

Le Directeur Général

octobre 2008

Lettres aux professionnels de santé

Rappel sur la contre-indication des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) au cours des 2^{èmes} et 3^{èmes} trimestres de la grossesse (princeps et génériques)

Information destinée aux médecins généralistes, cardiologues, gynécologues-obstétriciens, néphrologues, médecins internistes, endocrinologues, pharmaciens hospitaliers et d'officine, sages-femmes, conseils nationaux de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages femmes, Sociétés savantes de cardiologie, néphrologie et de gynécologie-obstétrique

Madame, Monsieur,

En raison d'effets foetotoxiques et néonataux graves liés à l'utilisation d'ARAI ou d'IEC au 2^{ème} et/ou 3^{ème} trimestre de la grossesse, l'Afssaps souhaite rappeler aux médecins prescripteurs, aux pharmaciens et aux sages-femmes que :

- **Au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse** : l'utilisation d'ARAI ou d'IEC **est contre-indiquée**.
- **La découverte d'une grossesse chez une patiente traitée par ARAI ou IEC doit conduire à l'arrêt immédiat du médicament quel que soit le trimestre d'exposition et à la substitution par une autre classe d'anti-hypertenseur.**
- Il est recommandé d'informer les patientes en âge de procréer des effets foetotoxiques des ARAI et des IEC et de la nécessité de modifier le traitement anti-hypertenseur en cas de désir de grossesse.

En dépit de cette contre-indication et de l'information diffusée en 2003, des effets indésirables graves (voire mortels) consécutifs à une exposition à un ARAI ou à un IEC **au-delà du 1^{er} trimestre de la grossesse** continuent d'être rapportés au réseau français de pharmacovigilance et dans la littérature. Il s'agit **d'insuffisances rénales fœtales (et/ou néonatales)** se manifestant par un oligoamnios (voire un anamnios), parfois compliquées d'anomalies des membres, d'hypoplasie pulmonaire, voire **de mort *in utero***. Des anomalies de la voûte du crâne sont parfois également rapportées. Toutes ces atteintes sont consécutives au mécanisme d'action commun de ces deux classes d'antihypertenseurs sur le système rénine angiotensine. Tout traitement par ARAI ou IEC **est donc contre-indiqué au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres** de la grossesse du fait de cette toxicité fœtale et/ou néonatale grave.

Par ailleurs, une étude¹ publiée en 2006 retrouve une augmentation des malformations congénitales, en particulier cardiaques, lors d'expositions aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse. A ce jour, d'autres données ne confirment pas ces résultats. Toutefois, par mesure de prudence, **l'utilisation des ARAI et des IEC au cours du 1^{er} trimestre est déconseillée** et il est recommandé de substituer l'ARA II ou l'IEC en cas de désir de grossesse ou dès que la grossesse est découverte.

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont des médicaments approuvés dans diverses indications dont le traitement de l'hypertension artérielle. En France, plus de 50 spécialités (annexes I et II, hors génériques) appartenant à l'une de ces deux classes ont obtenu une autorisation de mise sur le marché et sont commercialisées.

Le RCP de l'ensemble des ARAII et des IEC (princeps² et génériques) est en cours de modification afin d'harmoniser l'information grossesse dans les rubriques 4.3 « Contre-indication », 4.4 « Mise en garde et précaution particulière d'emploi » et 4.6 « Grossesse et allaitement ». Ces libellés figurent en annexe I pour les ARAII et en annexe II pour les IEC.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr, ou dans le Dictionnaire Vidal).

Jean MARIMBERT

¹ Cooper WO et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N. Engl. J. Med. 2006 Jun 8, 354 (23) 2243- 51.

² la diffusion de ce courrier a été assurée avec le concours financier de l'ensemble des laboratoires des produits princeps de la classe des ARAII et des IEC.

Annexe I

Liste des spécialités à base d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II commercialisées en France en septembre 2008

Substances	Spécialités	Laboratoires
Candesartan	Atacand® Hytacand® (+ hydrochlorothiazide) Kenzen® CoKenzen® (+ hydrochlorothiazide)	AstraZeneca AstraZeneca Takeda Takeda
Eprosartan	Teveten® Coteveten® (+ hydrochlorothiazide)	Solvay Pharma Solvay Pharma
Irbesartan	Aprovel® CoAprovel® (+ hydrochlorothiazide)	Sanofi-Pharma Bristol-Myers Squibb SNC Sanofi-Pharma Bristol-Myers Squibb SNC
Losartan*	Cozaar® Fortzaar® (+ hydrochlorothiazide) Hyzaar® (+ hydrochlorothiazide)	Merck Sharp & Dohme - Chibret Merck Sharp & Dohme - Chibret Merck Sharp & Dohme - Chibret
Telmisartan	Micardis® MicardisPlus® (+ hydrochlorothiazide) Pritor® PritorPlus® (+ hydrochlorothiazide)	Boehringer Ingelheim France Boehringer Ingelheim France Bayer Santé France Bayer Santé France
Valsartan	CoTareg® (+ hydrochlorothiazide) Tareg® Exforge (+ amlodipine) Nisis® NisisCo® (+ hydrochlorothiazide)	Novartis Pharma SAS Novartis Pharma SAS Novartis Pharma SAS Beaufour Ipsen Pharma Beaufour Ipsen Pharma
Olmesartan	Alteis® Alteis duo® (+ hydrochlorothiazide) Coolmetec® (+ hydrochlorothiazide) Olmotec®	Menarini Menarini Daiichi Sankyo France SAS Daiichi Sankyo France SAS

*substance générique . La liste des génériques inscrits au répertoire, figure dans la section rouge du dictionnaire VIDAL.

Libelle grossesse RCP pour les ARAII :

- Rubrique 4.3 – contre-indication (absolue) :

2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (cf. rubriques 4.4 et 4.6).

- Rubrique 4.4- Mise en garde et précautions d'emploi

Grossesse: Les ARAII ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.(cf rubriques 4.3 et 4.6).

- Rubrique - 4.6 Grossesse et allaitement

L'utilisation d'ARAII est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (cf rubriques 4.3 et 4.4)

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAll au 1^{er} trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement ARAll ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAll doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAll au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (cf aussi rubrique 5.3 "données précliniques"). En cas d'exposition à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie foetale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAll doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf aussi rubriques 4.3 et 4.4). »

Annexe II

Liste des spécialités princeps à base d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion commercialisées en France en septembre 2008

Substances	Spécialités	Laboratoires
Benazepril*	Briem® Briazide® (+ hydrochlorothiazide) Cibacène® Cibadrex® (+ hydrochlorothiazide)	Pierre Fabre Pierre Fabre Meda Pharma Meda Pharma
Captopril*	Captolane® Captea® (+ hydrochlorothiazide) Lopril® Ecazide® (+ hydrochlorothiazide)	Sanofi- aventis Sanofi- aventis Bristol Myers Squibb Bristol Myers Squibb
Cilazapril	Justor®	Chiesi SA
Enalapril*	Renitec® Co-Renitec® (+ hydrochlorothiazide)	Merck Sharp & Dohme Merck Sharp & Dohme
Fosinopril*	Fozitec® Foziretic® (+ hydrochlorothiazide)	Merck Lipha Santé Merck Lipha Santé
Imidapril	Tanatril®	Beaufour Ipsen Pharma
Lisinopril*	Prinivil® Prinzide® (+ hydrochlorothiazide) Zestril® Zestoretic® (+ hydrochlorothiazide)	Merck Sharp & Dohme Merck Sharp & Dohme Astra Zeneca Astra Zeneca
Moexipril	Moex®	Schwarz Pharma
Perindopril*	Bipreterax® (+ hydrochlorothiazide) Coversyl® Preterax® (+ hydrochlorothiazide)	Servier Servier Servier
Quinapril*	Acuitel® Acuilix®(+ hydrochlorothiazide) Korec® Koretic® (+ hydrochlorothiazide)	Pfizer Pfizer Aventis Aventis
Ramipril*	Triatec® Cotriatec® (+ hydrochlorothiazide) Triateckit®	Sanofi- aventis Sanofi- aventis Sanofi- aventis
Trandolapril	Odrik® Tarka® (+ verapamil)	Abbott France Abbott France
Zofenopril	Zofenil® Zofenilduo® (+ hydrochlorothiazide)	Menarini Menarini

*substance génériquee . La liste des génériques inscrits au répertoire figure, dans la section rouge du dictionnaire VIDAL.

Libelle grossesse RCP pour les IEC :

- Rubrique 4.3 – Contre-indication (absolue) :

2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (cf. rubriques 4.4 et 4.6).

- Rubrique 4.4- Mise en garde et précautions d'emploi

Grossesse: Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf rubriques 4.3 et 4.6).

- Rubrique - 4.6 Grossesse et allaitement

**L'utilisation d'IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (cf rubrique 4.4).
L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (cf rubriques 4.3 et 4.4)**

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (cf aussi rubrique 5.3 "données précliniques"). En cas d'exposition à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie foetale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveaux-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf aussi rubriques 4.3 et 4.4).