



HAL
open science

Toxicité fœtale et néonatale des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des sartans : quelle surveillance pour les enfants exposés in utero ?

Bénédicte Coulm, Mathilde Latour, Delphine Beguin, Catherine Vauzelle, Elisabeth Éléfant, Tim Ulinski, Benoît Marin

► To cite this version:

Bénédicte Coulm, Mathilde Latour, Delphine Beguin, Catherine Vauzelle, Elisabeth Éléfant, et al.. Toxicité fœtale et néonatale des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des sartans : quelle surveillance pour les enfants exposés in utero ?. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2023, 51 (6), pp.352-355. 10.1016/j.gofs.2023.04.003 . hal-04353682

HAL Id: hal-04353682

<https://hal.science/hal-04353682v1>

Submitted on 19 Dec 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

Titre français – toxicité foetale et néonatale des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des sartans : quelle surveillance pour les enfants exposés *in utero* ?

Titre français court Surveillance des enfants exposés *in utero* à un iec ou sartan

Titre anglais:

Clinical monitoring of children with *in utero* exposure to angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers

Auteurs

Bénédicte COULM (1), Mathilde LATOUR (2), Delphine BEGHIN (2), Catherine VAUZELLE (2), Elisabeth ELEFANT (2), Tim ULINSKI (3), Benoît MARIN (1)

1 - Sorbonne université, Inserm, institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique, AP-HP, hôpital Trousseau, département de santé publique, centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), 75012 Paris, France.

2 - AP-HP.Sorbonne université, hôpital Trousseau, , département de santé publique, centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), 75012 Paris, France.

3 - AP-HP.Sorbonne Université, hôpital Trousseau, ORIGYNE, Service de néphrologie pédiatrique, 75012 Paris, France.

Auteur correspondant :

Bénédicte COULM, benedicte.coulm@aphp.fr

*Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Résumé

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont largement utilisés dans l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque congestive et la prévention de la néphropathie diabétique. Aucun effet tératogène ne leur est attribué à ce jour. En revanche, au 2ème et 3ème trimestres de grossesse, leur toxicité fœtale est documentée : oligoamnios transitoire voire anamnios, assortis d'une éventuelle anurie néonatale et de lésions rénales permanentes, pouvant entraîner un décès intra-utérin ou néonatal. Les conséquences rénales à long terme sont mal connues chez les enfants exposés, mais la régression d'un oligoamnios ne serait pas toujours associée à une fonction rénale normale après la naissance, et il n'existe pas à ce jour de marqueur pronostic valide. Ceci justifie dans ces situations de solliciter l'avis d'un néphropédiatre pour décider de la surveillance la plus appropriée après l'accouchement et à plus long terme, même en cas d'échographie prénatale normale.

Abstract

Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers are widely used to reduce high blood pressure or in other conditions such as congestive heart failure and prevention of diabetic nephropathy. To date, no teratogenic effect has been attributed to them, but in the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy, their foetotoxicity is broadly documented: transient oligohydramnios or anamnios, associated to possible neonatal anuria and permanent renal damage, which can lead to intrauterine or neonatal death. Long-term effects among children with *in utero* exposure are poorly known, but the regression of an oligohydramnios might not always be associated with normal renal function after birth or later in life. This justifies seeking the advice of a pediatric nephrologist to consider the most appropriate monitoring for the child at birth and in the following weeks, and possibly beyond, even in case of normal prenatal ultrasound.

Introduction

Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II- (ARA II ou sartans) sont largement prescrits dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, seuls ou associés à un diurétique ou un inhibiteur calcique. Ils sont également utilisés dans d'autres pathologies telles que l'insuffisance cardiaque congestive et la prévention de la néphropathie diabétique, ou comme traitement anti-protéinurique dans de multiples pathologies rénales. En 2021, en France, un peu plus de soixante-quatre millions de boîtes de spécialités contenant un IEC ou un ARA II ont ainsi été remboursées chez les femmes âgées de 20 à 59 ans (1).

A ce jour, les données représentatives en population générales sont rares, mais la découverte d'une grossesse chez une femme traitée par une molécule de l'une de ces deux classes ne semble pas particulièrement fréquente dans la pratique courante d'obstétrique(2–4). En France, on peut estimer que près de 0,14 % des naissances vivantes sont exposées à un IEC ou un ARA II au 1^{er} trimestre de la grossesse, et 0,05% au 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre (4). En cas d'exposition in utero à l'un de ces médicaments, trois questions sont alors soulevées : (i) l'éventuel effet tératogène du traitement, (ii) ses conséquences fœtales et/ou néonatales s'il a été pris ou poursuivi au-delà du 1er trimestre de la grossesse, ainsi que (iii) l'impact éventuel sur l'enfant à plus long terme, après sa naissance.

Repères pharmacologiques sur les médicaments du système rénine angiotensine

Les inhibiteurs du système rénine angiotensine regroupent deux classes de médicaments :

- les inhibiteurs compétitifs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (captopril, énalapril, périndopril, ramipril ...), qui empêchent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, qui est le principal peptide actif et un vasoconstricteur puissant,
- les antagonistes des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II (AT1) (ARA II ou sartans) (candésartan, irbésartan, losartan, valsartan...), dont le mécanisme d'action principal est d'empêcher la vasoconstriction induite par l'angiotensine II par le biais d'un blocage des récepteurs AT1.

Via des mécanismes d'action différents, l'ensemble de ces médicaments partagent les mêmes effets thérapeutiques, avec néanmoins quelques particularités de classe. En agissant sur l'angiotensine II et la production d'aldostérone, ils réduisent les effets vasoconstricteurs, anti-natriurétiques, et pro-inflammatoires de ces dernières. Ils constituent ainsi des traitements de choix de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque congestive. Les IEC et ARA II sont également utilisés à visée de protection rénale, notamment en cas de diabète, de par leur capacité à diminuer la filtration glomérulaire et la protéinurie.

Ils partagent également de fait des effets indésirables communs (hyperkaliémie, diminution de la pression intraglomérulaire et donc du débit de filtration glomérulaire...), justifiant chez les patients traités une surveillance de la fonction rénale. Spécifiquement avec les IEC, des angioœdèmes et une toux sont également rapportés (via une augmentation des concentrations de bradykinine).

Une absence d'effet malformatif

En ce qui concerne l'aspect malformatif (risque en cas d'exposition pendant les 10 premières semaines d'aménorrhée – période d'organogenèse), ni les IEC ni les ARA II ne sont tératogènes chez l'animal. Dans l'espèce humaine, les données publiées chez des femmes enceintes exposées au 1^{er} trimestre de grossesse sont aujourd'hui très nombreuses pour les IEC (plus de 1000 issues de

grossesses exposées suivies prospectivement) et nombreuses pour les ARAII (entre 300 et 1000 grossesses exposées) et celles-ci sont rassurantes : aucun effet malformatif particulier attribuable au traitement n'est actuellement retenu (5–10).

Une publication désormais ancienne, de 2006, rapportait une augmentation de la fréquence de base des malformations congénitales en cas d'exposition à un IEC au 1^{er} trimestre, avec une sur-représentation des malformations cardiaques (en particulier des communications inter-auriculaires) (11). Les biais méthodologiques de l'étude concernée (notamment une prise en compte inadéquate du diabète et d'autres facteurs de risques maternels) ne permettaient toutefois pas de retenir un tel lien, par ailleurs non confirmé par les études ultérieures (5–10).

Une toxicité rénale fœtale parfois irréversible

La poursuite d'un IEC ou d'un ARA II au-delà du 1^{er} trimestre de la grossesse expose le fœtus à une atteinte rénale histologique et fonctionnelle et à leurs conséquences.

De par leur mécanisme d'action, les IEC et ARA II entraînent une hypoperfusion rénale fœtale, responsable d'une diminution du débit de filtration glomérulaire et donc d'une diminution de la production d'urine et de la quantité de liquide amniotique (12). La présence d'un anamnios peut se compliquer d'une hypoplasie pulmonaire et/ou de déformations des membres et de la face consécutives à la faible quantité de liquide, et peut conduire à une mort fœtale in utero (13). Quelques retards d'ossification des os de la voûte crânienne sont également rapportés, associés aux signes précédents (14,15). La diminution du flux sanguin au sein de ces os plats très vascularisés, consécutive à l'hypotension fœtale médicamenteuse, entraînerait leur défaut de minéralisation.

La survenue de cette fœtopathie semble plus fréquente en cas de traitement maternel par un ARA II, en comparaison à un IEC : 29 % contre 3% dans la série de cas de Weber et col. par exemple (13). Bien qu'il ne soit pas possible à l'heure actuelle de déterminer un « seuil » d'âge gestationnel inférieur à partir duquel une fœtopathie est susceptible de survenir, les cas décrits dans la littérature ont été exposés au moins jusqu'à 20 SA (13).

Les atteintes histologiques rénales sont similaires pour les deux classes (IEC et ARA II) et seraient en rapport avec une hypoperfusion, voire une ischémie rénale fœtale: dysplasie rénale tubulaire avec diminution voire absence de tubes contournés proximaux différenciés, hyperplasie juxta-glomérulaire, dilatation des espaces de Bowman, épaississement des parois des artérioles et fibrose (médullaire et corticale) (16).

L'impact d'une exposition *in utero* sur le nouveau-né et à distance de la naissance

En cas d'exposition à un IEC ou un ARA II jusqu'à la naissance, une hypotension ainsi qu'une oligo-anurie sont décrites chez les nouveau-nés. Les décès ne sont pas rares, particulièrement chez les nouveau-nés présentant une hypoplasie pulmonaire consécutive à l'anamnios prolongé (13). Lorsqu'elle a lieu, la régression de l'insuffisance rénale est progressive et peut être très lente et l'évolution à long terme n'est pas toujours connue. On note des cas d'insuffisance rénale chronique rapportés dans l'enfance (6 et 9 ans pour les plus âgés) (13,17,18). Lorsque l'information est disponible, des reins larges hyperéchogènes et une absence ou une mauvaise différenciation cortico-médullaire sont décrits chez la majorité des nouveau-nés/enfants (13,18,19). Quelques-uns présentent également des reins multi-kystiques ou encore une dysplasie/dysgénésie tubulaire.

Dans les situations où le traitement maternel est stoppé avant la naissance, sur la base des données actuellement publiées, lorsqu'une régression de l'oligoamnios est décrite celle-ci survient généralement dans les 2 à 5 semaines qui suivent l'arrêt (13,17,20–24). S'il est tentant de penser que cette normalisation puisse être associée à un bon pronostic néphrologique après la naissance, quelques cas d'anomalies de la fonction rénale sont décrits chez des enfants à distance de l'accouchement. Dans cette situation il n'existe pas actuellement de marqueur prénatal prédictif valide d'une bonne fonction rénale à distance en cas d'exposition in utero à un IEC ou ARA II (17,21,22,24). Les données publiées sur le devenir à long terme des enfants sont par ailleurs actuellement trop peu nombreuses et ne permettent ni d'estimer le taux d'incidence ou la prévalence de ces complications, ni de faire un état des lieux de leur degré de sévérité.

La surveillance des enfants exposés à la naissance et à distance

Il n'existe actuellement aucune recommandation française ou internationale précisant les modalités de surveillance à la naissance ou à distance des enfants exposés in utero à un IEC ou un ARA II en 2^{ème} partie de grossesse.

Sur la base des observations disponibles, si la régression intra-utérine d'un oligoamnios constitue une évolution positive, il semble néanmoins raisonnable de solliciter dès que possible l'avis d'un néphropédiatre pour décider avec lui du suivi clinique et paraclinique le plus approprié pour l'enfant à la naissance et dans les semaines qui suivent, voire plus tard, y compris par précaution en l'absence d'oligoamnios objectivé lors de la surveillance prénatale.

La réalisation d'un bilan rénal pourrait par exemple être proposé dans les semaines qui suivent la naissance, comprenant la mesure de la tension artérielle, la réalisation d'une échographie rénale (taille et morphologie des reins, notamment existence ou non d'une bonne différenciation cortico-médullaire) et éventuellement un bilan biologique sanguin et urinaire. Sur la base des résultats de ces examens, un suivi ultérieur régulier (annuel, bi-annuel...) pourra être planifié dans l'enfance sur avis d'un néphropédiatre. Ceci reste bien entendu à adapter avec le spécialiste au regard de la situation individuelle de chaque enfant, et n'est précisé ici qu'à titre indicatif.

Pour conclure, une synthèse pratique

Compte tenu de la sévérité de la foetopathie décrite et des alternatives thérapeutiques pouvant être utilisées, le recours à un IEC ou d'un ARA II est formellement contre-indiqué aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse.

Dans l'idéal, lorsqu'une patiente traitée par un IEC ou un ARA II souhaite un enfant, une consultation préconceptionnelle impliquant l'obstétricien et le spécialiste cardiologue ou néphrologue doit être prévue, afin de faire un point sur la situation clinique et d'envisager une alternative thérapeutique dans la perspective d'une future grossesse.

La découverte d'une grossesse sous IEC ou ARA II impose quant à elle l'arrêt rapide de ces traitements. Si l'exposition est limitée au 1er trimestre, la patiente pourra être rassurée.

Si le traitement a été poursuivi au-delà du 1er trimestre, une surveillance prénatale de la fonction rénale fœtale est nécessaire pour évaluer le degré de retentissement rénal (quantité de liquide amniotique, remplissage de la vessie, taille et morphologie des reins), assortie d'une surveillance des autres organes et des complications consécutives à un oligo-anamnios (membres, face, voûte

crânienne, poumons ...). La réversibilité d'un oligo-anamnios, même sévère, est éventuellement possible après l'arrêt du traitement s'il est isolé, mais celle-ci n'est pas garante d'une bonne fonction rénale à distance. Dans tous les cas, si l'exposition à un IEC ou un ARA II a été prolongée au-delà du 1er trimestre de la grossesse, la prise de contact avec un néphropédiatre est à envisager afin de mettre en place avec lui les modalités de surveillance de l'enfant après sa naissance voire au-delà.

Bibliographie

1. Assurance Maladie, AMELI. Open Medic : bases complémentaires sur les dépenses de médicaments en 2021. Disponible en ligne : <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/open-medic-depenses-beneficiaires-medicaments-2021> (consulté le 30 mars 2023).
2. Crespin S, Bourrel R, Hurault-Delarue C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Damase-Michel C. Drug prescribing before and during pregnancy in south west France: a retrospective study. *Drug Saf.* 1 juill 2011;34(7):595- 604.
3. Demailly R, Escolano S, Quantin C, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Prescription drug use during pregnancy in France: a study from the national health insurance permanent sample. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* sept 2017;26(9):1126- 34.
4. Blotière PO, Damase-Michel C, Weill A, Maura G. Dispensing of Potentially Harmful Prescription Drugs in 1.8 Million Pregnant Women in France: A Nationwide Study Based on Two Risk Classification Systems. *Drug Saf.* déc 2021;44(12):1323- 39.
5. Diav-Citrin O, Shechtman S, Halberstadt Y, Finkel-Pekarsky V, Wajnberg R, Arnon J, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Reprod Toxicol Elmsford N.* mai 2011;31(4):540- 5.
6. Li DK, Yang C, Andrade S, Tavares V, Ferber JR. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study. *BMJ.* 18 oct 2011;343:d5931.
7. Bateman BT, Patorno E, Desai RJ, Seely EW, Mogun H, Dejene SZ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Congenital Malformations. *Obstet Gynecol.* janv 2017;129(1):174- 84.
8. Hoeltzenbein M, Tissen-Diabaté T, Fietz AK, Zinke S, Kayser A, Meister R, et al. Increased rate of birth defects after first trimester use of angiotensin converting enzyme inhibitors - Treatment or hypertension related? An observational cohort study. *Pregnancy Hypertens.* juill 2018;13:65- 71.
9. Walfisch A, Al-maawali A, Moretti ME, Nickel C, Koren G. Teratogenicity of angiotensin converting enzyme inhibitors or receptor blockers. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* août 2011;31(6):465- 72.
10. Polifka JE. Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* août 2012;94(8):576- 98.
11. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 8 juin 2006;354(23):2443- 51.

12. Barr M. Teratogen update: angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology*. déc 1994;50(6):399- 409.
13. Weber-Schoendorfer C, Kayser A, Tissen-Diabaté T, Winterfeld U, Eleftheriou G, Te Winkel B, et al. Fetotoxic risk of AT1 blockers exceeds that of angiotensin-converting enzyme inhibitors: an observational study. *J Hypertens*. janv 2020;38(1):133- 41.
14. Sekine T, Miura K ichiro, Takahashi K, Igarashi T. Children's toxicology from bench to bed--Drug-induced renal injury (1): The toxic effects of ARB/ACEI on fetal kidney development. *J Toxicol Sci*. 2009;34 Suppl 2:SP245-250.
15. Lallemand M, Prévost S, Nobili F, Riethmuller D, Ramanah R, Seronde MF, et al. Prenatal hypocalvaria after prolonged intrauterine exposure to angiotensin II receptor antagonists. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS*. 2018;19(4):1470320318810940.
16. Gubler MC, Antignac C. Renin-angiotensin system in kidney development: renal tubular dysgenesis. *Kidney Int*. mars 2010;77(5):400- 6.
17. Spaggiari E, Heidet L, Grange G, Guimiot F, Dreux S, Delezoide AL, et al. Prognosis and outcome of pregnancies exposed to renin-angiotensin system blockers. *Prenat Diagn*. nov 2012;32(11):1071- 6.
18. Miura K, Sekine T, Iida A, Takahashi K, Igarashi T. Salt-losing nephrogenic diabetes insipidus caused by fetal exposure to angiotensin receptor blocker. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. juin 2009;24(6):1235- 8.
19. Wegleiter K, Waltner-Romen M, Trawoeger R, Kiechl-Kohlendorfer U, Griesmaier E. Long-Term Consequences of Fetal Angiotensin II Receptor Antagonist Exposure. *Case Rep Pediatr*. 2018;2018:5412138.
20. Berkane N, Carlier P, Verstraete L, Mathieu E, Heim N, Uzan S. Fetal toxicity of valsartan and possible reversible adverse side effects. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. août 2004;70(8):547- 9.
21. Bos-Thompson MA, Hillaire-Buys D, Muller F, Dechaud H, Mazurier E, Boulot P, et al. Fetal toxic effects of angiotensin II receptor antagonists: case report and follow-up after birth. *Ann Pharmacother*. janv 2005;39(1):157- 61.
22. Gersak K, Cvijic M, Cerar LK. Angiotensin II receptor blockers in pregnancy: a report of five cases. *Reprod Toxicol Elmsford N*. juill 2009;28(1):109- 12.
23. Munk PS, von Brandis P, Larsen AI. Reversible fetal renal failure after maternal treatment with Candesartan: a case report. *Reprod Toxicol Elmsford N*. juin 2010;29(3):381- 2.
24. Hünseler C, Paneitz A, Friedrich D, Lindner U, Oberthuer A, Körber F, et al. Angiotensin II receptor blocker induced fetopathy: 7 cases. *Klin Padiatr*. janv 2011;223(1):10- 4.