entretien après 48 heures de tocolyse efficace n'a pas d'intérêt pour la diminution de la prématurité et ne diminue pas la morbi-mortalité néonatale (NP1).

La tocolyse d'entretien ne permet pas de diminuer le recours à une nouvelle tocolyse d'attaque.

En l'absence de tout bénéfice rapporté, la tocolyse d'entretien n'est pas recommandée, quelle que soit la molécule utilisée.

CONCLUSION

La réglementation actuelle reconnaît qu'une utilisation hors AMM d'un médicament est possible sous certaines conditions. L'AMM ne garantit cependant pas toujours une sécurité supérieure aux produits n'ayant pas d'AMM, comme le montre l'exemple des bêta-mimétiques dans la tocolyse.

Si l'on fait le choix d'utiliser un ICC à visée tocolytique, le rapport bénéfices/risques est en faveur de l'utilisation de la nifédipine, molécule la plus étudiée.

La prescription d'un médicament hors AMM déborde largement le sujet des ICC dans l'indication de la tocolyse et implique plus généralement une information des patientes sur les bénéfices, risques, avantages et inconvénients éventuels liées à son usage. La trace de cette information, idéalement sous la forme d'un document type écrit, devrait figurer dans le dossier médical.