triméthoprime-sulfaméthoxazole sont très nombreuses, notamment au 1er trimestre de la grossesse : un doublement de la fréquence globale des malformations par rapport à la population générale a été évoqué. Les malformations retrouvées sont principalement des anomalies de fermeture du tube neural et dans une moindre mesure des cardiopathies. Ces données doivent être confirmées. Le mécanisme en cause pourrait être l'action anti-folates du triméthoprime, sans qu'aucune précision ne soit apportée sur les modalités d'une éventuelle prévention par supplémentation en acide folique » (8).

Une obligation réglementaire de conformité entre le RCP et la notice. Le RCP de la spécialité Delprim°, daté de mars 2016 et toujours en vigueur au 9 janvier 2019, renseigne sur les risques d'atteintes du tube neural et du cœur en cas d'exposition en début de grossesse, sans informer d'un risque lié à une exposition avant la conception. La notice, datée elle aussi de mars 2016, mentionne seulement qu'il est préférable de ne pas utiliser ce médicament au cours du premier trimestre de la grossesse sans détailler les risques. En effet, il n'est pas précisé aux patientes qu'il existe des doutes sur des malformations cardiaques et sur des anomalies de fermeture du tube neural (9). Alors que le *triméthoprime* a un effet antifolique, il n'est pas précisé non plus dans la notice qu'il est établi que des anomalies du tube neural sont liées à une carence maternelle en acide folique au moment de la conception et du premier trimestre de grossesse (10,11).

La notice est une des annexes de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), comme le RCP. Et la réglementation impose que la notice soit rédigée « *en conformité* » avec le RCP (article R.5121-149 du Code de la santé publique). Cela signifie que le niveau d'information doit être le même dans les deux documents, même s'il est nécessaire d'adapter le vocabulaire technique des RCP pour que les informations incluses dans la notice soient compréhensibles pour les patients. En France, une décision de jurisprudence de 2017 a d'ailleurs conclu que le RCP ne pouvait se substituer à la notice en termes d'information des patients (12).

Il est prévisible que les patientes comprendraient mieux la prudence recommandée, et les raisons pour lesquelles le pictogramme « *ce médicament + grossesse = danger* » a été apposé sur la boîte de *triméthoprime* (Delprim°), si les risques liés à la prise de ce médicament étaient clairement décrits dans la notice.

En pratique Les patientes ont intérêt à être informées explicitement des risques malformatifs liés à une exposition au *triméthoprime* avant la conception et en début de grossesse. La notice est une source importante d'informations pour les patients, qui s'ajoute aux informations données par les soignants. Or, la notice de la spécialité Delprim° accessible en janvier 2019 ne remplit pas cette fonction.

Chez des femmes qui pourraient devenir bientôt enceintes, mieux vaut limiter l'utilisation du *triméthoprime* aux situations où il n'existe pas d'alternative antibactérienne plus sûre. En cas d'exposition, une contraception temporaire est à envisager, pour limiter le risque de malformation en cas de grossesse imprévue. Ces femmes ont probablement intérêt à avoir un apport d'acide folique (Acide folique CCD° ou autre) avant une grossesse et pendant le premier trimestre de la grossesse, connu pour réduire le risque d'anomalie de fermeture du tube neural (10).

©Prescrire

1- Matock I et coll. "Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations" *Br J Clin Pharmacol* 2009 ; **68** (9) : 956-962.

2- Andersen JT et coll. "Trimethoprim use in early pregnancy and the risk of miscarriage : a register-based nationwide cohort study" *Epidemiol Infect* 2013 : **141** (8) : 1749-1755.

3- Hernández-Díaz S et coll. "Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects" *N Engl J Med* 2000 ; **343** (22) : 1608-1614.

4- Andersen JT et coll. "Trimethoprim use prior to pregnancy and the risk of congenital malformation : a register-based nationwide cohort study" *Obstet Gynecol Int* 2013 ; doi :10.1155/2013/364526.

5- Prescrire Rédaction "Triméthoprime non associé : retour utile de cet antibiotique mais attention au risque tératogène" *Rev Prescrire* 2017 ; **37** (406) : 576-577.

6- Prescrire Rédaction "Patientes enceintes ayant une infection urinaire" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (358) : 608-617.

7- Prescrire Rédaction "Triméthoprime dans les 3 mois avant une grossesse : malformations de l'enfant" *Rev Prescrire* 2015 ; **35** (383) : 672.

8- Centre de référence sur les agents tératogènes "Triméthoprime". Site www.lecrat.fr consulté le 9 janvier 2019 : 1 page.

9- ANSM "RCP + notice-Delprim" 25 mars 2016 : 12 pages.

10- Prescrire Rédaction "Supplémenter en acide folique dès avant la grossesse" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (237) : 220.

11- "Neural tube defects (Nutritional Agents and Vitamins - Folic Acid)". In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site www.medicinescomplete.com consulté le 14 novembre 2018 : 16 pages.

12- Prescrire Rédaction "Bilan 2017 du conditionnement : la qualité en progression mais encore beaucoup de dangers" *Rev Prescrire* 2018 ; **38** (414) : 294-299.

Lauréats des Thématiques Prescrire 2018

Comme chaque année, le titre Lauréat des Thématiques est attribué aux participants ayant validé les 3 sessions consécutives de leur Parcours Lauréat. Pour cette promotion 2018, les thèmes permettant la validation des différents Parcours Lauréat étaient : "Troubles psychiques chez les adultes" ; "Périnatalité" ; "Troubles hormonaux et cancers endocriniens" ; "Dermatologie courante : microbes et parasites" ; "Adolescents et jeunes adultes".

En 2018, parmi les participants ayant répondu aux questionnaires, 1 496 sont Lauréats des Thématiques Prescrire.

Comme pour les autres programmes de formation Prescrire, la liste des Lauréats des Thématiques Prescrire est disponible sur le site www.prescrire.org, en accès libre. Vous trouverez davantage de renseignements sur cette formation sur le site formations.prescrire.org.

©Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 23/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement