

# Bulletin d' INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes -

N° 71 - MAI - JUIN 1997

- CRIM Rennes - CRIM Rennes

ISSN N° 1169 - 8772

## Corticothérapie anténatale pour accélérer la maturation pulmonaire chez le prématuré

Les naissances avant terme représentent 7 à 10 % des naissances et sont la principale cause de morbidité et de mortalité infantile (1). La prématurité peut entraîner différentes complications telles que : maladie des membranes hyalines (MMH), dysplasie bronchopulmonaire, persistance du canal artériel, entérocolite ulcéronécrosante, hémorragie intraventriculaire et leucomalacie périventriculaire. La MMH est le problème le plus aigu. Elle est caractérisée cliniquement par l'existence d'un syndrome de détresse respiratoire, souvent associé à une hypertension artérielle pulmonaire et une hypotension systémique et, anatomiquement par un dépôt fibrineux tapissant les alvéoles pulmonaires (2).

La MMH serait principalement due à un déficit en surfactant pulmonaire, une substance tensioactive majoritairement composée de phospholipides, dont les fonctions sont d'abaisser la tension superficielle et éviter le collapsus respiratoire, de réduire l'exsudation plasmatisque, l'œdème lésionnel et la formation des membranes hyalines et, de diminuer le travail ventilatoire (3). Chez le fœtus avant la 34<sup>e</sup> semaine de gestation, la quantité présente de surfactant ne suffit pas à assurer une fonction pulmonaire normale. La production du surfactant, ainsi que l'accélération physiologique globale de la maturation pulmonaire, dépendent principalement de l'augmentation en fin de grossesse de la quantité de cortisol endogène mais aussi des hormones thyroïdiennes.

Plusieurs études ont démontré l'effet des glucocorticoïdes exogènes sur la maturation pulmonaire et sur la prévention de la MMH. Elles ont été groupées dans des méta-analyses. La plus récente publiée, en 1995, inclue 15 séries, soit plus de 3 500 patients (4). N'ont été prises en compte que les études utilisant de la bétaméthasone, de la dexaméthasone ou de fortes doses d'hydrocortisone.

### Quels bénéfices ? (1, 3, 4)

Le risque relatif de développer une MMH est 2 fois plus faible dans le groupe traité (11,2 % versus 20,2 %). La corticothérapie anténatale n'est pas uniquement efficace chez les prématurés nés entre les 30<sup>e</sup>-34<sup>e</sup> semaines d'aménorrhée comme on le pensait auparavant mais aussi chez les grands prématurés. On recommande de traiter entre les 24<sup>e</sup>-34<sup>e</sup> semaines, sachant qu'entre les 24<sup>e</sup>-28<sup>e</sup> semaines, l'incidence de la MMH ne serait pas affectée mais sa sévérité en serait diminuée. Il n'y a pas de différence d'efficacité en fonction du sexe ou de la race (4).

Les bénéfices non respiratoires sont démontrés sur la prévention des formes graves d'hémorragies intraventriculaires, et probables pour deux autres complications que sont la persistance du canal artériel et l'entérocolite ulcéronécrosante. Une amélioration de la stabilité circulatoire est aussi notée (1).

La mortalité néonatale, quant à elle, est diminuée de 60 %. (Suite page 4)

Comité de Rédaction : M. LE DUFF, P. ZAMPARUTTI - Centre Régional d'Information du Médicament C. H. U. RENNES  
H. ALLAIN, C. BENETON - Centre Régional de Pharmacovigilance RENNES.

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament - C. R. I. M. - C. H. U. HOTEL-DIEU  
2 rue de l'Hôtel-Dieu - 35033 RENNES CEDEX 9 ☎ 02.99.87.34.07 FAX 02.99.87.34.08

Ligne directe : Demandes de Renseignements C. R. I. M. ☎ 02.99.87.34.10

Ont aussi participé à la préparation de ce numéro : M. C. LE FRANCOIS, Anesthésiste Réanimateur et P. POULAIN, Gynécologue Obstétricien C. H. U. RENNES.

**INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES 1997 : CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES OU RELATIVES NOUVELLEMENT MENTIONNEES**  
(D'Après le Livret des Interactions Médicamenteuses du Vidal 1997).

Le groupe de travail «Interactions Médicamenteuses» de l'Agence du Médicament a particulièrement examiné, cette année, les interactions médicamenteuses avec les antiprotéases, le tacrolimus, la méthadone, la rifabutine et la tacrine.

Page	D. C. I.	CONTRE-INDICATION	ASSOCIATIONS DECONSEILLEES
<b>EFFETS INDESIRABLES CARDIOVASCULAIRES</b>			
A - Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.			
40	ANTIPROTEASES : Indinavir, Ritonavir	+ ASTEMIZOLE, TERFENADINE (Terféndine retirée du marché en février 1997). Diminution du métabolisme hépatique de l'antiH1.	
45	CISAPRIDE	+ FLUCONAZOLE + MACROLIDES (sauf Spiramycine) + ANTIPROTEASES : Indinavir, Ritonavir Diminution du métabolisme hépatique du Cisapride.	
34	EBASTINE AntiH1 non encore commercialisé.	+ ERYTHROMYCINE, CLARITHROMYCINE + ITRACONAZOLE, KETOCONAZOLE Diminution du métabolisme hépatique de l'antiH1.	+ JOSAMYCINE Diminution du métabolisme hépatique de l'antiH1.
59	QUININE	+ ASTEMIZOLE Diminution du métabolisme hépatique de l'antiH1.	
B - Autres effets cardiovasculaires			
53	TACROLIMUS		+ DIURETIQUES HYPERKALIEMANTS, POTASSIUM (Sels) Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale.
37	METHYLERGOMETRINE		+ BROMOCRIPTINE Risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.
60	DOPAMINE		+ ANESTHESIQUES VOLATILS HALOGENES Troubles du rythme ventriculaire graves (augmentation de la réactivité cardiaque). + ANTIDEPRESSEURS IMIPRAMINIQUES Hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme. + GUANETHIDINE et APPARENTES Augmentation importante de la pression artérielle.

Page	D. C. I.	CONTRE-INDICATION	ASSOCIATIONS DECONSEILLEES
<b>EFFETS INDESIRABLES SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL</b>			
59	QUININE		+ MEFLOQUINE Risque majoré d'apparition de crises convulsives (Addition des effets convulsivants).
55	METHADONE	+ Agonistes/Antagonistes morphiniques NALBUPHINE, BUPRENORPHINE, PENTAZOCINE. Diminution de l'effet antalgique (Blocage des récepteurs).	+ ALCOOL  Majoration de l'effet sédatif de la méthadone.
8	Morphinomimétiques agonistes purs : MORPHINE, PETHIDINE, DEXTRO-MORAMIDE, CODEINE, DIHYDRO-CODEINE	+ Agonistes/Antagonistes morphiniques NALBUPHINE, BUPRENORPHINE, PENTAZOCINE. Diminution des effets antalgiques par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.	
40	RITONAVIR		+ TRIAZOLAM Majoration de la sédation (Diminution du métabolisme hépatique du triazolam).
32	KETOCONAZOLE		+ MIDAZOLAM Majoration de la sédation (Diminution du métabolisme hépatique du midazolam).

**AUTRES EFFETS INDESIRABLES**

40	RITONAVIR	+ ESTROPROGESTATIFS contraceptifs Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution de la concentration en estrogènes.	+ RIFABUTINE, RIFAMPICINE Risque de baisse de l'efficacité du Ritonavir, Risque d'augmentation de la fréquence d'apparition des effets indésirables de la Rifabutine et de la Rifampicine.
52, 53	TACROLIMUS		+ MACROLIDES : clarithromycine, érythromycine. Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus et de la créatininémie (Inhibition du métabolisme hépatique du tacrolimus). + MELPHALAN (fortes doses). Synergie des effets néphrotoxiques des deux molécules.

*Les précautions liées à certaines associations considérées comme déconseillées jusqu'en 1996 ont été assouplies :*

Page	ASSOCIATIONS	Niveau d'interactions médicamenteuses en 1997	Raison
45	Dispositifs Intra-Utérins + SALICYLES ou AINS	A prendre en compte.	L'association déconseillée apparaissait trop contraignante compte tenu que le risque n'est pas prouvé.
50	ESTROGENES, ESTROPROGESTATIFS (non contraceptifs) + INDUCTEURS ENZYMATIQUES (anticonvulsivants, griséofulvine, rifabutine, rifampicine).	Précaution d'emploi.	L'association déconseillée était excessive en cas de traitement estrogénique à visée substitutive.

## Risques et précautions (1, 3, 4)

Chez le fœtus, les données des différentes études indiquent qu'il y aurait une bonne tolérance des glucocorticoïdes. Il n'y aurait pas globalement d'augmentation du risque d'infection et la suppression corticosurrénalienne induite ne serait pas cliniquement significative. Les études de suivi à distance de ces enfants - jusqu'à 12 ans pour certains - concluent à l'absence d'anomalies neurologiques ou autres. Cependant, on a observé que des injections de dexaméthasone ou de bétaméthasone peuvent entraîner une diminution des mouvements actifs du fœtus et de l'oscillation du rythme cardiaque, éléments gênants pour la surveillance foetale (3).

Chez la mère, dans de rares circonstances, le recours à la corticothérapie anténatale pourrait donner lieu à des complications, surtout en cas d'affections maternelles telles que : diabète grave et de contrôle difficile, hypertension, infection. En outre, le risque d'oedème pulmonaire pourrait être augmenté lors d'administration de l'association corticoïdes + tocolytiques bétamimétiques + fluides intraveineux (1, 3). Néanmoins, l'usage de corticoïdes anténataux chez une mère sans facteurs de risque et recevant un tocolytique n'est pas contre-indiqué. Ces derniers sont souvent utilisés pour retarder l'accouchement de 24 heures (et préférablement 48 heures) pour laisser le temps d'agir au corticoïde.

En dépit d'études qui ont montré que lors de rupture prématurée des membranes avant terme, le risque infectieux pourrait être plus important, la corticothérapie anténatale est très souvent utilisée en pratique (3).

### Quelles molécules ? (1, 3)

La bétaméthasone et la dexaméthasone sont les corticoïdes les plus souvent utilisés. Ils franchissent la barrière placentaire, ont peu ou pas d'action minéralocorticoïde, sont faiblement immunosuppresseurs et ont une durée d'action assez longue.

Les posologies recommandées sont de 24 mg par voie intramusculaire, fractionnées :

- pour la bétaméthasone en 2 injections de 12 mg (injectées à 24 heures d'intervalle).
- pour la dexaméthasone en 4 injections de 6 mg (injectées à 12 heures d'intervalle).

Le bénéfice le plus important est obtenu lorsque la cure est débutée (1ère injection) 24 heures à 7 jours avant la naissance. Le délai de 24 heures est nécessaire pour que le corticoïde exerce son effet biologique maximum. Même s'il est prévu que l'accouchement aura lieu avant ce délai de 24 heures, le traitement doit être commencé car un effet bénéfique est démontré. Passé 7 jours, l'activité du corticoïde se dissiperait.

Les bénéfices et les risques de cures itératives hebdomadaires ne sont pas totalement connus (3).

Par ailleurs, les effets de la corticothérapie anténatale sont additifs à l'administration postnatale de surfactant pulmonaire exogène, sur laquelle elle peut avoir un effet d'épargne (3).

**En conclusion**, les glucocorticoïdes anténataux sont une avancée dans la prise en charge de la prématurité. Ils sont indiqués chez des femmes menaçant d'accoucher prématurément à l'exception de quelques rares cas. Les effets se traduisent par une diminution de la morbidité ainsi que des coûts de santé.

Patrick ZAMPARUTTI, C.H.U. RENNES

#### REFERENCES

- 1 - NIH Consensus Conference. JAMA 1995 ; 273 (5) : 413-17.
- 2 - LE GARNIER DELAMARE. Dictionnaire des termes de médecine. 24e Ed. Maloine 1995.
- 3 - LACAZE-MASMONTEIL T. Pédiatr 1996 ; 3 : 1111-7.
- 4 - CROWLEY P. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 173 : 322-35.

## Immunothérapie 4 : Interactions Immunoglobulines / Médicaments

Cet aspect apparaît très peu signalé dans la littérature. On peut considérer qu'il n'existe pas, dans l'état actuel des connaissances, de notions

d'interactions cliniquement significatives entre Immunoglobulines et médicaments.

### Réponse à des questions soulevées suite à la parution dans Bulletin CRIM 1996 ; 68 de l'article - Immunothérapie 1 : Interactions Vaccins/Vaccins

1 - L'information concernant l'interaction entre les vaccins Fièvre Jaune / Hépatite B issue de la référence 4 semble relever d'une précaution de principe au vu d'une étude clinique à la méthodologie complexe. Le dictionnaire VIDAL mentionne un espacement de 12 à 15 jours entre la vaccination anti-amaril et une autre vaccination. Par contre, le Guide des Vaccinations (Direction Générale de la Santé) cite le vaccin Hépatite B dans la liste de ceux qui peuvent être associés au vaccin anti-amaril.

2 - Dans le Tableau I - Il faut lire "Espacer de 1 mois si possible les vaccinations Rougeole et Méningocoque A & C".