

Le 14/04/2023

Madame, Monsieur,

Nous avons découvert avec surprise le message de l'ANSM intitulé « *Les enfants exposés à l'hydroxychloroquine pendant la grossesse de leur mère courent un risque plus élevé de malformation grave à la naissance* », diffusé largement et sans que nous n'ayons été consultés, ou même prévenus pour la plupart d'entre nous [1].

Cette alerte est basée sur un article [2] qui n'est pas nouveau (epub 2020, publié en 2021), écrit à partir de données américaines d'assurance maladie et comparant 2045 grossesses exposées à l'HCQ durant le 1^{er} trimestre à 3 198 589 grossesses non exposées (les chiffres donnés dans votre résumé sont inexacts). L'analyse a montré un risque de malformations de 54,8 pour 1000 enfants exposés à l'HCQ et de 35,3 pour 1000 enfants non exposés à l'HCQ, correspondant à un risque relatif non ajusté de 1,51 (95% IC : 1,27-1,81). Une analyse ajustée avec score de propension a porté respectivement sur 1867 et 19 080 grossesses, et trouvait un risque relatif de 1,26 (95% IC : 1,04-1,54) (et 0,95 ; 95% IC : 0,60-1,50 pour les patientes traitées par des doses < 400 mg/jour ce qui n'était donc pas significatif). Les auteurs concluaient que le risque était faible et inférieur aux bénéfices de ce traitement dans les maladies auto-immunes chez les femmes enceintes.

Il existe un autre travail que vous avez omis de citer, écrit à partir d'un registre Danois portant sur 1 240 875 grossesses dont 1487 grossesses sous antipaludéens de synthèse (APS) (1184 sous chloroquine et 303 sous HCQ). Parmi les 983 grossesses avec une exposition au 1^{er} trimestre, 3,5% ont présenté une malformation congénitale majeure contre 3,7% parmi les grossesses appariées sans exposition aux APS (prévalence OR, 0.94; 95% IC : 0.59-1.52) [3].

Le moins que l'on puisse dire est que cette possible faible augmentation du risque malformatif retrouvée dans l'étude américaine est très discutable car sans mise en évidence d'un type particulier de malformations en dehors d'une légère sur-représentation des fentes faciales (sans précision sur leur nature exacte : labiales, palatines ou labio-palatines) ou des anomalies urinaires non précisées, sans aucune information relative aux antécédents malformatifs familiaux pour ces deux groupes d'anomalies et basée sur des effectifs très réduits avec des intervalles de confiance larges. De plus, ces anomalies ne sont pas confirmées par l'étude danoise. Il est donc très étonnant de voir un titre aussi affirmatif et sans aucune nuance, que l'on peut qualifier d'alarmant voire sensationnaliste d'autant plus que l'argument évoqué dans le PSUR d'un mécanisme d'action de l'HCQ sur l'ADN, et donc sur la division cellulaire embryonnaire, est abusif. Les études récentes indiquent une absence de génotoxicité de l'HCQ ce qui invalide cette hypothèse, et le mécanisme d'action pharmacologique de l'HCQ ne passe pas par une inhibition de la division cellulaire.

Ainsi, un message plus approprié serait : « *Les enfants exposés à l'hydroxychloroquine pendant la grossesse de leur mère pourraient selon une étude américaine être exposés à un risque légèrement plus élevé de malformation à la naissance. Ce léger surrisque disparaît pour des doses d'hydroxychloroquine <400mg/jour et n'a pas été confirmé dans une étude danoise. Il s'agit du seul « faible signal » de cette nature et la synthèse de toute la littérature sur ce sujet à ce jour ne le valide pas* ».

Il est de plus indiqué dans votre message : « *Après la naissance, un suivi médical de votre enfant, notamment de sa vision, sera également nécessaire compte tenu des effets indésirables de l'hydroxychloroquine* ». Nous sommes extrêmement curieux et intéressés de savoir le rationnel d'une telle injonction en contradiction avec les données de la science, nos pratiques et les recommandations Européennes ou Américaines. En effet, les données

concernant le risque de toxicité oculaire chez les enfants exposés à l'HCQ pendant la grossesse sont nombreuses et très rassurantes. La méta-analyse la plus récente incluant 331 enfants exposés à l'HCQ et ayant bénéficié d'un suivi ophtalmologique confirme l'absence de différence significative en termes de toxicité oculaire versus le groupe contrôle [4].

Si, comme pour tout traitement chez la femme enceinte, il est légitime d'évaluer le bien-fondé d'une prescription chronique d'HCQ et d'administrer les posologies journalières les plus faibles possibles si tant est qu'elles restent efficaces (sujet actuellement très controversé en ce qui concerne l'HCQ), nous souhaitons que soit apporté un correctif de la part de l'ANSM afin de rétablir le niveau de preuves sur les données actuelles de la littérature scientifique et afin de rassurer nos patientes notamment lupiques actuellement enceintes et sous HCQ et toutes les familles ayant eu ces dernières décennies des enfants exposés à l'HCQ *in utero*.

Signataires :

Société nationale française de médecine interne : SNFMI (Prs Luc Mouthon, Pascal Sève)

Société française de rhumatologie : SFR (Président Pr Thierry Schaeffer)

Société française de dermatologie : SFD (Pr Gaëlle Quereux) et groupe thématique SFD, EMSED (étude des maladies systémiques en dermatologie) (Pr Nadège Cordel et Dr François Chasset)

Collège National Des Gynécologues Et Obstétriciens Français : CNGOF (Pr Cyril Huissoud)

Société Française de Médecine Périnatale : SFMP (Prs Michel Dreyfus et Delphine Mitanchez)

CRMR coordinateurs pour les maladies autoimmunes rares (Prs Zahir Amoura, Luc Mouthon, Thierry Martin, Eric Hachulla, Pierre Quartier),

Société Francophone d'étude des maladies inflammatoires pédiatriques : SOFREMIP (Dr Isabelle Melki)

Club Rhumatismes et inflammation : CRI (Pr Christophe Richez),

Groupe d'étude sur la Grossesse et les maladies Rares et Rhumatologiques : GR2 (Pr Nathalie Costedoat-Chalumeau, Dr Anna Molto),

Centre de référence sur les agents tératogènes : CRAT (Dr Elisabeth Eléfant, Pr Benoît Marin)

Filière maladies rares : FAI2R (Prs Eric Hachulla et Alexandre Belot).

Références

1. <https://ansm.sante.fr/actualites/les-enfants-exposes-a-lhydroxychloroquine-pendant-la-grossesse-de-leur-mere-courent-un-risque-plus-eleve-de-malformation-grave-a-la-naissance>
2. Huybrechts KF, Bateman BT, Zhu Y, Straub L, Mogun H, Kim SC, Desai RJ, Hernandez-Diaz S. Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Mar;224(3):290.e1-290.e22.
3. Andersson NW, Skov L, Andersen JT. Fetal safety of chloroquine and hydroxychloroquine use during pregnancy: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Nov 24
4. Gaffar R, Pineau CA, Bernatsky S, Scott S, Vinet É. Risk of Ocular Anomalies in Children Exposed In Utero to Antimalarials: A Systematic Literature Review. *Arthritis Care Res.* déc 2019;71(12):1606-10.