

Sécurité et Efficacité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine pendant la grossesse : analyse systématique de la littérature et méta-analyse.

Thibaut Naveau, Olivier Lichau, Thomas Barnetche, Thierry Schaefferbeke, Estibaliz Lazaro, Marie-Elise Truchetet, Christophe Richez
Hôpital Universitaire de Bordeaux,

Contexte/objectif : La Chloroquine (CQ) et l'Hydroxychloroquine (HCQ) sont utilisées depuis des décennies chez les femmes enceintes dans diverses indications, dont la prévention palustre, les maladies auto-immunes, etc... Récemment, certains pays ont dû faire face à des restrictions pour prescrire ces médicaments pendant la grossesse, en raison de rapports sur une possible toxicité oculaire dans les modèles foetaux animaux et la génotoxicité potentielle. Cet avertissement peut avoir un impact significatif sur l'observance de ce traitement chez les femmes enceintes.

Le but de cette étude était d'effectuer une revue systématique et une méta-analyse des taux de malformation foétale sous CQ et HCQ (toutes indications confondues) pendant la grossesse. Dans le sous-groupe de patientes atteintes de lupus érythémateux systémique (LES), nous avons effectué une analyse d'efficacité de l'HCQ sur le devenir materno-foetal au cours de la grossesse.

Méthode : Nous avons recherché de manière systématique dans la littérature depuis le début jusqu'en septembre 2019 (via Pubmed, Embase, Cochrane et les résumés des congrès de l'ACR et de l'EULAR) des études comparant les taux de malformations foetales et les devenir materno-foetaux des grossesses sous CQ/HCQ versus placebo. Deux examinateurs indépendants ont effectué la recherche (TN et LO). Une méta-analyse a été effectuée en utilisant l'approche de variance inverse pour estimer les différences de risque pour le taux de malformation avec son IC à 95 %. Les résultats ont été analysés avec les différences de risque globaux et leur IC à 95 %. L'hétérogénéité a été testée avec le test Q de Cochran et la valeur I², et un modèle à effet aléatoire a été réalisé si nécessaire. Le logiciel Revman a été utilisé, en considérant un seuil de p-value de 5%.

Résultats : Sur 2 835 articles, la recherche documentaire a permis d'identifier 127 articles et résumés d'intérêt potentiel.

Concernant l'analyse de la sécurité des malformations foetales, nous avons identifié 16 études répondant aux critères requis : 7 études de cohortes prospectives, 7 études de cohortes rétrospectives et 2 essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR). Les articles sélectionnés comprennent un total de 2068 enfants exposés de mères traitées par CQ/HCQ pour une maladie auto-immune (lupus, syndrome de Sharp, Sjögren...) ou une indication palustre (traitement ou prévention), comparativement à 16294 enfants dans le groupe témoin. La méta-analyse ne montre pas de différence de taux de malformations entre les patients traités par CQ/HCQ et les patients non traités (OR=0,00[-0,01, 0,00]95% ; p=0,04, I²=2%).

En ce qui concerne l'issue de la grossesse chez les patientes atteintes de LES, nous avons trouvé 14 études : 2 études de cohortes prospectives et 10 études de cohortes rétrospectives, et 2 ECR. La méta-analyse montre un effet protecteur de l'HCQ pour les poussées lupiques (OR=0,48[0,27, 0,87]95% ; p=0,02 ; I²=56%), la prématurité (OR=0,61[0,40, 0,93]95% ; p=0,02 ; I²=47%), la pré-éclampsie (OR=0,49[0,59, 1,01]95% ; p=0,05 ; I²=49%). L'analyse n'a pas révélé de différence significative entre les deux groupes pour le retard de croissance intra-utérin (OR=0,61[0,30, 1,23]95% ; p=0,17 ; I²=56%) ou le bloc atrio-ventriculaire congénital (OR=0,47[0,15, 1,42]95% ; p=0,18 ; I²=0%).

Conclusion : Dans notre étude, l'exposition prénatale à la CQ ou l'HCQ n'était pas associée à un taux plus élevé d'anomalies congénitales et était associée à une amélioration de plusieurs événements materno-foetaux. L'HCQ devrait être maintenu pendant la grossesse, car il n'a pas montré de sur-risque malformatif, et prévient plusieurs événements materno-foetaux indésirables.