



HAL
open science

Exposition paternelle médicamenteuse: étude descriptive à partir de la base de données nationale Terappel

Florence Perret

► **To cite this version:**

Florence Perret. Exposition paternelle médicamenteuse: étude descriptive à partir de la base de données nationale Terappel. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01110584

HAL Id: dumas-01110584

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01110584>

Submitted on 28 Jan 2015

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.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2014

N° 129

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par PERRET Florence, Pauline

Née le 09 août 1984 à SOISSONS (02)

le 15 décembre 2014 à TOULOUSE

**EXPOSITION PATERNELLE MEDICAMENTEUSE :
ETUDE DESCRIPTIVE A PARTIR DE LA BASE DE DONNEES
NATIONALE TERAPPEL**

Directeur de thèse

Madame le Docteur Isabelle LACROIX

Jury

Madame le Professeur Dominique BREILH Président

Madame le Professeur Brigitte SALLERIN

Madame le Docteur Isabelle LACROIX

Monsieur le Professeur Louis BUJAN

Remerciements

L'aboutissement de ce travail de thèse n'a été rendu possible que grâce au soutien et à l'aide de nombreuses personnes que j'ai côtoyées durant ces dernières années. Mes remerciements

iront plus particulièrement :

À Madame le Docteur Isabelle LACROIX,

Praticien hospitalier dans le service de Pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse,
ma directrice de thèse, pour m'avoir encadrée et avoir dirigé l'ensemble de cette thèse.

Je vous suis sincèrement reconnaissante pour vos nombreux conseils et les heures que vous y
avez consacrées.

À Madame le Professeur Dominique BREILH,

PU-PH à la Pharmacie Groupe Hospitalier Sud du CHU de Bordeaux,
ma présidente de thèse, pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse.

A Madame le Professeur SALLERIN,

PU-PH à la Pharmacie de l'Hôpital Rangueil du CHU de Toulouse

et Monsieur le Professeur BUJAN,

PU-PH dans le service de Médecine de la reproduction du CHU de Toulouse

pour avoir immédiatement accepté de faire partie de mon jury.

Je tiens à vous adresser mon entière sympathie.

A mes parents,

(sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui)
pour leur chasse aux fautes d'orthographe

A mon frère et ma sœur,

pour leur aide et leur soutien.

A Maxime,

pour son soutien et la patience dont il a fait preuve ces derniers mois.

A Mesdames BELLAU et ZILAVEC,

pour m'avoir fait découvrir et apprécier la pharmacie hospitalière.

A mes anciens co-internes et co-stagiaires,

grâce à qui je garderai de bons souvenirs de l'internat.

Table des matières

Liste des annexes.....	8
Liste des figures.....	9
Liste des tableaux.....	10
Liste des abbréviations.....	11
Introduction.....	12
1ère partie : Exposition médicamenteuse paternelle : Données de la littérature.....	13
I Données pharmaco-épidémiologiques.....	13
1. Consommation paternelle de médicaments.....	13
2. Exposition médicamenteuse paternelle et conséquences.....	14
3. Conclusion.....	17
II Mécanismes d'action potentiels.....	17
1. Toxicité directe.....	18
2. Mécanismes génétique et épigénétique.....	19
3. Conclusion.....	20
III Exposition paternelle et médicaments.....	20
1. Antinéoplasiques et immunomodulateurs.....	20
1-1. Méthotrexate.....	20
1-2. Interférons.....	23
1-3. Azathioprine.....	26
1-4. Inhibiteur du TNF-alpha : infliximab, adalimumab, étanercept.....	28
1-5. Imatinib.....	31
1-6. Mycophénolate mofétil.....	33
2. Anti-infectieux généraux à usage systémique : exemple de la ribavirine.....	35
3. Médicaments dermatologiques.....	38
3-1. Isotrétinoïne.....	38
3-2. Finastéride.....	39
4. Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues : exemple de la prednisone.....	41
2° partie : Etude descriptive à partir de la Base de Données Nationale TERAPPEL.....	44
I Etat du sujet.....	44

II Objectif	44
III Matériels et méthodes	45
1. Source de données	45
2. Période de réalisation de l'étude	45
3. Critères de sélection des données.....	45
4. Recueil des données.....	45
5. Analyse des données.....	46
IV Résultats	47
1. Données générales sur les questions	47
1-1. Nombre de questions	47
1-2. Nombre de questions par CRPV	47
1-3. Nombre de questions par année.....	48
1-4. Age des parents	48
2. Consommation paternelle de médicaments	48
2-1. Nombre de médicaments par père	48
2-2. Médicaments par classe ATC.....	49
2-3. Principes actifs les plus fréquents	51
3. Déroulement de la grossesse	52
4. Issues de grossesse.....	53
4-1. Données sur les nouveau-nés.....	53
4-1.1. Poids	53
4-1.2. Taille	54
4-1.3. Apgar	54
4-2. Description des malformations	54
4-2.1. Nombre de malformations	54
4-2.2. Age des parents	55
4-2.3. Nombre de médicaments par père	55
4-2.4. Médicaments par classe ATC.....	55
4-2.5. Principes actifs les plus fréquents.....	56
4-2.6. Détails des malformations.....	57
4-3. Description des pathologies	58
4-3.1. Nombre de pathologies	58

4-3.2.	<i>Nouveau-nés prématurés</i>	59
4-3.3.	<i>Nouveau-nés avec une tumeur ou une hémopathie maligne</i>	60
4-3.4.	<i>Nouveau-nés avec une infection</i>	60
4-3.5.	<i>Nouveau-nés avec une autre pathologie</i>	60
4-4.	Description des issues de grossesse défavorables	60
4-4.1.	<i>Interruptions Volontaires de Grossesse et médicaments</i>	61
4-4.2.	<i>Interruptions Médicales de Grossesse et médicaments</i>	62
4-4.3.	<i>Fausses couches spontanées et médicaments</i>	63
4-4.4.	<i>Morts In Utéro et médicaments</i>	63
5.	Analyse des données prospectives	64
5-1.	Consommation paternelle de médicaments	64
5-1.1.	<i>Nombre de médicaments par père</i>	64
5-1.2.	<i>Médicaments par classe ATC</i>	65
5-1.3.	<i>Principes actifs les plus fréquents</i>	67
5-2.	Déroulement de la grossesse	67
5-3.	Issues de grossesse.....	68
5-3.1.	<i>Données sur les nouveau-nés</i>	68
5-3.1.1.	<i>Poids</i>	69
5-3.1.2.	<i>Taille</i>	69
5-3.1.3.	<i>Apgar</i>	69
5-3.2.	<i>Description des malformations</i>	70
5-3.2.1.	<i>Nombre de malformations</i>	70
5-3.2.2.	<i>Age des parents</i>	70
5-3.2.3.	<i>Nombre de médicaments par père</i>	70
5-3.2.4.	<i>Consommation paternelle de médicaments</i>	70
5-3.2.5.	<i>Détails des malformations</i>	71
5-3.3.	<i>Description des pathologies</i>	71
5-3.3.1.	<i>Nombre de pathologies</i>	72
5-3.3.2.	<i>Nouveau-nés prématurés</i>	72
5-3.3.3.	<i>Nouveau-nés avec une tumeur ou une hémopathie maligne</i>	72
5-3.4.	<i>Description des issues de grossesse défavorables</i>	73
5-3.4.1.	<i>Interruptions Volontaires de Grossesse et médicaments</i>	73

5-3.4.2. <i>Interruptions Médicales de Grossesse et médicaments</i>	74
5-3.4.3. <i>Fausses couches et médicaments</i>	74
5-3.4.4. <i>Morts In Utéro et médicaments</i>	75
V Discussion.....	76
VI Conclusion	81
Bibliographie.....	82
Annexes	90
Titre et résumé en anglais.....	107

Liste des annexes

ANNEXE 1 : Liste complète des principes actifs par classe ATC	90
ANNEXE 2 : Liste complète des expositions	94
ANNEXE 3 : Liste complète des principes actifs par classe ATC pour les questions avec malformation	97
ANNEXE 4 : Liste complète des expositions pour les questions avec malformation	99
ANNEXE 5 : Liste complète des principes actifs par classe ATC pour les questions prospectives	100
ANNEXE 6 : Liste complète des expositions pour les questions prospectives	104

Liste des figures

Figure 1 : Mécanisme d'action du méthotrexate	21
Figure 2 : Représentation schématique de l'activité antivirale de l'interféron	24
Figure 3 : Métabolisme de l'azathioprine.....	26
Figure 4 : Mécanisme d'action de l'étanercept	29
Figure 5 : Mécanisme d'action de l'imatinib comme inhibiteur des récepteurs tyrosine-kinases	31
Figure 6 : Représentation schématique de la réaction allo-immune	34
Figure 7 : Mécanisme d'action de la ribavirine.....	36
Figure 8 : Mécanisme d'action du finastéride	40
Figure 9 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes	42
Figure 10 : Nombre de questions par CRPV	47
Figure 11 : Nombre de questions par année	48
Figure 12 : Nombre de questions par classe ATC.....	49
Figure 13 : Issues de grossesse.....	53
Figure 14 : Nombre de questions avec malformation par classe ATC.....	55
Figure 15 : Nombre de questions prospectives par classe ATC.....	65
Figure 16 : Répartition des questions en fonction des issues de grossesse	68

Liste des tableaux

Tableau 1 : Drugs that need special attention,	15
Tableau 2 : Nombre d'hommes exposés à un principe actif de la classe des « antinéoplasiques et immunomodulateurs »	50
Tableau 3 : Médicaments ayant fait le plus souvent l'objet de questions.....	52
Tableau 4 : Médicaments pris par les hommes ayant eu un enfant ou fœtus malformé	56
Tableau 5 : Nombre de questions par principe actif parmi les IVG.....	61
Tableau 6 : Nombre de questions par principe actif parmi les IMG	62
Tableau 7 : Nombre de questions par principe actif parmi les fausses couches	63
Tableau 8 : Nombre de questions prospectives par principe actif dans la classe des « antinéoplasiques et immunomodulateurs »	66
Tableau 9 : Médicaments ayant fait le plus souvent l'objet de questions prospectives	67
Tableau 10 : Nombre de questions prospectives par principe actif parmi les IVG.....	73
Tableau 11 : Nombre de questions prospectives par principe actif parmi les IMG	74
Tableau 12 : Nombre de questions prospectives par principe actif parmi les fausses couches	74

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ARN : Acide RiboNucléique

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

DHT : Dihydrotestostérone

FCS : Fausse Couche Spontanée

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

MIU : Mort In Utéro

MTX : Méthotrexate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio (rapport des cotes)

PDGFR : Platelet-Derived Growth Factor Receptor (récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes)

SA : Semaines d'Aménorrhées

TNF : Tumor Necrosis Factor (facteur de nécrose tumorale)

Introduction

Nous savons depuis l'affaire du thalidomide au début des années 1960, que certains médicaments peuvent être tératogènes, c'est-à-dire qu'ils sont susceptibles de provoquer des malformations chez les enfants dont la mère a été exposée pendant la grossesse.

De nombreuses études ont été réalisées afin d'obtenir de plus amples informations sur les conséquences d'une exposition maternelle à des médicaments lors de la grossesse. Elles ont permis, pour certains médicaments, de savoir s'ils étaient ou non susceptibles de provoquer des anomalies à la naissance. Elles ont également pu comparer les risques liés à différents médicaments d'une même classe qui peuvent être indispensables au cours de la grossesse, comme par exemple les antiépileptiques. Ces études ont permis d'améliorer la prévention et la surveillance des effets délétères des médicaments pendant la grossesse.

Il est également possible que certains médicaments administrés au père avant ou autour de la spermatogenèse ou au cours de la grossesse puissent avoir un effet néfaste sur son déroulement et son issue. Par exemple, certains médicaments peuvent altérer le matériel génétique des spermatozoïdes et un effet sur la descendance peut être imaginé. Les futurs parents ainsi que les professionnels de santé s'interrogent de plus en plus à ce propos, or très peu d'études sont disponibles sur ce sujet. Nous pouvons remarquer un intérêt croissant pour ces expositions paternelles et leurs conséquences, notamment dans la littérature et les questions adressées au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse.

Nous nous sommes donc penchés sur cette question de l'exposition paternelle aux médicaments et des éventuels effets sur le déroulement ou l'issue de grossesse.

Dans une première partie, nous faisons une synthèse des données bibliographiques disponibles sur l'exposition médicamenteuse paternelle.

Ensuite, dans une deuxième partie, nous présentons les résultats d'une étude descriptive sur les expositions médicamenteuses paternelles et les issues de grossesse réalisée à partir de la Base de Données Nationale TERAPPEL.

1ère partie

Exposition médicamenteuse paternelle : Données de la littérature

Une exposition paternelle peut être définie comme toute exposition quelle qu'elle soit du père de l'enfant avant la conception ou pendant la grossesse de sa partenaire.

1 Données pharmaco-épidémiologiques

Des études réalisées sur des animaux ont démontré que des expositions de mâles à certains médicaments pouvaient, en plus de leur effet sur la fertilité, conduire à des issues de grossesses défavorables : morts fœtales, retards de croissance, malformations (1-2). Néanmoins, les résultats de ces études ne sont pas forcément extrapolables à l'homme.

Les données humaines sur les conséquences d'une exposition paternelle proviennent de cas rapportés ou de rares études épidémiologiques (à partir de registres, de bases de données). Les cas d'expositions paternelles étant rarement signalés et surveillés, peu de données sont disponibles sur leurs effets sur la grossesse.

1. Consommation paternelle de médicaments

Selon une étude publiée en 2004 (3), réalisée à partir des données de dispensation de médicaments en pharmacie de deux bases de données, une danoise et une néerlandaise, une grande proportion de pères prend des médicaments pendant la période de conception. Les auteurs ont examiné les prescriptions de plus de 60 000 pères dans les 6 mois précédant la conception et ont rapporté qu'un tiers des pères ont eu une prescription d'au moins un médicament au cours de cette période. Dans la majorité des cas, un seul type de médicament a été dispensé mais au moins 5% des pères en ont reçu 3 ou plus. Les principaux médicaments dispensés étaient des antibiotiques, des analgésiques, des antihistaminiques et des

médicaments anti-ulcéreux. Dans ces bases de données, nous ne pouvons pas savoir si tous les pères ont pris les médicaments qui leur ont été dispensés et il existe donc une possible surestimation de l'exposition aux médicaments. A l'inverse, nous ne retrouvons ni les médicaments en vente libre, ni les médicaments délivrés à l'hôpital. Nous pouvons donc supposer que la proportion de pères exposés à des médicaments pendant la période de conception est supérieure à celle indiquée dans l'article.

D'après une étude de cohorte publiée en 2008 (4), utilisant les données de plus de 100 000 naissances provenant du registre médical des naissances de Norvège et la base de données de prescriptions norvégienne, 25% des pères utilisent des médicaments sur prescription dans les 3 mois précédant la conception avec en moyenne 1,9 principe actif différent.

Une autre étude de cohorte réalisée sur 340 000 grossesses à partir de ces bases de données norvégiennes a été publiée en 2012 (5). Selon elle, un médicament sur prescription au moins est dispensé à 26% des pères dans les 3 mois précédant la conception et à 39% des pères dans les 6 mois précédant la conception.

Dans une autre étude (6), publiée en 2012, réalisée à partir des données des pharmacies néerlandaises, contenant les prescriptions paternelles dans plus de 25 000 grossesses, 73% des pères ont pris au moins un médicament dans le trimestre précédant la conception ou au cours de la grossesse. Les médicaments les plus fréquemment pris sont des médicaments anti-inflammatoires et antirhumatismaux.

Nous pouvons voir dans ces différentes études européennes que de nombreux pères sont exposés à des médicaments dans la période précédant la conception et tout au long de la grossesse de leur partenaire.

2. Exposition médicamenteuse paternelle et conséquences

Dans l'étude publiée en 2004 (3), réalisée à partir des données danoises et néerlandaises, les auteurs ont également défini une liste de médicaments qui nécessitent une attention spéciale selon les données pharmacologiques, expérimentales et épidémiologiques rapportées dans la littérature biomédicale. Le tableau suivant provient de cet article.

Tableau 1 : Drugs that need special attention, and the number of fathers who used these drugs in the half year before conception (n=57 528 fathers Denmark; n=5859 fathers The Netherlands).

Drug	ATC	Reason*	Denmark	The Netherlands
			n (n/10 000)	n (n/10 000)
Cimetidine	A02BA01	b	373 (65)	4 (7)
Prednisolone	H02AB06	b	74 (13)	13 (22)
Indometacin	M01AB01	c	65 (11)	11 (19)
Valproic acid	N03AG01	c	67 (12)	8 (14)
Diazepam	N05BA01	a	24 (4)	37 (63)
Sulfasalazine	A07EC01	b, e	42 (7)	2 (3)
Morphine	N02AA01	d	31 (5)	0 (0)
Azathioprine	L04AX01	a	23 (4)	0 (0)
Furosemide	C03CA01	a	23 (4)	0 (0)
Isotretinoin (systemic)	D10BA01	c	16 (3)	1 (2)
Androgens	G03B	a, b, c	8 (1)	9 (15)
Phenytoin	N03AB02	c	4 (1)	9 (15)
Ergotamine	N02CA02	a	9 (2)	0 (0)
Phenobarbital	N03AA02	c	7 (1)	1 (2)
Spirolactone	C03DA01	b	7 (1)	0 (0)
Lithium	N05AN01	c	6 (1)	0 (0)
Methotrexate	L01BA01	a, b, c	4 (1)	0 (0)
Daunorubicin	L01DB02	c	3 (1)	0 (0)
Acitretin (systemic)	D05BB02	c	3 (1)	0 (0)
6-Mercaptopurine	L01BB02	a, c, e	0 (0)	0 (0)

*a, mutagenic or epigenetic mammalian germ cell results; b, evidence of toxic effects on human sperm quantity and/or quality; c, known human teratogen (maternally) with mutagenic or epigenetic activities; d, observation of adverse reproductive outcome in animal study; e, observation of adverse reproductive outcome in epidemiological human study.

Parmi ces médicaments, les plus fréquemment utilisés au Danemark ou aux Pays-Bas sont la cimétidine (65/10 000 au Danemark), le diazépam (63/10 000 aux Pays-Bas) et la prednisolone (22/10 000 aux Pays-Bas).

Un article sur les questions concernant les risques médicamenteux au cours de la grossesse et de l'allaitement posées depuis 1988 à l'Institut de tératologie clinique et d'évaluation des risques des médicaments pendant la grossesse de Berlin a été publié en 2008 (7). Deux pour cent des questions concernaient une exposition paternelle dont la majorité portait sur les immunomodulateurs. Le suivi a été effectué pour 363 grossesses. Parmi elles, il y avait 62 questions sur l'azathioprine et 58 sur le méthotrexate. Un taux plus fort d'anomalies congénitales a été observé sous azathioprine (augmentation notamment des

anomalies mineures) par rapport à un groupe méthotrexate et un groupe « témoin » (sans exposition paternelle ni maternelle). Aucune augmentation des anomalies congénitales n'a été observée avec la ciclosporine, le mycophénolate mofétil, le léflunomide ou d'autres immunomodulateurs (51 cas), la ribavirine (37 cas), les interférons (40 cas) et la colchicine (12 cas). Le nombre de cas est cependant trop faible pour éliminer un risque dû à la prise paternelle de ces médicaments.

Le Centre d'information sur les agents tératogènes de Rome a également publié un article en 2008 à partir des questions reçues concernant une exposition paternelle (8), ce qui représente 1,2% de l'ensemble de leurs questions. Les questions sur les expositions paternelles portaient sur des médicaments autres que des anticancéreux dans 76% des cas, sur des traitements contre le cancer (chimiothérapies et/ou radiothérapie) dans 17% des cas, sur des radiations dans 4% des cas, des drogues à usage récréatif dans 2% des cas et des expositions chimiques professionnelles dans 1% des cas. Les médicaments pour lesquels le plus de questions sont posées sont les médicaments du système nerveux, les immunosuppresseurs et les médicaments antiviraux. Les issues de grossesse ne sont pas indiquées dans cet article.

Une étude de cohorte rétrospective canadienne a été publiée en 2010 (9) à partir de la base de données du programme « Motherisk » contenant des questions téléphoniques sur la sécurité des médicaments au cours de la grossesse et de l'allaitement. Seulement 0,16% des conseils demandés concernaient une exposition paternelle. Quarante-deux pour cent de ces questions concernaient au moins un médicament, les autres portaient sur des vaccins (0,7%), des drogues à usage récréatif (1,3%), de l'alcool (1,3%), des produits à base de plantes (0,7%), des produits chimiques (2,3%), des infections (1%) et des radiations (3,7%). Les médicaments le plus souvent retrouvés étaient le méthotrexate (14,3%), le finastéride (9,3%), la prednisone et l'azathioprine (7,3% chacun). Les classes pharmacologiques les plus fréquentes étaient les immunomodulateurs (32,9% des questions), les hormones et antagonistes hormonaux (23,6% des questions), les antibiotiques ou antiparasitaires (15,9% des questions), les antidépresseurs (15,6% des questions) et les analgésiques (15,3% des questions). L'issue de la grossesse a été obtenue dans 50 cas, il y a eu 86% de naissances vivantes, 12% d'avortements spontanés, 2% d'avortements thérapeutiques et 2% de malformations.

Dans l'étude de cohorte réalisée à partir d'une base de données norvégienne sur 340 000 grossesses publiée en 2012 (5), il est indiqué que 1,3% des pères reçoivent au moins

un des médicaments qui nécessitent une attention spéciale (médicaments du tableau 1) dans les 3 mois précédant la conception. Dans cette étude, les auteurs ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque d'issue de grossesse défavorable lorsque des médicaments sont dispensés à des pères dans les 3 mois précédant la conception (ni en analysant l'ensemble des expositions médicamenteuses, ni en analysant l'ensemble des expositions aux médicaments qui nécessitent une attention spéciale). Ils ont néanmoins observé une légère augmentation du risque de naissance prématurée (Odds Ratio (OR) = 1,2 et Intervalle de Confiance à 95% (IC 95%) = [1,1 ; 1,3]), de mortalité périnatale (OR = 1,3 et IC 95% = [1,1 ; 1,5]) et de malformation du tractus urinaire (OR = 1,5 et IC 95% = [1,2 ; 2,0]) lors d'exposition à des médicaments du système nerveux et particulièrement un doublement du risque de mortalité périnatale (OR = 2,2 et IC 95% = [1,2 ; 3,9]) et une légère augmentation du risque de retard de croissance (OR = 1,4 et IC 95% = [1,2 ; 1,6]) en cas d'exposition au diazépam.

3. Conclusion

Ces études montrent qu'entre un quart et un tiers des pères reçoivent des médicaments sur prescriptions dans les mois précédant la conception et qu'un grand nombre en reçoit également au cours de la grossesse de leur partenaire. L'exposition paternelle médicamenteuse, bien que peu souvent abordée, concerne donc une grande proportion des pères.

Il ne semble pas y avoir d'augmentation importante du risque d'issue de grossesse défavorable en cas d'exposition paternelle médicamenteuse selon ces différents articles. Néanmoins, même si certaines de ces études portent sur un nombre relativement grand de grossesses, la fréquence de chaque anomalie et le nombre de cas d'exposition à chaque médicament étant faible, des études supplémentaires sont nécessaires pour augmenter les connaissances à ce sujet.

II Mécanismes d'action potentiels

Très peu de données sur les mécanismes d'effets délétères sur la grossesse lors d'expositions paternelles médicamenteuses sont disponibles dans la littérature, la majorité des informations ont été recueillies chez l'animal, c'est pourquoi ces mécanismes restent flous.

Différents mécanismes sont envisagés, en fonction notamment de la période d'exposition.

Les expositions médicamenteuses paternelles avant la conception peuvent entraîner différents risques : dysfonction érectile, infertilité (temporaire ou définitive) ou diminution du pouvoir fécondant et effet mutagène (lors de la spermatogénèse).

Lors d'exposition médicamenteuse paternelle au cours de la grossesse, le risque encouru est celui du passage de médicament tératogène dans le liquide séminal, puis dans la circulation embryo ou foeto-maternelle après absorption par la muqueuse vaginale. Le risque serait alors du même type que dans le cas d'une exposition maternelle (10), mais à moindre concentration.

Nous évoquerons uniquement les mécanismes pouvant conduire à des issues de grossesse défavorables, nous ne développerons donc ni le risque de dysfonction érectile, ni le risque d'infertilité.

Deux mécanismes de toxicité (8) pouvant entraîner des effets délétères sur la grossesse lors d'une exposition paternelle peuvent être envisagés :

- Une toxicité directe liée à la présence de produits chimiques ou de médicaments dans le sperme
- Un effet mutagène ou un effet sur l'expression des gènes, l'empreinte génomique ou la méthylation de l'acide désoxyribonucléique (ADN)

1. Toxicité directe

Des études ont été réalisées chez l'animal afin de déterminer l'impact de médicaments administrés aux mâles sur les issues de grossesse. Une étude chez le lapin (11) semble montrer un effet néfaste sur la descendance (notamment des pertes fœtales et morts néonatales) imputable à un traitement paternel par thalidomide. Une étude chez le rat (12), dans laquelle les mâles ont reçu une administration unique de cyclophosphamide juste avant de s'accoupler avec des femelles, montre une diminution significative du nombre d'implantations et du nombre de fœtus vivants par femelle. Il y avait un doublement de la perte préimplantatoire. Aucun effet sur le nombre de femelles gestantes, ni aucune augmentation de perte post-implantation ou du nombre de fœtus anormaux n'ont été observés. Ces résultats démontrent que le cyclophosphamide peut affecter l'issue de la grossesse lors d'administration aux mâles.

Des études chez l'homme ont montré que la concentration séminale pour la plupart des composés est inférieure à celle du sang, sérum ou plasma. Des médicaments peuvent faire

exception à cette règle. Certains agents antimicrobiens, tels que la méticilline, la ciprofloxacine, la norfloxacine et la clindamycine par exemple, peuvent avoir une concentration séminale supérieure à la concentration sanguine (13). Cependant, même en considérant un composé chimique concentré dans le sperme, les concentrations dans le sang maternel et dans le tissu fœtal seront au moins 1000 fois plus basses que la concentration dans le sang de l'homme dont le sperme est le véhicule de transport chimique (14).

2. Mécanismes génétique et épigénétique

De nombreux produits chimiques induisent des mutations dans les cellules somatiques, ce qui laisse penser que des mutations peuvent également être induites dans les cellules germinales humaines. Certaines substances chimiques peuvent affecter le nombre, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes humains (15). Ces effets indiquent une exposition des cellules germinales et suggèrent la possibilité de mutations germinales si l'agent impliqué est mutagène (16).

Un mécanisme génétique et épigénétique de tératogénicité est supposé pour les traitements anticancéreux, aussi bien pour les médicaments que pour les radiations ionisantes (8). La plupart des médicaments utilisés dans le traitement du cancer causent des dommages de l'ADN, induisant une infertilité temporaire ou permanente et altérant le génome des spermatozoïdes (17-18). Des expérimentations animales ont montré qu'une exposition de mâles à la chimiothérapie pouvait induire des effets indésirables sur la descendance (19). Une augmentation de l'aneuploïdie chez des patients atteints de maladie de Hodgkin et traités par chimiothérapie a été observée dans une étude (20). Cette augmentation était transitoire, les taux d'aneuploïdie se sont normalisés environ 100 jours après la fin du traitement. Chez les hommes la durée de la spermatogenèse (des spermatogonies aux spermatozoïdes) est de 74 jours environ (21), ce qui peut expliquer un retour à la normale environ 3 mois après le traitement. De plus, des études épidémiologiques chez les enfants dont les pères ont reçu un traitement contre le cancer longtemps auparavant n'ont pas montré d'augmentation du risque de malformation ou de cancer pendant l'enfance (22-25). Cependant, des anomalies chromosomiques importantes peuvent être retrouvées chez certains patients même 20 ans après le traitement (26).

3. Conclusion

Il n'a pas été démontré d'issues de grossesse anormales à la suite d'exposition paternelle aux médicaments mutagènes ou tératogènes (27).

Cependant, compte tenu du peu de données, pour minimiser les risques potentiels, des mesures de précaution peuvent être prises:

- utilisation de préservatifs afin d'éviter le contact avec le sperme,
- report de la conception au moins 3 mois après la fin de l'exposition paternelle (7 demi-vies du médicament, temps nécessaire pour qu'il soit complètement éliminé, plus la durée de la spermatogenèse, 74 jours), afin d'éliminer les spermatides et spermatozoïdes directement exposés.

III Exposition paternelle et médicaments

Dans cette partie, nous développons les données de la littérature sur certains médicaments potentiellement à risque lors d'expositions paternelles et qui suscitent le plus de questions (dans la littérature et au CRPV de Toulouse).

En général, peu de données humaines sont disponibles. En conséquence, nous décrirons les données d'études réalisées in vitro ou chez l'animal.

1. Antinéoplasiques et immunomodulateurs

La majorité des médicaments anticancéreux sont des cytotoxiques ayant une action au niveau de l'ADN.

Nous allons développer, dans le paragraphe suivant, l'exemple du méthotrexate qui est le médicament pour lequel le CRPV de Toulouse reçoit le plus de questions lors d'expositions paternelles.

1-1. Méthotrexate

1-1.1. Mécanisme d'action (28)

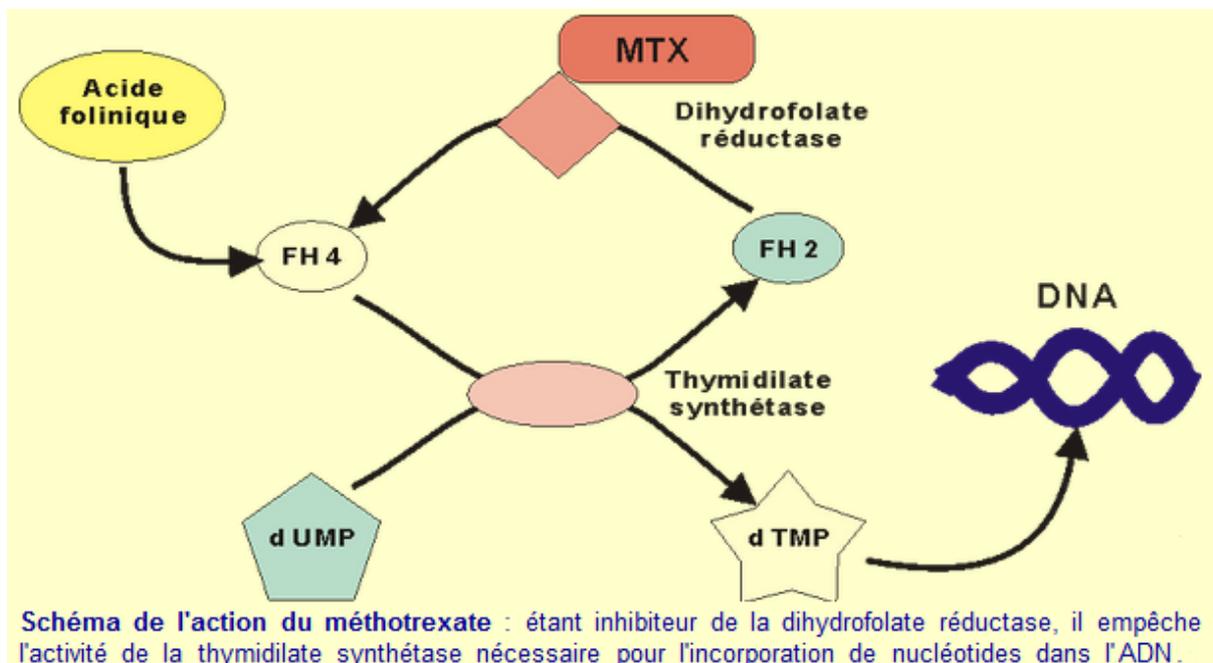
Le méthotrexate (MTX) est un antinéoplasique cytostatique et un immunosuppresseur.

C'est un antagoniste de l'acide folique. Il inhibe de façon compétitive la dihydrofolate-réductase, enzyme permettant de réduire la dihydrofolate en tétrahydrofolate. Il

interrompt ainsi la chaîne de réaction aboutissant à la synthèse de l'ADN, à l'ARN (acide ribonucléique) et à diverses protéines essentielles.

Le méthotrexate est également un inhibiteur de la thymidilate-synthétase.

Figure 1 : Mécanisme d'action du méthotrexate (29)



1-1.2. Indications (30)

Le méthotrexate est indiqué dans le traitement de certains cancers (choriocarcinomes placentaires, adénocarcinomes mammaires et ovariens en traitement adjuvant ou après rechute, carcinomes des voies aérodigestives supérieures, carcinomes vésicaux, carcinomes bronchiques à petites cellules, leucémies aiguës lymphoblastiques en traitement d'entretien, leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant, lymphome malins non hodgkiniens, ostéosarcomes) et dans des maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, arthrite idiopathique juvénile, psoriasis).

Le méthotrexate peut donc être prescrit chez des hommes jeunes, notamment dans les maladies auto-immunes.

1-1.3. Données sur les expositions paternelles et la grossesse

Le méthotrexate est mutagène : une fréquence plus élevée des aberrations chromosomiques acquises a été trouvée dans les cellules somatiques d'hommes adultes, dans

des cellules humaines en culture, et dans les spermatogonies et spermatoocytes de souris, exposés au méthotrexate (31-34).

Une évaluation du risque de malformation majeure en cas d'exposition paternelle au méthotrexate a été publiée en 2010 par D. Beghin et al. à partir des données prospectives du service d'information de tératologie de Paris (35). Quarante hommes traités par méthotrexate sont à l'origine de 42 grossesses parmi lesquelles il y a eu 36 naissances vivantes, 3 avortements spontanés et 3 interruptions volontaires de grossesse (IVG). Aucune malformation congénitale n'a été observée. L'exposition paternelle au méthotrexate au moment de la conception ne semble donc pas soulever de préoccupation majeure pour les enfants.

Une étude de cohorte norvégienne portant sur plus de 150 000 grossesses a étudié le risque de malformation congénitale en cas d'exposition maternelle et paternelle à des médicaments anti-rhumatismaux, 1 198 pères ont eu une prescription de ces médicaments dans les 3 mois précédant la conception (anti-inflammatoires non stéroïdiens, prednisolone, sulfasalazine, azathioprine, hydroxychloroquine, étanercept, méthotrexate, léflunomide, adalimumab) (36). Cette étude n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du taux de malformations (OR = 1.19 ; IC 95% = 0.93-1.51), ni du taux de malformations majeures (OR = 1.26 ; IC 95% = 0.93-1.71) chez les enfants de pères exposés à ces médicaments. Elle n'a pas révélé de malformation majeure avec le méthotrexate, le léflunomide, l'étanercept ou l'adalimumab.

Selon une revue de la littérature, seuls quelques « case reports » de grossesse avec anomalies néonatales sont décrits lorsque le père de l'enfant prend du méthotrexate au moment de la conception (37).

Le méthotrexate étant mutagène, une conservation de sperme avant l'instauration du traitement peut être proposée. Si le traitement peut être interrompu, il est préférable d'attendre au moins 3 mois entre la fin du traitement et la conception (demi-vie du méthotrexate de 3 à 15h). Si le traitement n'a pas été interrompu avant la conception ou depuis moins de 3 mois, une surveillance échographique de qualité doit être proposée à la patiente et la réalisation d'une amniocentèse est envisageable.

Le méthotrexate est tératogène lors d'expositions maternelles au cours du premier trimestre. Une revue de la littérature (38) indique qu'une embryopathie au méthotrexate a été décrite sur la base de rapports de cas d'exposition maternelle au cours de la grossesse (retard

de croissance, microcéphalie, hypoplasie des os du crâne, fontanelles larges, craniosténose coronale ou lambdoïde, cuir chevelu frontal haut, arête nasale large, arcades sourcilières peu profondes, yeux proéminents, oreilles basses, hypoplasie maxillaire, épicanthus, membres courts, pieds bots, hypodactylie, et syndactylie). Ce syndrome peut être associé à des expositions entre 6 et 8 semaines après la conception à des doses de 10 mg / semaine ou plus. Des rapports plus récents d'exposition au méthotrexate lors de diagnostics erronés de grossesses extra-utérines, avec une exposition avant 6 semaines de grossesse, ont soulevé la possibilité d'un syndrome distinct caractérisé par une tétralogie de Fallot et d'autres anomalies du système nerveux central.

Il n'y a pas de données dans la littérature sur un éventuel passage du méthotrexate dans le sperme lors d'utilisation chez l'homme. Ce médicament étant tératogène, l'utilisation de préservatifs est recommandée chez les hommes exposés au cours de relations sexuelles avec une femme enceinte.

1-2. Interférons

1-2.1. Mécanisme d'action (28)

Les interférons sont des glycoprotéines. Ce sont de puissants médiateurs cellulaires ayant une activité antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice.

Les interférons sont synthétisés et libérés par des cellules stimulées par un inducteur. Ils se lient ensuite à des récepteurs spécifiques à la surface d'autres cellules, génèrent des signaux transmembranaires et stimulent la production de nombreuses protéines. Le mécanisme d'action des interférons n'est pas complètement élucidé, mais certaines de ces protéines ont un rôle dans les réponses cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus.

Figure 2 : Représentation schématique de l'activité antivirale de l'interféron

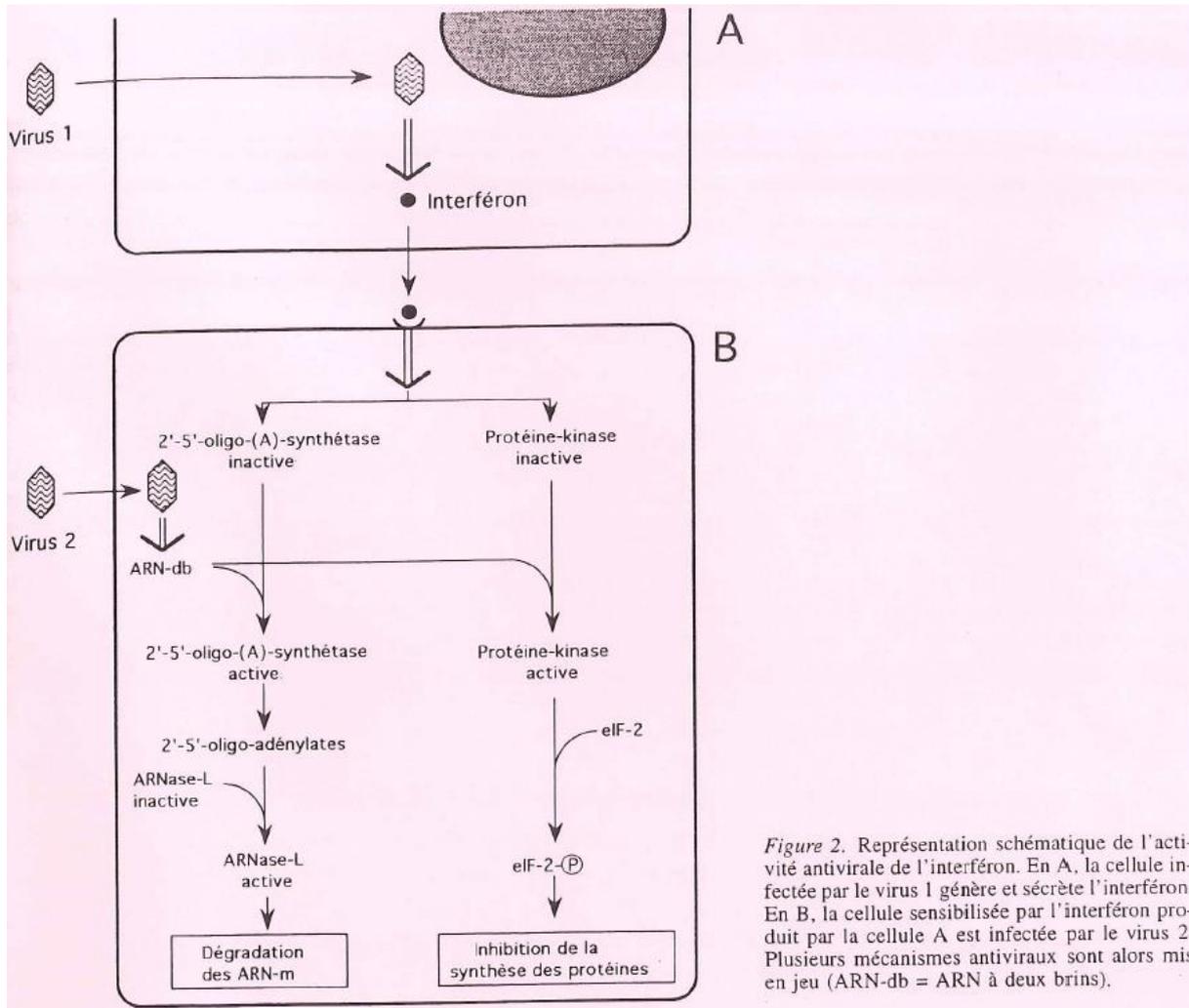


Figure 2. Représentation schématique de l'activité antivirale de l'interféron. En A, la cellule infectée par le virus 1 génère et sécrète l'interféron. En B, la cellule sensibilisée par l'interféron produit par la cellule A est infectée par le virus 2. Plusieurs mécanismes antiviraux sont alors mis en jeu (ARN-db = ARN à deux brins).

1-2.2. Indications (30)

Les interférons sont essentiellement indiqués dans des pathologies malignes (leucémie myéloïde chronique, leucémie à tricholeucocytes, lymphome folliculaire, myélome multiple, mélanome malin, etc.), virales (Hépatite chronique B et C) et neurologiques (sclérose en plaque).

Les interférons, bien que souvent prescrits chez les hommes âgés, peuvent donc l'être chez des hommes jeunes, notamment dans les hépatites virales et la sclérose en plaque.

1-2.3. Données sur les expositions paternelles et la grossesse

Des études in vitro et in vivo ont été réalisées avec différents interférons et ne mettent pas en évidence d'effet génotoxique ou mutagène (39-41).

L'administration postnatale d'interféron gamma recombinant murin à des souris mâles retarde la maturation sexuelle, réduit l'épididyme, le poids des testicules, le nombre et la concentration des spermatozoïdes et augmente les anomalies des spermatozoïdes (42).

Une étude réalisée chez un homme avant et après traitement par ribavirine et interféron pegylé (43) montre des altérations quantitatives mais aussi qualitatives (augmentation de l'index de fragmentation de l'ADN) de la spermatogenèse qui persistent 8 mois après la fin du traitement. Le rôle de chacun des médicaments est difficile à différencier.

Quelques études décrivent des conceptions avec une exposition paternelle aux interférons :

- dans l'étude de Kerstin et al. (44), le risque d'anomalie congénitale et de fausse couche de 46 grossesses pour lesquelles le père était traité pour une sclérose en plaque (dont 31 par interférons) était similaire à celui de la population générale.
- une étude portant sur 195 nouveau-nés dont le père avait une sclérose en plaque ne montre pas de différence entre les issues de grossesse des 3 groupes suivants : pères sans médicament (n=142), pères traités par interférons (n=37) et pères traités par glatiramère acétate (n=16) (45).
- une étude prospective observationnelle a été réalisée chez 78 pères ayant une sclérose en plaque (46), 45 pères étaient exposés à des médicaments contre la sclérose en plaque (dont 39 à des béta-interférons). Les données n'ont pas indiqué de différence de risque de fausse-couche, de malformation ou d'issue de grossesse défavorable entre le groupe avec ou le groupe sans médicament.
- Hegenbarth et al. ont rapporté 2 cas d'exposition paternelle à l'association ribavirine-interféron alfa. Les nouveau-nés étaient en bonne santé avec un examen neurologique normal à 4 mois (47).
- Bianca et al. ont présenté le cas d'une exposition périconceptionnelle à l'association ribavirine-interféron alpha 2b (48). L'enfant est né à terme et en bonne santé.
- dans l'étude de De Santis et al. (49), sur 7 cas d'exposition paternelle à la ribavirine (dont 6 à l'association ribavirine-interféron), il y a eu 1 fausse-couche et 7 nouveau-nés en bonne santé (dont 2 jumeaux).

Les interférons doivent être utilisés avec précaution chez les hommes fertiles (30).

Si une grossesse survient, il n'y a pas d'indication médicale justifiant de mettre un terme à cette grossesse (50).

1-3. Azathioprine

1-3.1. Mécanisme d'action

L'azathioprine est un immunosuppresseur.

Son mécanisme d'action précis n'est pas élucidé. L'azathioprine est métabolisée en 6-mercaptopurine (6-MP). Elle agit comme antimétabolite en intervenant au niveau de la synthèse des bases puriques et en supprimant leur interconversion, ce qui empêche la synthèse de l'ADN. Elle semble agir plutôt sur les lymphocytes T. (28)

Figure 3 : Métabolisme de l'azathioprine (51)

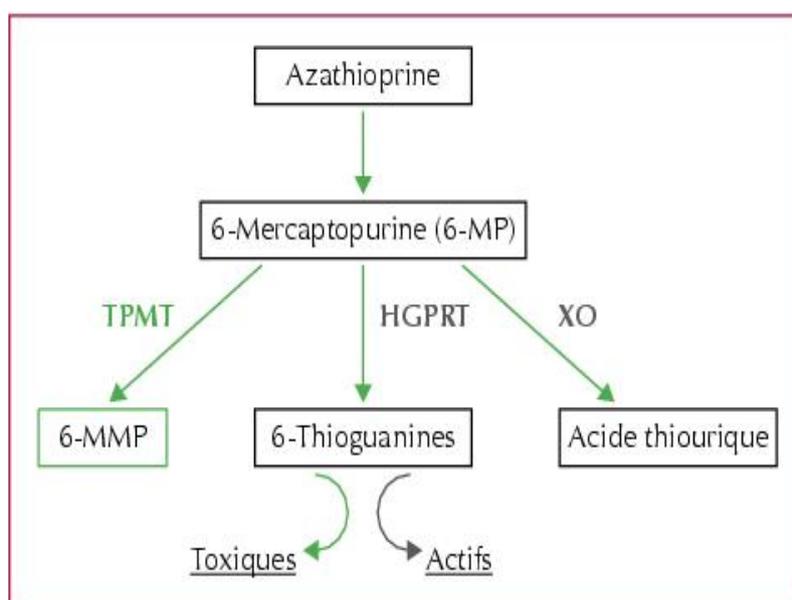


Figure 1 Métabolisme simplifié des thiopurines. Après administration, l'azathioprine est convertie en 6-mercaptopurine (6-MP), qui est elle-même transformée en 6-thioguanine nucléotides (6-TGN) par l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT). Les 6-TGN sont responsables de l'activité pharmacologique mais également de la toxicité dose-dépendante. La 6-MP peut être inactivée par oxydation en acide thiourique grâce à la xanthine oxydase (XO) ou par méthylation en 6-méthyl-mercaptopurine (6-MPP) grâce à la thiopurine méthyltransférase (TPMT). Un déficit d'activité de la TPMT sera directement responsable d'une augmentation de la production de 6-TGN, et donc des effets toxiques.

1-3.2. Indications (30)

L'azathioprine est indiquée dans la prévention du rejet du greffon (en association avec d'autres médicaments immunosuppresseurs) et dans certaines maladies dysimmunitaires (lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde sévère, hépatite auto-immune, purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, dermatomyosite, polymyosite, vascularite systémique, pemphigus, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique).

1-3.3. Données sur les expositions paternelles et la grossesse

L'azathioprine est mutagène (52).

Il existe quelques rapports et études contradictoires sur les expositions paternelles à l'azathioprine.

Un article sur les questions concernant les risques médicamenteux au cours de la grossesse et de l'allaitement posées depuis 1988 à l'Institut de tératologie clinique et d'évaluation des risques des médicaments pendant la grossesse de Berlin a été publié en 2008 (7). Le suivi a été effectué pour 363 grossesses avec une exposition paternelle. Parmi elles, il y avait 62 questions sur l'azathioprine et 58 sur le méthotrexate. Un taux plus fort d'anomalies congénitales a été observé sous azathioprine (augmentation notamment des anomalies mineures : 3 hernies ombilicales, 1 dysplasie de la hanche IIc, 1 xanthome de la lèvre supérieure, 3 petits hémangiomes sur un bras) par rapport à un groupe méthotrexate et un groupe « témoin » (sans exposition paternelle ni maternelle). Dans une étude sur 50 grossesses après exposition paternelle à la 6-mercaptopurine (53), l'incidence des complications de la grossesse a été significativement augmentée par rapport à la population témoin. Sur les 13 grossesses survenues dans les 3 mois après la prise de 6-mercaptopurine, il y a eu 2 avortements spontanés et 2 cas d'anomalies congénitales (un pouce manquant dans le premier et une acranie avec de multiples anomalies des doigts et des membres dans le second). Une autre étude, à partir d'un registre danois de prescriptions de médicaments, sur 54 grossesses pour lesquelles le père avait eu une prescription d'azathioprine ou de mercaptopurine avant la conception (54) indique une augmentation du risque d'anomalie congénitale. Quatre enfants ont eu une anomalie congénitale : une polysyndactylie, une atrésie de l'œsophage, une hydronéphrose avec méga-uretère et une communication interventriculaire. Les délais entre la dernière prescription d'azathioprine ou de mercaptopurine et la conception du père étaient respectivement de 9, 25, 28 et 38 mois. Néanmoins, ces données ne sont pas suffisantes pour démontrer un risque augmenté en cas d'exposition paternelle à l'azathioprine.

Une étude sur 155 patients traités par 6-mercaptopurine (hommes et femmes), chacun à l'origine d'au moins une grossesse (55), ne montre pas de différence statistique pour les avortements spontanés, les malformations congénitales majeures, les néoplasies ou les infections par rapport au groupe témoin. Une seconde étude avec 46 grossesses de pères exposés aux thiopurines (azathioprine et mercaptopurine) et 84 témoins (56) ne met pas en

évidence d'augmentation du risque de complications de la grossesse. Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne les grossesses infructueuses, les avortements spontanés, les grossesses extra-utérines, les morts fœtales, les naissances prématurées, les faible poids à la naissance ou les malformations congénitales (2,2% vs 2,4%; OR: 0,82, IC: 0,08 à 9). Aucun néoplasme infantile n'a été détecté. De plus, une étude prospective dans laquelle 115 grossesses dont le père a été exposé à l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine ont été suivies (57), ne montre pas d'augmentation des malformations majeures, ni des aberrations chromosomiques dans le groupe exposé.

Différentes précautions peuvent être recommandées au vu de ces données.

L'azathioprine étant mutagène, une conservation de sperme avant l'instauration du traitement peut être proposée.

Si le traitement peut être interrompu, il est préférable d'attendre au moins 3 mois (les demi-vies de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine sont courtes, respectivement 6 à 28 minutes et 38 à 114 minutes) entre la fin du traitement et la conception.

Si le traitement n'a pas été interrompu avant la conception ou depuis moins de 3 mois, une surveillance échographique de qualité doit être proposée, la réalisation d'une amniocentèse dans ce cas est envisageable.

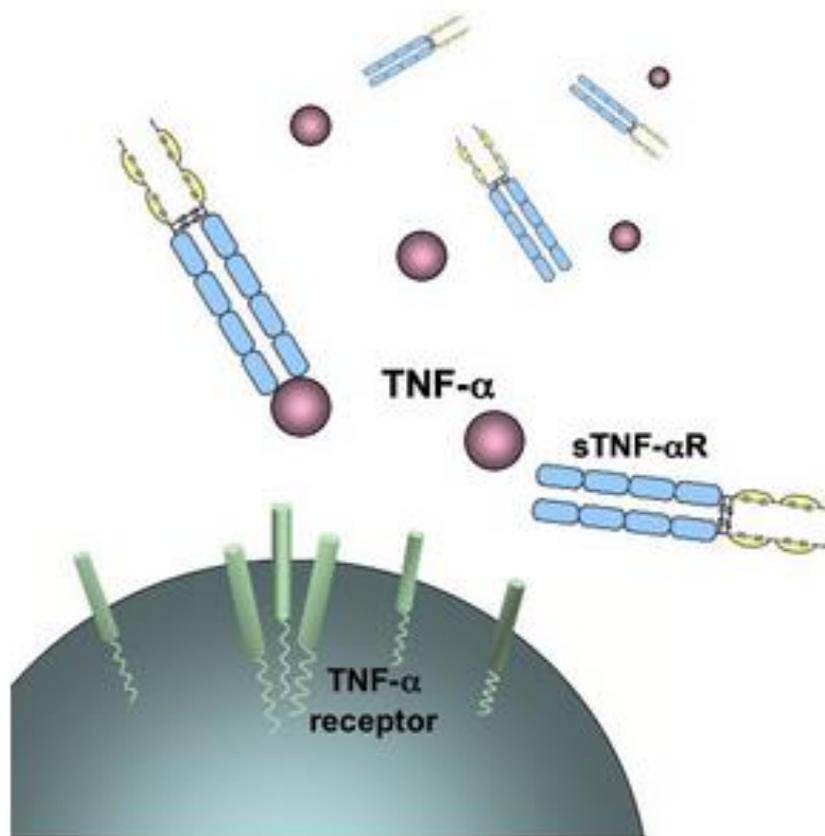
1-4. Inhibiteur du TNF-alpha : infliximab, adalimumab, étanercept

1-4.1. Mécanisme d'action (58)

L'infliximab, l'adalimumab et l'étanercept sont des immunosuppresseurs.

Le TNF (tumor necrosis factor) est une cytokine qui a un effet pro-inflammatoire. L'infliximab et l'adalimumab sont des anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF alpha. En se liant au TNF, ils le neutralisent et l'empêchent d'agir. L'étanercept est un récepteur soluble du TNF alpha, il fixe le TNF endogène et l'empêche d'agir.

Figure 4 : Mécanisme d'action de l'éтанercept (59)



1-4.2. Indications (30)

L'infliximab est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis.

L'adalimumab est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la spondyloarthrite axiale, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

L'éтанercept est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis en plaque et l'arthrite juvénile idiopathique.

1-4.3. Données sur les expositions paternelles et la grossesse

L'infliximab, l'adalimumab et l'éтанercept ne sont pas mutagènes (60-61).

Une étude *in vitro* (62) montre qu'une exposition des spermatozoïdes à des concentrations anormalement hautes (reflétant des concentrations pathologiques) de TNF α peut entraîner une perte importante de leur intégrité fonctionnelle et génomique mais que cette toxicité est diminuée en présence d'infliximab (63).

Une étude du sperme de 26 patients atteints de spondylarthrite comparé à celui de 102 volontaires sains a été réalisée (64). Elle montre que les anomalies de sperme sont communes chez les hommes en bonne santé, mais sont plus prononcées chez les patients atteints de spondylarthrite active. La qualité du sperme des patients atteints de spondylarthrite inactive recevant des inhibiteurs du TNF-alpha à long terme est comparable à celle des témoins en bonne santé. Une étude du sperme de 10 patients avec une spondylarthrite avant et après un an de traitement par anti TNF-alpha a révélé une diminution statistiquement significative des aneuploïdies dans les spermatozoïdes après traitement (65). Une étude comparant des échantillons de sperme d'hommes avant et après traitement par infliximab (66) révèle une diminution de la motilité des spermatozoïdes et du nombre de formes ovales normales.

Les données publiées sur les expositions paternelles à l'infliximab sont peu nombreuses. Un rapport de cas grec (67) a identifié 4 patients ayant conçu 6 enfants en bonne santé sous infliximab et une publication italienne (68) présente le cas d'un patient ayant eu un enfant sain au cours d'un traitement par infliximab et méthotrexate.

Une étude de cohorte norvégienne portant sur plus de 150 000 grossesses a étudié le risque de malformation congénitale en cas d'exposition maternelle et paternelle à des médicaments anti-rhumatismaux, 1 198 pères ont eu une prescription de ces médicaments dans les 3 mois précédant la conception (anti-inflammatoires non stéroïdiens, prednisolone, sulfasalazine, azathioprine, hydroxychloroquine, étanercept, méthotrexate, léflunomide, adalimumab) (36). Cette étude n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du taux de malformations (OR = 1.19 ; IC 95% = 0.93-1.51), ni du taux de malformations majeures (OR = 1.26 ; IC 95% = 0.93-1.71) chez les enfants des pères exposés à ces médicaments. Elle n'a pas révélé de malformation majeure avec le méthotrexate, le léflunomide, l'étanercept ou l'adalimumab.

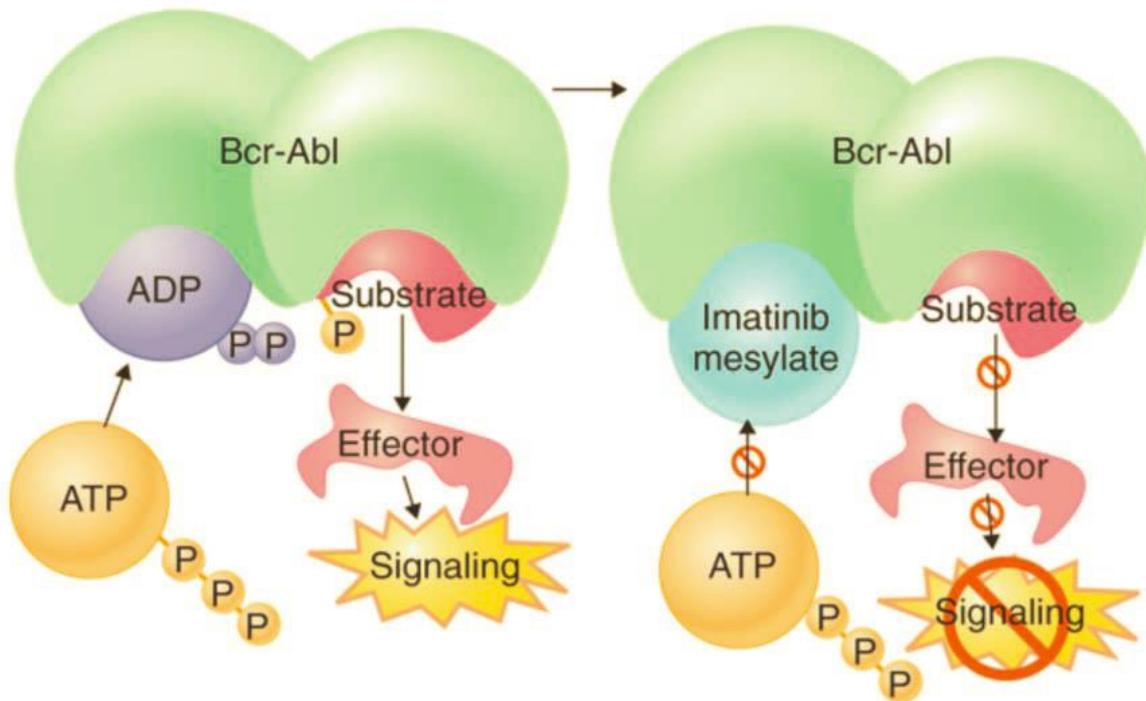
Compte-tenu de ces données, il n'est pas nécessaire d'arrêter le traitement en prévision d'une grossesse. En cas de conception en cours de traitement paternel par infliximab, adalimumab ou étanercept, une surveillance habituelle sera réalisée.

1-5. Imatinib

1-5.1. Mécanisme d'action (69)

L'imatinib est un inhibiteur des tyrosines kinases Bcr-Abl. Il s'insère dans la poche tyrosine-kinase et la bloque. Il est également capable de bloquer d'autres cibles souvent présentes sur les cellules tumorales, comme c-kit (récepteur du stem cell factor) ou le PDGFR (récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes).

Figure 5 : Mécanisme d'action de l'imatinib comme inhibiteur des récepteurs tyrosine-kinases



1-5.2. Indications (30)

L'imatinib est indiqué dans le traitement de leucémies myéloïdes chroniques chromosome Philadelphie positive, de leucémies aiguës lymphoïdes chromosome Philadelphie positive, de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs associés à des réarrangements du gène du PDGFR, d'un syndrome hyperéosinophilique à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFRalpha, de tumeurs stromales gastro-intestinales malignes Kit positives et de dermatofibrosarcome protuberans.

1-5.3. Données sur les expositions paternelles et la grossesse

L'imatinib n'a pas été considéré comme génotoxique dans un test sur cellules bactériennes in vitro (test d'Ames), dans un test sur cellules de mammifères in vitro (lymphome de souris) ni dans un test sur micronoyaux de rat in vivo. Toutefois, des effets génotoxiques positifs ont été obtenus avec l'imatinib dans un test de clastogénèse (aberration chromosomique) sur cellules de mammifères in vitro (cellules ovariennes de hamster chinois) avec activation métabolique. Deux intermédiaires de synthèse, présents dans le produit final, sont positifs au test de mutagenèse d'Ames. L'un de ces intermédiaires était aussi positif dans le test sur le lymphome de souris (30).

Quelques cas de conceptions avec une exposition paternelle à l'imatinib sont publiés :

- Huit cent neuf patients voulant concevoir et traités par imatinib pour une leucémie myéloïde chronique ont été suivis dans une étude (70). Quarante hommes sont à l'origine de 62 grossesses, dont 57 accouchements sans incident, 2 IVG pendant le premier trimestre, 2 naissances prématurées et un enfant mort-né à cause de malformations congénitales.
- L. Zhou et al. ont rapporté que 7 pères traités par des inhibiteurs de tyrosine kinase pour une leucémie myéloïde chronique ont conçu 7 enfants en bonne santé (71).
- Q. Jiang et al. ont réalisé une étude sur des grossesses pour lesquelles un des parents avait été traité par un inhibiteur de tyrosine kinase pour une leucémie myéloïde chronique (72). Douze grossesses ont été étudiées : la mère était traitée dans 2 cas et le père dans 10. Parmi les 12 enfants, un est né prématurément avec un faible poids à la naissance et un hypospadias, les autres étaient en bonne santé et sans anomalie congénitale.
- K. Ramasamy et al. ont présenté cinq grossesses sans incident chez les partenaires de quatre patients de sexe masculin recevant l'imatinib à long terme pour une leucémie myéloïde chronique (73).
- Dix-neuf grossesses issues de 18 patients (10 femmes et 8 hommes) sous imatinib pour leucémie myéloïde chronique ont été rapportées par P. Ault et al. (74). Les 9 grossesses avec exposition paternelle ont abouti à 1 avortement spontané et 8 enfants en bonne santé. L'un d'entre eux est né avec une rotation légère de l'intestin grêle nécessitant une intervention chirurgicale peu après la naissance,

sans complications rapportées et ne nécessitant pas de prise en charge supplémentaire.

- ML. Hensley et al. ont décrit l'issue de 13 grossesses chez les partenaires d'hommes exposés à l'imatinib en cours d'essai clinique : il y avait 4 enfants normaux, 2 grossesses en cours, 2 avortements thérapeutiques pour des raisons sociales, 1 avortement spontané, 1 mort in utéro à 13 semaines et 3 grossesses sans information disponible (75).

L'imatinib pouvant être clastogène, il est possible de proposer un recueil de sperme avant le début du traitement.

En cas de conception sous traitement paternel un suivi échographique renforcé peut être proposé et une amniocentèse peut être envisagée en raison des effets clastogènes.

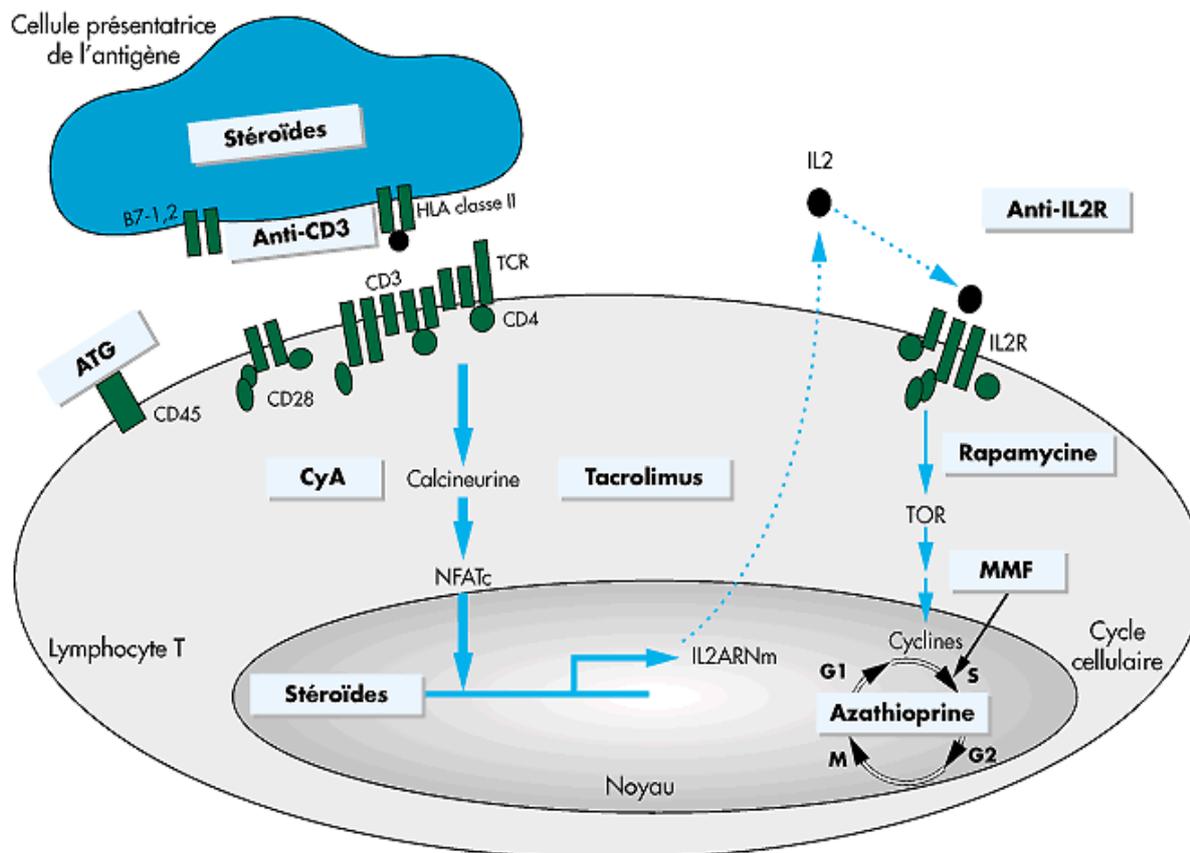
1-6. Mycophénolate mofétil

1-6.1. Mécanisme d'action

Le mycophénolate mofétil est un immunosuppresseur.

C'est une prodrogue de l'acide mycophélique qui est actif. Il s'agit d'un inhibiteur non compétitif, sélectif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase, enzyme clé de la voie de synthèse de novo des nucléotides puriques, dans les lymphocytes B et T. Il inhibe la prolifération des lymphocytes et la production d'anticorps induits par divers agents mitogènes et antigènes (76).

Figure 6 : Représentation schématique de la réaction allo-immune (77)



CyA : cyclosporine A ; IL2R : récepteur de l'interleukine 2 ; MMF : mycophénolate mofétil ; Rapamycine : sirolimus ; ATG : globulines antithymocytes ; NFATc : facteur de transcription cytoplasmique ; TOR : protéine cible de la rapamycine.

1-6.2. Indications (30)

Le mycophénolate mofétil est indiqué, en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.

1-6.3. Données sur les expositions maternelles et la grossesse

Le mycophénolate mofétil a un effet mutagène (78).

Il est tératogène en cas d'exposition maternelle : l'incidence des malformations est augmentée et des malformations congénitales spécifiques sont retrouvées telles que les microties et fentes labiales (79-80).

Les données sur 152 receveurs de greffe de sexe masculin exposé à de l'acide mycophénolique ont été recueillies dans le « National Transplantation Pregnancy Registry », qui étudie les issues de grossesses des femmes greffées et celles des grossesses engendrées par des hommes greffés depuis 1991 (81). Ils sont à l'origine de 205 grossesses. Il y a eu 194 naissances vivantes (avec un taux de prématurité de 10,8%), 14 avortements spontanés et aucun avortement thérapeutique ou mort-né. Six malformations ont été rapportées (soit 3,1%) parmi les naissances vivantes. Aucun type particulier de malformation n'a été identifié. Ces issues des grossesses semblent similaires à celles de la population générale.

Le mycophénolate mofétil étant mutagène, une conservation de sperme avant l'instauration du traitement ou, si cela est possible, l'interruption du traitement avant la conception peuvent être envisagées. Dans ce cas il est préférable d'attendre au moins 3 mois (la demi-vie du mycophénolate mofétil est d'environ 16h) entre la fin du traitement et la conception.

Si le traitement n'a pas été interrompu avant la conception ou depuis moins de 3 mois, une surveillance échographique de qualité doit être proposée, la réalisation d'une amniocentèse peut être envisagée.

Compte tenu de l'effet tératogène du mycophénolate mofétil et de l'absence de données sur un éventuel passage du médicament dans le sperme, si le traitement paternel est poursuivi pendant la grossesse, l'utilisation de préservatifs est recommandée par précaution.

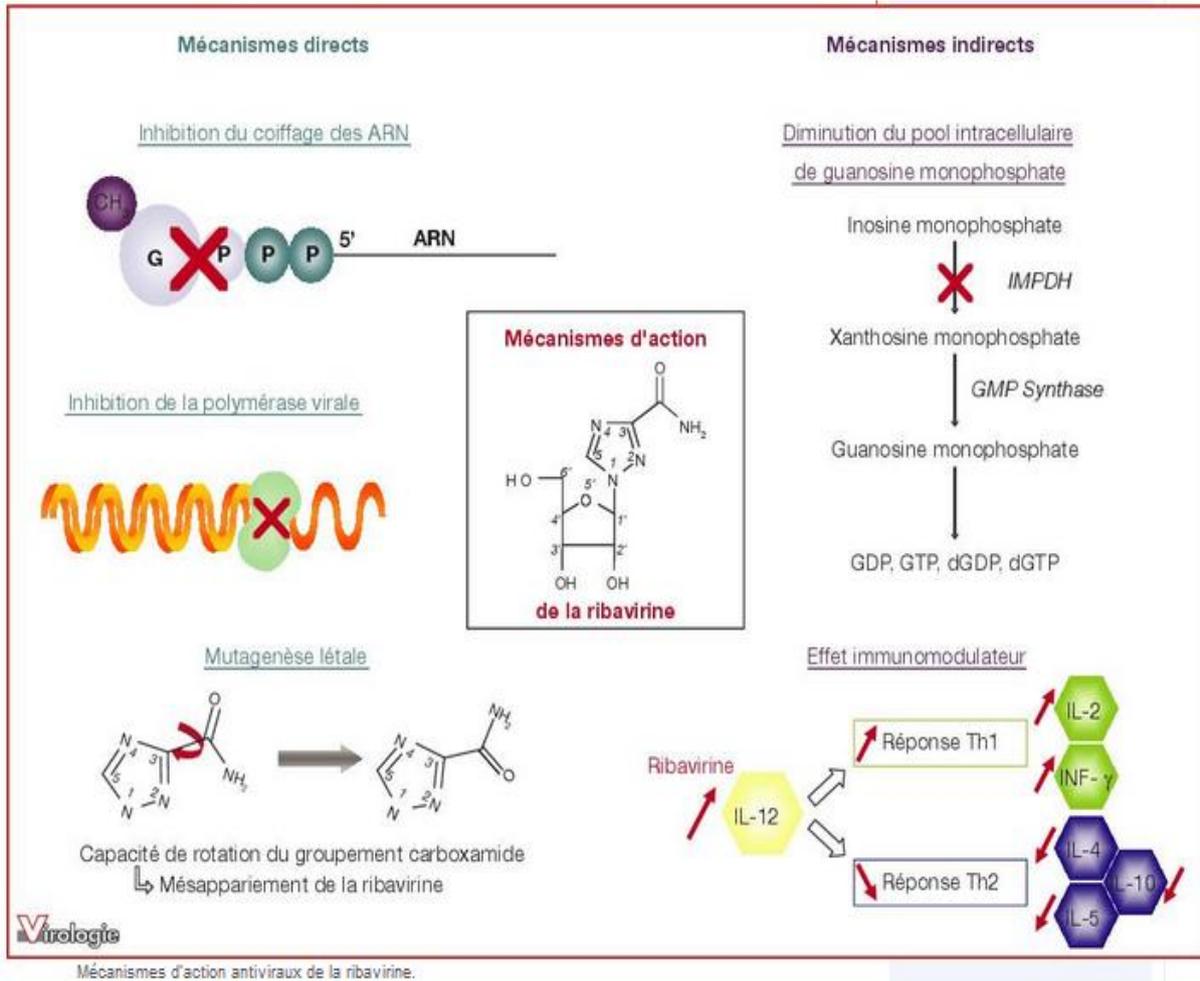
2. Anti-infectieux généraux à usage systémique : exemple de la ribavirine

2-1. Mécanisme d'action

La ribavirine est un antiviral à usage systémique.

C'est un analogue de structure de la guanosine, qui a montré in vitro une activité inhibitrice contre de nombreux virus à ADN et à ARN. Il existe plusieurs hypothèses pour son mécanisme d'action qui n'est pas encore élucidé (28).

Figure 7 : Mécanisme d'action de la ribavirine (82)



2-2. Indications (30)

La ribavirine est indiquée dans le traitement de l'hépatite chronique C et doit être utilisée uniquement en association avec le peginterféron alfa-2a ou 2b ou l'interféron alfa-2a ou 2b.

2-3. Données sur les expositions paternelles et la grossesse

Lors des études expérimentales à 3 et 6 mois chez la souris, réalisées par la firme pharmaceutique commercialisant le Rebetol® (83), destinées à évaluer les effets induits par la ribavirine sur les testicules et le sperme, des anomalies du sperme sont apparues pour des doses de 15 mg/kg et plus. Ces doses, chez l'animal, représentent des expositions systémiques bien inférieures à celles atteintes chez l'homme aux doses thérapeutiques. Ces effets sont réversibles en un à deux cycles de spermatogenèse à l'arrêt de la ribavirine.

Une activité génotoxique et cytotoxique de la ribavirine a été observée lors du test du micronoyau chez la souris et le rat (84-85).

Un suivi réalisé chez un homme avant et après traitement par ribavirine et interféron pegylé (43) montre des altérations quantitatives mais aussi qualitatives (augmentation de l'index de fragmentation de l'ADN) de la spermatogenèse qui persistent 8 mois après la fin du traitement. Le rôle de chacun des médicaments est difficile à différencier.

Quelques études de cas décrivent des conceptions avec une exposition paternelle à la ribavirine :

- dans l'étude de Maddrey et al. (86), sur 15 cas d'exposition paternelle à la ribavirine, il y a eu 2 nouveau-nés sains, 4 fausses couches, 2 avortements thérapeutiques et 7 cas sans suivi.
- Hegenbarth et al. ont rapporté 2 cas d'exposition paternelle à l'association ribavirine-interféron alfa. Les nouveau-nés étaient en bonne santé avec un examen neurologique normal à 4 mois (47).
- Bianca et al. ont présenté le cas d'une exposition périconceptionnelle à l'association ribavirine-interféron alpha 2b (48). Le nouveau-né est né à terme et en bonne santé.
- dans l'étude de De Santis et al. (49), sur 7 cas d'exposition paternelle à la ribavirine (dont 6 à l'association ribavirine-interféron), il y a 1 fausse-couche et 7 nouveau-nés en bonne santé (dont 2 jumeaux).

Au total, ces 4 études ne montrent aucune malformation congénitale, 12 nouveau-nés sains, 5 fausses-couches et 2 avortements thérapeutiques.

Un registre de grossesses avec exposition maternelle ou paternelle à la ribavirine a été créé par les laboratoires commercialisant la ribavirine. A 5 ans, 69 naissances après exposition paternelle ont été recensées parmi lesquelles nous trouvons 3 nouveau-nés avec une malformation (87). Ces résultats préliminaires n'ont pas détecté de signal indiquant un effet tératogène de la ribavirine dans l'espèce humaine. Cependant, ils doivent être interprétés avec prudence.

A l'heure actuelle, le suivi prospectif d'environ 300 grossesses, issues de père exposés à la ribavirine n'a pas mis en évidence de risque plus élevé de malformation comparé à la population générale, ni de profil malformatif particulier (83).

En raison des effets génotoxiques de la ribavirine, toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les partenaires féminines de patients exposés. Il est recommandé aux patients de sexe masculin ou à leurs partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par la ribavirine et dans les 7 mois qui suivent son arrêt (la demi-vie de la ribavirine est d'environ 300h). En effet, la ribavirine est tératogène chez plusieurs espèces animales (88) et pour cela contre-indiquée chez les femmes enceintes même s'il existe plusieurs cas publiés de grossesse avec une issue normale.

La concentration de ribavirine dans le liquide séminal est environ deux fois plus élevée que dans le sérum (89). Il est donc également recommandé aux hommes dont les partenaires sont enceintes d'utiliser un préservatif afin de réduire au cours des rapports sexuels l'exposition de leur partenaire à la ribavirine.

Néanmoins, si une grossesse survient, il n'y a pas d'indication médicale justifiant de mettre un terme à cette grossesse, qui peut être poursuivie avec un suivi renforcé (50).

3. Médicaments dermatologiques

3-1. Isotrétinoïne

3-1.1. Mécanisme d'action

L'isotrétinoïne est un médicament antiacnéique.

C'est un stéréo-isomère de l'acide tout-trans rétinoïque (trétinoïne). Son mécanisme d'action n'est pas encore précisément élucidé. L'isotrétinoïne administrée par voie orale diminue l'excrétion sébacée (28) ce qui diminue l'acné.

3-1.2. Indications (30)

L'isotrétinoïne à usage systémique est indiquée dans le traitement de l'acné sévère résistante à des cures appropriées de traitement classique (antibiotiques systémiques et traitements topiques).

3-1.3. Données sur les expositions paternelles et la grossesse

Aux doses thérapeutiques, l'isotrétinoïne n'affecte ni la mobilité, ni la morphologie des spermatozoïdes (90). De plus, l'isotrétinoïne n'a pas montré chez l'animal d'effets mutagènes in vitro ni d'effets carcinogènes in vivo (91).

L'isotrétinoïne est très tératogène en cas d'exposition maternelle (92). Des atteintes craniofaciales, cardiaques et du système nerveux central sont essentiellement observées.

Les données disponibles suggèrent que le niveau d'exposition maternelle à partir du sperme des patients sous isotrétinoïne n'est pas suffisamment important pour être associé aux effets tératogènes de l'isotrétinoïne (30).

3-2. Finastéride

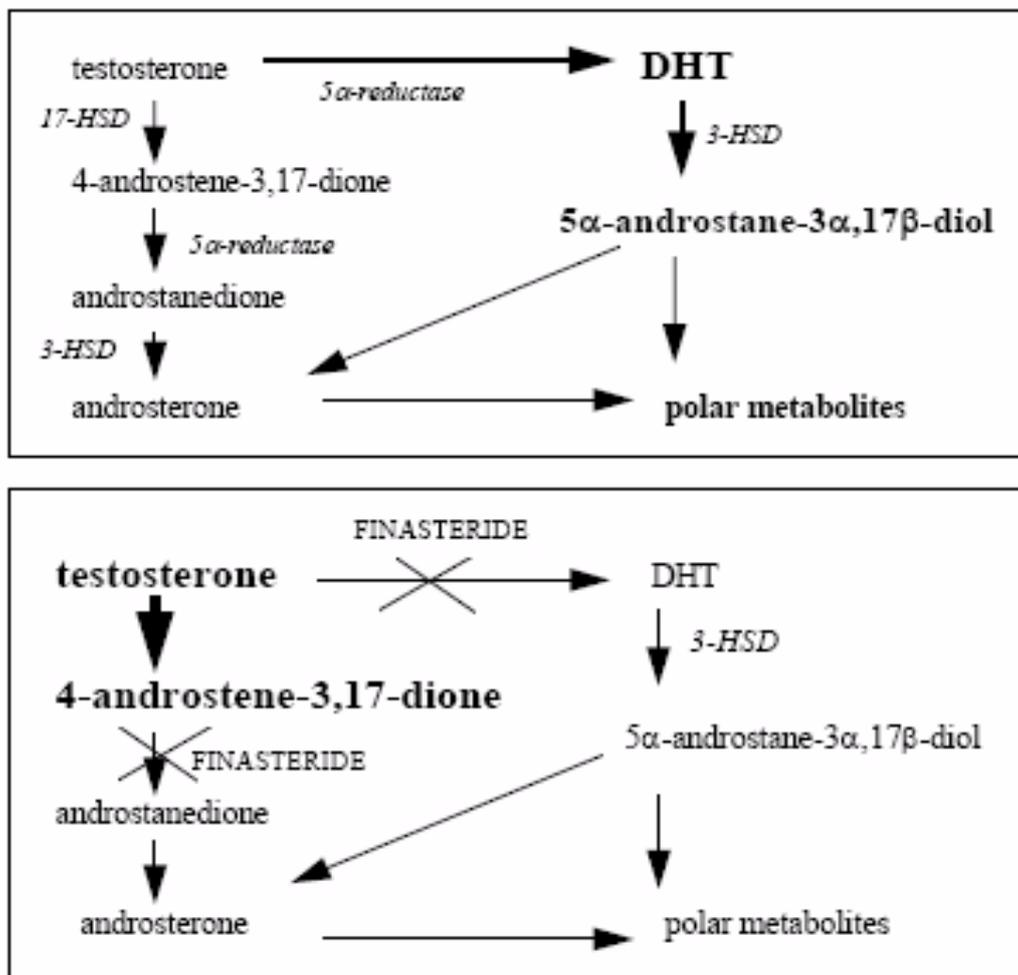
3-3.1. Mécanisme d'action

Le finastéride est un inhibiteur de la 5 alpha-réductase, enzyme métabolisant la testostérone en dihydrotestostérone (DHT).

L'alopécie androgénétique touche majoritairement la population masculine. Dans cette pathologie, des taux élevés de dihydrotestostérone sont retrouvés au niveau des follicules pileux du cuir chevelu. Le finastéride, bloquant la transformation de la testostérone périphérique en dihydrotestostérone est utilisé dans cette indication (93).

De plus, la dihydrotestostérone est le stéroïde responsable de l'hypertrophie bénigne de la prostate (28). Le finastéride est donc également utilisé pour traiter ce type de pathologie.

Figure 8 : Mécanisme d'action du finastéride (94)



3-3.2. Indications (30)

Le finastéride est indiqué dans les stades peu évolués de l'alopecie androgenetique chez l'homme, le traitement des symptomes moderes a severes de l'hypertrophie benigne de la prostate et la reduction du risque de retention aiguë d'urine et de chirurgie chez les patients ayant des symptomes moderes a severes de l'hypertrophie benigne de la prostate.

Le finastéride peut donc être prescrit chez des hommes jeunes, notamment en cas d'alopecie.

3-3.3. Données sur les expositions paternelles et la grossesse

Une publication signale un cas d'infertilité secondaire à une faible dose de finastéride associée à un indice de fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes élevé et des paramètres du sperme par ailleurs normaux (95).

Aucune anomalie de développement n'a été observée dans la première génération de mâles ou de femelles issue de l'accouplement de rats mâles traités par finastéride (80 mg / kg / jour) avec des femelles non traitées et leur capacité de reproduction était normale (96-97).

La différenciation sexuelle des organes génitaux externes (scrotum, pénis), de la prostate et de l'urètre chez le fœtus mâle se fait grâce à la DHT (98). Lorsque le finastéride est administré en cours de grossesse à des rats, des lapins ou des singes, des anomalies des organes génitaux externes tels que des hypospadias sont observés chez les descendants mâles (99-101). Aucune anomalie n'est observée chez les femelles. Chez l'homme, de petites quantités de finastéride peuvent être retrouvées dans le sperme de sujets recevant 1 ou 5 mg de finastéride par jour mais il n'existe pas de donnée permettant de conclure qu'un fœtus mâle risque d'être affecté si sa mère est exposée au sperme d'un patient traité par le finastéride (102-103). Cependant, par précaution, lorsque la partenaire du patient est enceinte ou susceptible de l'être, il est recommandé d'utiliser des préservatifs afin de minimiser l'exposition au médicament via le sperme.

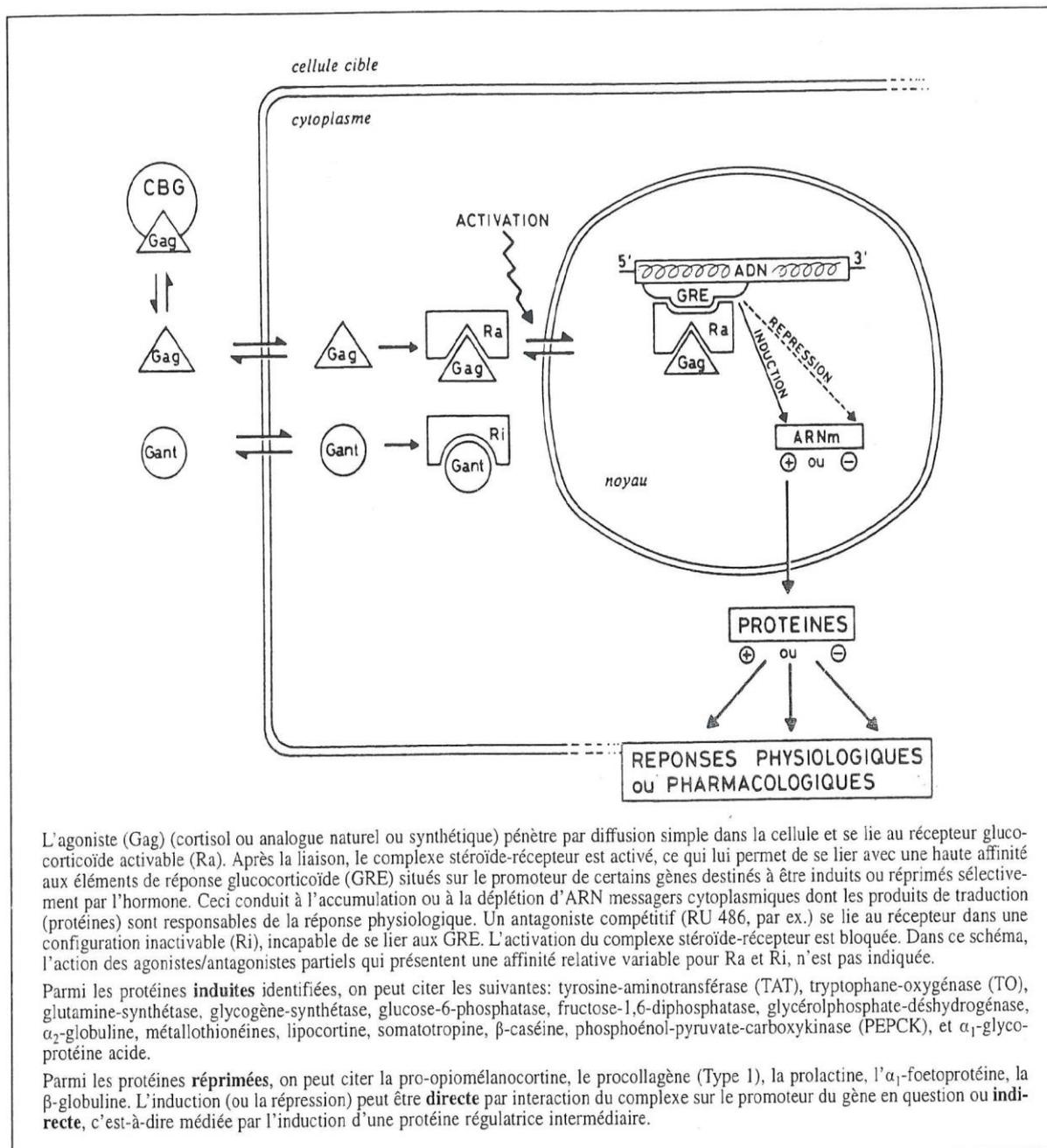
4. Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues : exemple de la prednisone

4-1. Mécanisme d'action (28)

La prednisone est un corticoïde à usage systémique.

Elle diffuse à travers la membrane cellulaire, se lie à un récepteur cytosolique et module la transcription des gènes sensibles aux corticoïdes.

Figure 9 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes (28)



Les corticoïdes synthétiques, incluant la prednisone, sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire.

Les glucocorticoïdes bloquent la réaction inflammatoire en inhibant l'augmentation de la perméabilité vasculaire, ce qui réduit l'œdème et diminue la libération de substances vasoactives. Ils diminuent l'adhésion des macrophages et des granulocytes à l'endothélium capillaire lésé et inhibent la production de facteurs chimiotactiques qui favorisent leur migration. Ils interfèrent avec la phagocytose et la digestion intracellulaire des antigènes par les macrophages et ils bloquent l'activation de la bradykinine.

Les glucocorticoïdes ont un effet immunosuppresseur en affectant essentiellement la réponse immunitaire de type cellulaire et, dans une moindre mesure, la réponse immunitaire humorale.

4-2. Indications (30)

La prednisone a de nombreuses indications dans des pathologies variées (collagénoses et connectivites, dermatologiques, digestives, endocriniennes, hématologiques, infectieuses, néoplasiques, néphrologiques, neurologiques, ophtalmologiques, ORL, respiratoires, rhumatologiques, transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques).

4-3. Données sur les expositions paternelles et la grossesse

Les médicaments corticoïdes ne semblent pas avoir d'effets néfastes sur le nombre de chromosomes ou la morphologie des spermatozoïdes (104).

Un homme traité par de la prednisone pour une transplantation rénale a eu une fille avec de multiples malformations à la naissance (105), mais un lien de causalité avec le traitement par prednisone semble improbable (104).

L'utilisation de prednisone ou d'autres immunosuppresseurs chez des hommes transplantés ne semble pas augmenter l'incidence des issues de grossesse défavorables ou des malformations congénitales (104). Dans l'étude de L.E. Wagoner et al. (106), 36 hommes avec une greffe cardiaque ont été suivis et ont été à l'origine de 42 grossesses. Dans 33 d'entre elles le père était sous prednisone. Parmi les 42 enfants, 3 (7%) étaient des prématurés, 1 (2%) a eu une fente labio-palatine, 1 (2%) est mort in utero à 24 semaines et 1 (2%) dont le père avait une cardiomyopathie dilatée familiale est né avec la même pathologie.

Il n'y a pas de données suggérant qu'une exposition paternelle à la prednisone puisse avoir des effets délétères sur la grossesse (107).

2^e partie :

Etude descriptive à partir de la Base de Données Nationale TERAPPEL

I Etat du sujet

Des études montrent qu'entre un quart et un tiers des pères reçoivent des prescriptions de médicaments dans les mois précédant la conception et qu'un grand nombre en reçoit également au cours de la grossesse de leur partenaire. L'exposition paternelle médicamenteuse, bien que peu souvent abordée dans la littérature scientifique, concerne donc une grande proportion des pères.

Peu d'études concernent les issues de grossesse en cas d'exposition paternelle. Il ne semble pas y avoir d'augmentation importante du risque d'issue de grossesse défavorable en cas d'exposition paternelle médicamenteuse, néanmoins, des études supplémentaires sont nécessaires pour révéler une augmentation éventuelle d'un risque particulier ou d'un risque lié à un médicament précis.

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPVs) sont de plus en plus souvent interrogés par les patients ou les professionnels de santé sur les risques d'une exposition paternelle. Il peut s'agir d'une exposition à des toxiques (par exemple lors d'expositions professionnelles) ou d'une exposition liée à la prise de médicaments par le père, avant ou au cours de la grossesse. Les professionnels de santé sont alors confrontés à l'insuffisance de données notamment cliniques dans la littérature.

II Objectif

Etant donné l'insuffisance de données sur ce sujet, nous avons choisi de réaliser une étude dont l'objectif est de décrire les issues de grossesse enregistrées dans la base de données TERAPPEL lors d'expositions paternelles médicamenteuses.

III Matériels et méthodes

1. Source de données

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrolective, réalisée à partir de la Base de Données Nationale TERAPPEL. Cette base de données a été créée en 1984 et est alimentée par la majorité des CRPVs de France. Toutes les questions de patients ou de professionnels de santé posées aux CRPVs sur le thème « médicaments, reproduction, grossesse et allaitement » sont enregistrées dans cette base. Pour chaque question, un suivi est réalisé afin d'obtenir le plus d'informations possibles concernant l'issue de grossesse.

2. Période de réalisation de l'étude

Cette étude porte sur les données saisies dans la base TERAPPEL entre 1984 et septembre 2013.

3. Critères de sélection des données

Nous avons sélectionné, parmi toutes les questions enregistrées dans la base de données TERAPPEL, celles qui correspondaient à une question concernant une exposition paternelle et pour lesquelles l'issue de la grossesse était renseignée.

4. Recueil des données

Les questions saisies dans TERAPPEL peuvent être de deux types, soit prospectives, soit rétrospectives.

Les questions prospectives ont lieu avant l'issue de la grossesse, dans le but d'avoir des informations sur le risque pour la descendance et les mesures à prendre, telles que la surveillance échographique renforcée d'un organe par exemple. Un suivi est alors réalisé à la date prévue d'accouchement pour obtenir l'issue de la grossesse pour compléter la base de données.

Les questions rétrospectives ont lieu après l'issue de la grossesse. Elles peuvent, par exemple, servir à rechercher un lien possible entre l'exposition paternelle et l'issue défavorable de grossesse.

Nous avons pu recueillir les données suivantes dans la base TERAPPEL :

- des données sur les questions : le numéro d'appel, la date de la question ainsi que la qualité de la personne ayant interrogé le CRPV
- des données sur les expositions : nature, indication et périodes d'exposition
- des données sur les grossesses : date de grossesse et nombre de semaines d'aménorrhées (SA) au moment de la question
- des données sur les parents : âge et antécédents
- des données sur les issues de grossesse : évolution (Morts In Utéro (MIU), Fausses Couches Spontanées (FCS), Interruptions Médicales de Grossesse (IMG), Interruptions Volontaires de Grossesse (IVG), naissances), date et terme (en SA)
- des données sur les nouveau-nés : malformations, pathologies, sexe, poids, taille, Apgar
- des commentaires entrés dans des champs libre de la base TERAPPEL

5. Analyse des données

Nous avons réalisé une analyse descriptive des données recueillies.

L'analyse des données a été faite en deux temps : d'abord sur l'ensemble des questions puis sur les questions prospectives uniquement.

Nous avons commencé par une description générale des questions : nombre de questions, nombre de questions par CRPV, nombre de questions par année et âge des parents. Nous avons ensuite effectué une description des médicaments pris par les hommes : nombre moyen de médicaments par question et nombre de questions par médicament, triés selon la classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique). Nous avons également réalisé une description du déroulement de la grossesse (menace d'accouchement prématuré, pathologie maternelle, etc.), des issues de grossesse (nombre de Morts In Utéro, Fausses Couches, Interruptions Médicales de Grossesse, Interruptions Volontaires de Grossesse, naissances) et des nouveau-nés (poids, taille, Apgar, malformations et pathologies néonatales).

Les variables quantitatives sont présentées en moyenne \pm l'écart type et les variables qualitatives en pourcentage.

IV Résultats

1. Données générales sur les questions

1-1. Nombre de questions

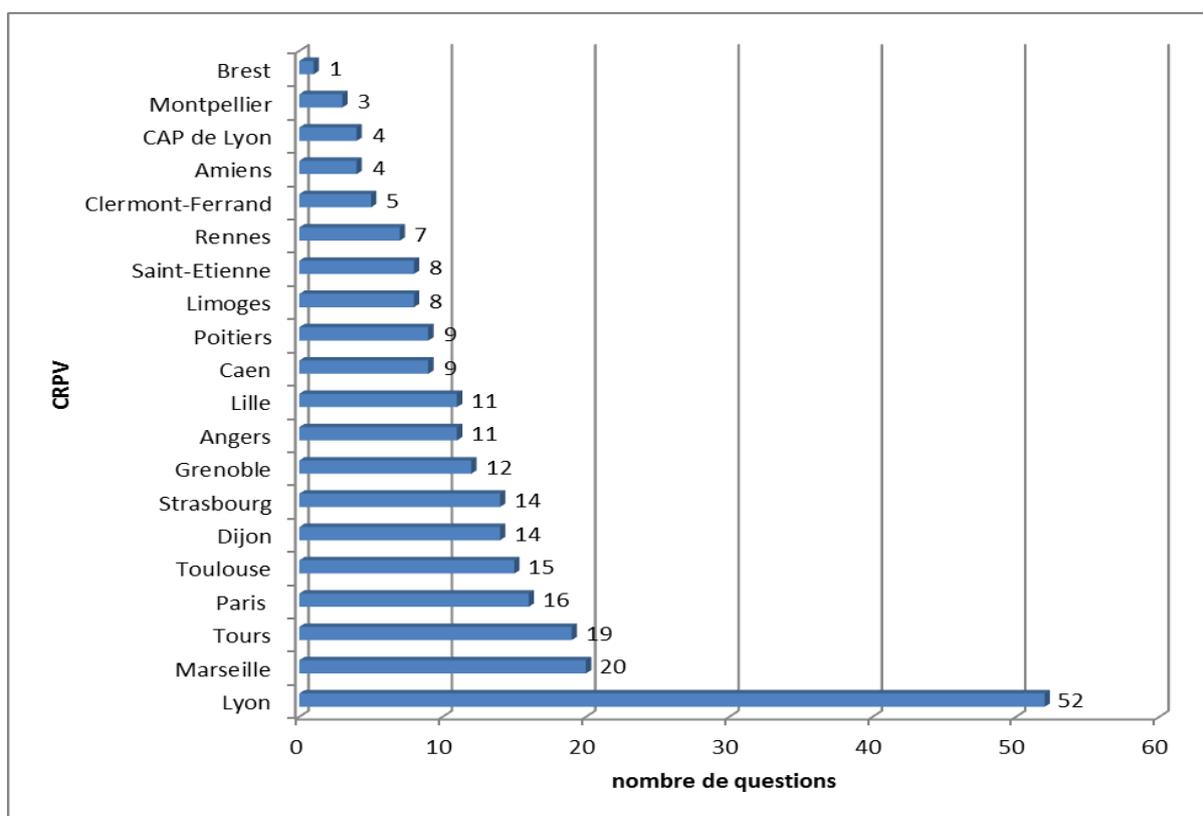
Nous avons trouvé 242 questions concernant les expositions paternelles pour lesquelles l'issue de la grossesse était renseignée dans la base de données TERAPPEL.

1-2. Nombre de questions par CRPV

Les questions concernant les expositions paternelles pour lesquelles l'issue de la grossesse était renseignée ont été saisies par 20 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPVs).

Les questions émanaient surtout du CRPV de Lyon (21,5%), suivi des CRPVs de Marseille (8,3%) et de Tours (7,9%).

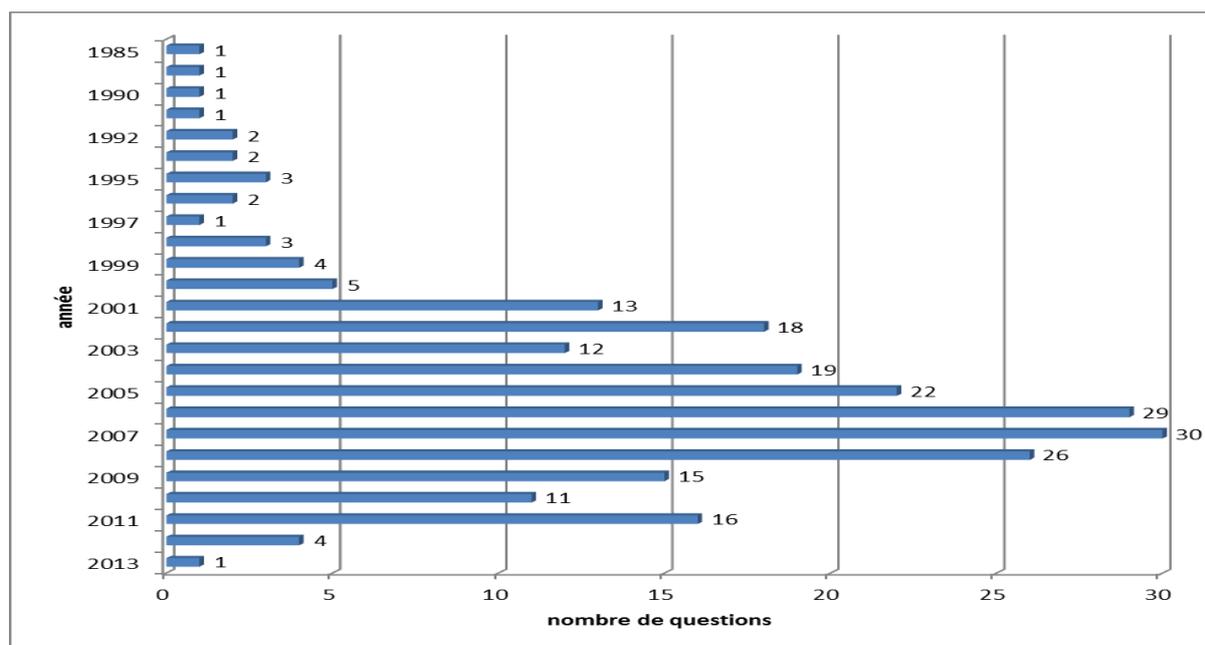
Figure 10 : Nombre de questions par CRPV



1-3. Nombre de questions par année

Le nombre des questions concernant les expositions paternelles pour lesquelles l'issue de la grossesse est renseignée est resté inférieur à 5 par an jusqu'en 2000. Ce nombre augmente ensuite : entre 2001 et 2011 nous avons entre 11 et 30 questions par an avec un maximum en 2007.

Figure 11 : Nombre de questions par année



1-4. Age des parents

L'âge moyen des hommes est de $37,0 \pm 8,0$ ans [27-55], mais il n'y a que 16 cas pour lesquels l'âge de l'homme est renseigné sur les 242.

L'âge moyen des femmes est de $30,8 \pm 5,6$ ans [16-42]. Il y a 130 cas pour lesquels l'âge de la femme est renseigné sur les 242.

2. Consommation paternelle de médicaments

2-1. Nombre de médicaments par père

Nous avons recueilli 235 questions concernant des médicaments, 5 questions concernant d'autres expositions (2 avec des produits stupéfiants et 3 avec de la radiothérapie), 1 question avec des médicaments associés à de la radiothérapie et 1 question sur une exposition « inconnue ».

Le nombre moyen d'expositions paternelles (médicaments, produits stupéfiants, radiothérapie, etc.) par question est de $1,7 \pm 1,1$ expositions par père [1-9].

Sur les 236 questions concernant au moins un médicament :

- 141 concernent un seul principe actif (59,7%)
- 63 concernent deux principes actifs (26,7%)
- 15 concernent trois principes actifs (6,4%)
- 10 concernent quatre principes actifs (4,2%)
- 7 concernent cinq principes actifs ou plus (3,0%)

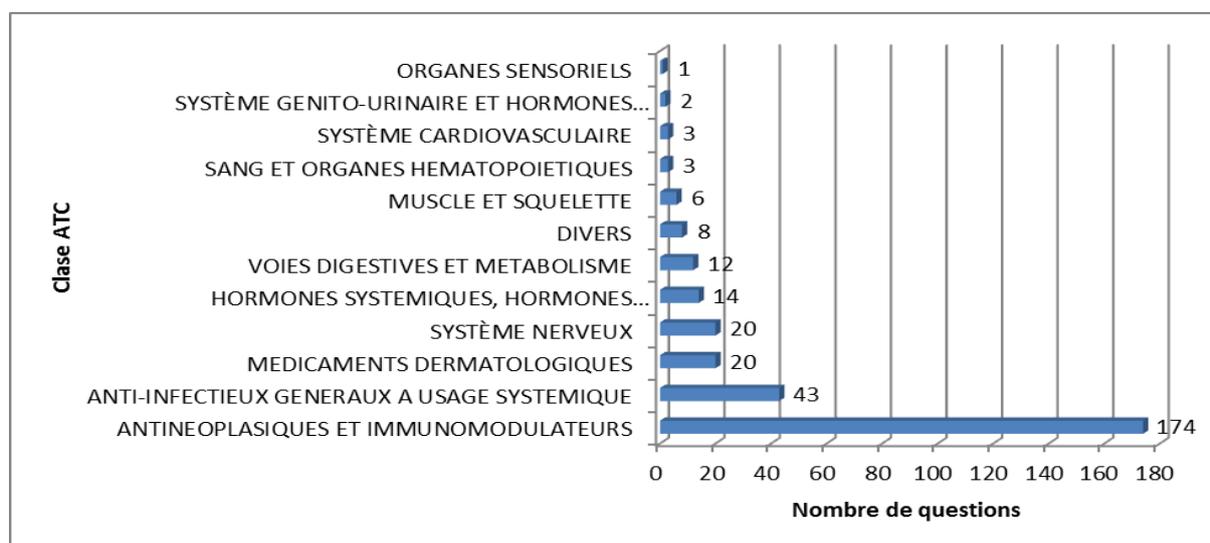
Le nombre moyen de principes actifs par questions est de $1,6 \pm 1,1$ principe actif par père [1-8].

2-2. Médicaments par classe ATC

Nous avons trié les médicaments selon la classification ATC (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2013 (108)).

Nous avons recherché pour quelles classes ATC les CRPVs avaient reçu le plus de questions. Certaines questions concernent des médicaments de différentes classes. La classe la plus représentée est très nettement celle des antinéoplasiques et immunomodulateurs avec 174 questions. Viennent ensuite la classe des anti-infectieux à usage systémique avec 43 questions puis celles du système nerveux et des médicaments dermatologiques avec 20 questions chacune. Pour chacune des autres classes, les CRPVs ont reçu moins de 15 questions (pour lesquelles l'issue de la grossesse est renseignée) depuis 1984.

Figure 12 : Nombre de questions par classe ATC



11 questions contiennent des expositions associées qui n'apparaissent pas sur cette figure : ce sont des expositions « inconnues » (c'est-à-dire pour lesquelles la nature de l'exposition est inconnue ou pour lesquelles le terme n'était pas encore créé dans TERAPPEL), des produits stupéfiants ou de la radiothérapie.

Il y a eu :

- 6 questions avec une exposition « inconnue »
- 2 questions avec une radiothérapie abdominale
- 2 questions avec une radiothérapie non abdominale
- 1 question avec des produits dopants
- 1 question avec de la cocaïne et du cannabis

❖ **Antinéoplasiques et immunomodulateurs**

Les principes actifs de la classe ATC « antinéoplasiques et immunomodulateurs » pour lesquels nous avons plus de cinq questions sont listés dans le tableau 2 (la liste complète des principes actifs par classe ATC est en Annexe 1).

Les questions ont porté sur 48 principes actifs différents dans cette classe.

Tableau 2 : Nombre d'hommes exposés à un principe actif de la classe des « antinéoplasiques et immunomodulateurs »

Antinéoplasiques et immunomodulateurs	nombre de questions
méthotrexate	49
interférons	31
azathioprine	20
étanercept	10
imatinib	9
cisplatine	8
étoposide	8
adalimumab	7
infiximab	7
acide mycophénolique	6
hydroxycarbamide	6

Nous retrouvons en premier le méthotrexate (49 questions), puis les interférons (31 questions), l'azathioprine (20 questions) et l'étanercept (10 questions). Pour chacun des autres principes actifs, les CRPVs ont reçu moins de 10 questions (pour lesquelles l'issue de la grossesse est renseignée) depuis 1984.

❖ ***Anti-infectieux généraux à usage systémique***

Les principes actifs de la classe ATC « anti-infectieux généraux à usage systémique » pour lesquels nous avons plus de cinq questions sont la ribavirine (35 questions) et la lamivudine (7 questions).

Les questions ont porté sur 14 principes actifs différents dans cette classe.

❖ ***Système nerveux***

Les principes actifs de la classe ATC « système nerveux » pour lesquels nous avons le plus de questions sont la buprénorphine, le dextropropoxyphène et le paracétamol (3 questions chacun).

Les questions ont porté sur 22 principes actifs différents dans cette classe.

❖ ***Médicaments dermatologiques***

Les principes actifs appartenant à la classe ATC « médicaments dermatologiques » ayant fait l'objet de questions sont l'isotrétinoïne (11 questions), le finastéride (6 questions), l'acitrétine (2 questions) et l'étrétinate (2 questions).

2-3. Principes actifs les plus fréquents

Les principes actifs pour lesquels nous avons retrouvé plus de cinq questions dans la base de données TERAPPEL sont listés dans le tableau 3 (la liste complète des principes actifs est présentée en Annexe 2).

Tableau 3 : Médicaments ayant fait le plus souvent l'objet de questions

Principe actif	nombre de questions
méthotrexate	49
ribavirine	35
interférons	31
azathioprine	20
isotrétinoïne	11
étanercept	10
imatinib	9
cisplatine	8
étoposide	8
adalimumab	7
infliximab	7
lamivudine	7
acide mycophénolique	6
finastéride	6
hydroxycarbamide	6

Le médicament pour lequel les questions sont les plus nombreuses est le méthotrexate. Nous pouvons noter que beaucoup d'autres antinéoplasiques et immunomodulateurs (interférons, azathioprine, étanercept, etc.) sont présents dans cette liste. Nous retrouvons également des anti-infectieux (notamment la ribavirine) et des médicaments dermatologiques (isotrétinoïne).

Nous avons regroupé les différents interférons puisque dans un grand nombre de cas le principe actif exact n'était pas indiqué.

3. Déroulement de la grossesse

Parmi les 242 grossesses, il y a eu 18 menaces d'accouchement prématuré (7,4%) avec finalement 11 accouchements avant la 37^e SA.

Deux femmes ont eu une rupture prématurée des membranes.

Quatre fœtus ont présenté un retard de croissance intra-utérin sur les 190 (soit 2,1%), parmi lesquels nous retrouvons des triplés et un autre nouveau-né (avec un retard de croissance intra-utérin disharmonieux de cause vasculaire et une hypotrophie néonatale).

Cinq mères ont développé un diabète gestationnel.

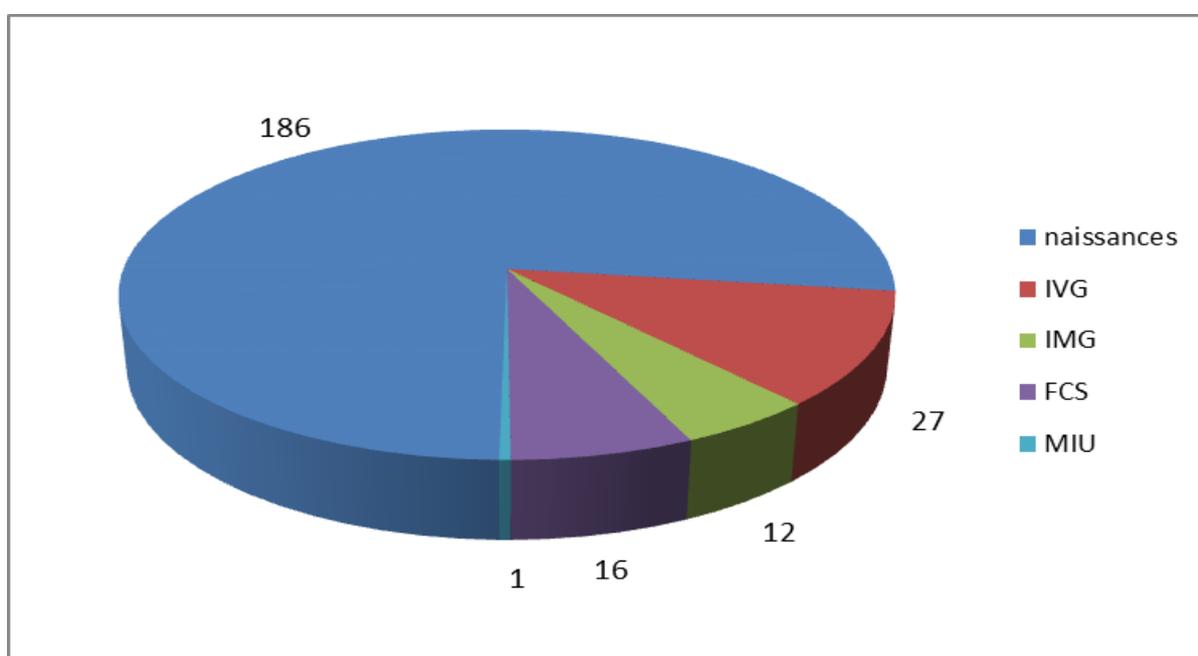
Nous avons également retrouvé 3 cas de souffrance fœtale dont 1 dans un contexte de pyélonéphrite avec septicémie chez la mère et 1 avec procidence du cordon et présentation transverse ainsi que 3 cas d'anomalies du rythme cardiaque fœtal.

De plus, 2 mères ont eu un excès de liquide amniotique au cours de leur grossesse.

4. Issues de grossesse

Les 242 grossesses ont abouti à 186 naissances (76,9%), 27 IVG (11,1%), 12 IMG (5,0%), 16 FCS (6,6%) et 1 MIU (0,4%).

Figure 13 : Issues de grossesse



4-1. Données sur les nouveau-nés

Parmi les 242 grossesses pour lesquelles l'issue de la grossesse est renseignée, 186 grossesses (soit 76,9%) se sont terminées par une naissance. Nous avons 1 grossesse avec des triplés et 2 avec des jumeaux, soit 190 nouveau-nés.

4-1.1. Poids

Le poids moyen des nouveau-nés (renseigné pour 172 nouveau-nés sur les 190) est de 3318 ± 549 g [1150-4980]. Parmi eux nous avons les poids des triplés (1520 g, 1880 g et 1935 g) et des jumeaux (2800 g et 2590 g pour les premiers et 1820 g et 2580 g pour les seconds).

4-1.2. Taille

La taille moyenne des nouveau-nés (renseignée pour 102 nouveau-nés) est de $49,8 \pm 2,5$ cm [40-59]. Parmi eux nous avons les tailles des triplés (40 cm, 42 cm et 49 cm) mais pas celles des jumeaux.

4-1.3. Apgar

❖ Apgar à 1mn

L'Apgar moyen des nouveau-nés à 1 mn (renseigné pour 122 nouveau-nés) est de $9,4 \pm 1,5$ [1-10]. Parmi eux nous avons celui de deux des jumeaux (8 et 6) mais pas celui des triplés ni des autres jumeaux.

Parmi ces 122 nouveau-nés :

- 93 avaient un Apgar à 1 mn à 10 (soit 76,2%)
- 20 avaient un Apgar à 1 mn entre 8 et 9 (soit 16,4%)
- 5 avaient un Apgar à 1 mn entre 6 et 7 (soit 4,1%)
- 4 avaient un Apgar à 1 mn entre 0 et 5 (soit 3,3%)

❖ Apgar à 5 mn

L'Apgar moyen des nouveau-nés à 5 mn (renseigné pour 99 nouveau-nés) est de $9,8 \pm 1,1$ [0-10]. Parmi eux nous avons celui de deux des jumeaux (10 et 8) mais pas celui des triplés ni des autres jumeaux.

Parmi ces 99 nouveau-nés :

- 90 avaient un Apgar à 5 mn à 10 (soit 90,9%)
- 7 avaient un Apgar à 5 mn entre 8 et 9 (soit 7,1%)
- 1 avaient un Apgar à 5 mn entre 6 et 7 (soit 1,0%)
- 1 avait un Apgar à 5 mn entre 0 et 5 (soit 1,0%)

4-2. Description des malformations

Parmi ces 242 questions, 19 malformations ont été rapportées.

4-2.1. Nombre de malformations

Parmi les 19 malformations rapportées, 1 a abouti à une FCS, 9 à une IMG et 9 à un enfant vivant.

4-2.2. Age des parents

L'âge moyen des hommes est de $34,5 \pm 10,6$ ans [27-42], mais il n'y a que 2 questions pour lesquelles l'âge de l'homme est renseigné sur les 18.

L'âge moyen des femmes est de $28,4 \pm 4,7$ ans [20-37], mais il n'y a que 10 questions pour lesquelles l'âge de la femme est renseigné sur les 18. Cet âge moyen est inférieur à celui de la population générale de notre étude ($30,8 \pm 5,6$ ans).

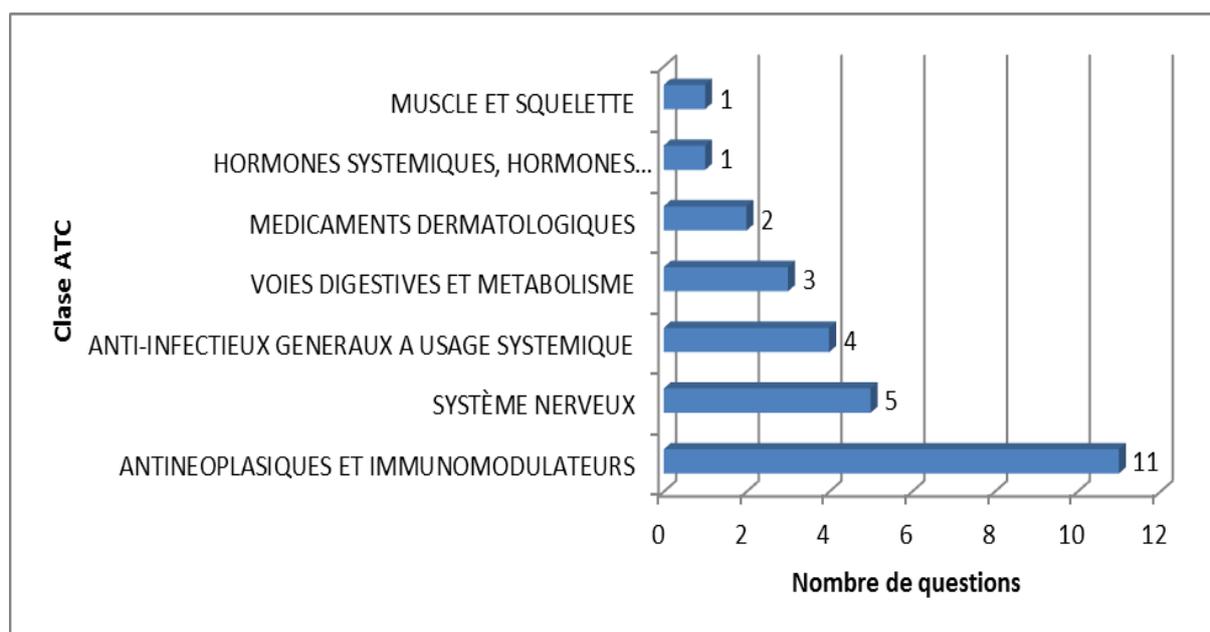
4-2.3. Nombre de médicaments par père

Le nombre moyen de principes actifs par question ayant comme issue une malformation est de $2,4 \pm 1,3$ principes actifs par père [1-5].

4-2.4. Médicaments par classe ATC

La classe la plus représentée parmi les médicaments pris par les pères ayant eu un enfant avec une malformation est très nettement celle des antinéoplasiques et immunomodulateurs avec 11 questions, vient ensuite la classe du système nerveux avec 5 questions. Pour chacune des autres classes, les CRPVs ont reçu moins de 5 questions concernant une exposition paternelle avec naissance d'un enfant présentant une malformation depuis 1984. Certaines questions concernent plusieurs médicaments de différentes classes.

Figure 14 : Nombre de questions avec malformation par classe ATC



❖ *Antinéoplasiques et immunomodulateurs*

Les questions pour lesquelles l'enfant présente une malformation ont porté sur 15 principes actifs différents dans cette classe (la liste complète des principes actifs par classe ATC est en Annexe 3).

Nous retrouvons en premier l'adalimumab et l'acide mycophénolique (3 questions), puis la ciclosporine et le méthotrexate (2 questions).

❖ *Système nerveux*

Les questions pour lesquelles l'enfant présente une malformation ont porté sur 6 principes actifs différents dans cette classe.

Le seul principe actif pour lequel plus d'1 question pour exposition paternelle avec malformation a été reçue est la buprénorphine (2 questions). Pour chacun des autres principes actifs, les CRPVs ont reçu 1 seule question depuis 1984.

4-2.5. Principes actifs les plus fréquents

Les principes actifs pour lesquels nous avons au moins 2 questions concernant une exposition paternelle avec pour issue un fœtus ou enfant avec une malformation dans la base de données TERAPPEL sont listés dans le tableau 4 (la liste complète des principes actifs est présentée en Annexe 4).

Tableau 4 : Médicaments pris par les hommes ayant eu un enfant ou fœtus malformé

Principe actif	nombre de questions
adalimumab	3
acide mycophénolique	3
buprénorphine	2
ciclosporine	2
indinavir	2
lamivudine	2
méthotrexate	2
stavudine	2

Les hommes dont l'enfant présente une malformation étaient exposés le plus souvent à l'adalimumab et l'acide mycophénolique. Nous pouvons noter que les médicaments consommés par les pères dont l'enfant présente une malformation sont uniquement des « antinéoplasiques et immunomodulateurs » et des anti-infectieux.

4-2.6. Détails des malformations

Parmi les 9 malformations ayant conduit à une IMG, il y a :

- 4 trisomies 21 : le premier père a été exposé à l'acide mycophénolique, la ciclosporine et l'azathioprine, le 2^e à l'acide mycophénolique et au sirolimus, le 3^e à la doxorubicine, la bléomycine, la vinblastine et la dacarbazine et le 4^e à l'adalimumab.
- 1 agénésie rénale, bilatérale : le père a été exposé au méthotrexate.
- 1 spina bifida : le père a été exposé à l'acide valproïque.
- 1 agénésie vermienne partielle inférieure associée à une dilatation marquée du 4^{ème} ventricule, à des anomalies génitales (hypospadias et scrotum bifide), à une communication interventriculaire membraneuse et à un retard de croissance intra-utérin : le père a été exposé à la buprénorphine (Subutex®).
- 1 syndrome polymalformatif (hygroma colli, volumineux omphalocèle à large collet contenant du tissu digestif, angulation rachidienne, malposition des pieds à type varus, œdème nuchal, fente labio-palatine bilatérale complète, rein unique en "fer à cheval", oreilles implantées bas et légère agrippose des deux mains) : le père a été exposé à l'isotrétinoïne (Curacné®).
- 1 malformation non précisée : le père a été exposé à la chlorpromazine et au prazépam. Il était lui-même porteur d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.

Parmi les 190 nouveau-nés, 9 ont une malformation.

Nous avons :

- 1 nouveau-né (un des triplés) avec une malformation du pavillon de l'oreille (agénésie de l'oreille externe, fixation des osselets sur la plaque d'atrésie, étrier pathologique, déminéralisation péricochléaire et vestibule dilaté à droite ; agénésie partielle osseuse du conduit auditif externe à gauche ; vestibule dilaté et tissu mésenchymateux au niveau des oreilles moyennes de façon bilatérale) : le père a été exposé à l'indinavir, au ritonavir, à la stavudine et à l'abacavir.
- 1 nouveau-né avec une atrésie du pavillon de l'oreille et du conduit auditif externe : le père a été exposé à la buprénorphine (Subutex®), la stavudine, l'indinavir et à la lamivudine (Epivir®).
- 1 nouveau-né avec un chondrome prétragien : le père a été exposé au finastéride. Au cours de la grossesse, la mère a reçu de la fexofénadine lors des deux premiers trimestres et du paracétamol lors du troisième trimestre.

- 1 nouveau-né avec un léger métatarsus varus gauche : le père a été exposé au méthotrexate (Novatrex®), à l'infliximab et à l'adalimumab.
- 1 nouveau-né avec une dysplasie et subluxation de la hanche gauche (type 2B de Graf) : le père a été exposé à l'adalimumab, au lansoprazole, au kétoprofène (Bi-Profénid®) et à l'association dextropropoxyphène / paracétamol.
- 1 nouveau-né avec une communication interventriculaire et une anomalie de l'artère pulmonaire : le père a été exposé à la sulfasalazine et l'étanercept.
- 1 nouveau-né avec une polykystose rénale autosomique dominante en anténatal : le père a été exposé à la ciclosporine, l'acide mycophénolique, la prednisolone (Solupred®) et au pantoprazole.
- 1 nouveau-né avec une sténose de la valve pulmonaire (sans gravité et stable) et une leucémie aigüe myéloïde avec translocation (4,11) et réarrangement MLL découverte vers 1 an et demi : le père a été exposé au nilotinib et à l'imatinib.
- 1 nouveau-né de 1150g avec une communication inter-auriculaire et une tumeur fœtale de 840g. L'examen anatomopathologique de ce fœtus eutrophique a mis en évidence un tératome pluritissulaire immature s'implantant dans les régions buccale et oropharyngée, avec destruction du palais et de l'hémi-mandibule droite ; la tumeur s'étend à la région cervicale supérieure où elle infiltre le thymus et les parties molles pré-laryngées : le père a été exposé à la ribavirine et à l'interféron alpha.

Parmi les appels dont l'issue de grossesse était une fausse couche, 1 malformation a également été rapportée. Le père avait été exposé à l'association lamivudine / zidovudine et au nelfinavir. La mère avait 27 ans et des antécédents de mort in utéro. La fausse couche a eu lieu à 15 semaines d'aménorrhées, le fœtus avait une malformation non précisée. Nous n'avons pas d'autres informations sur ce cas.

4-3. Description des pathologies

Nous avons retrouvé 20 pathologies chez les 190 enfants de notre population, soit un taux de 10,5%.

4-3.1. Nombre de pathologies

Parmi les nouveau-nés, nous avons trouvé :

- 11 nouveau-nés prématurés
- 4 nouveau-nés avec une tumeur ou une hémopathie maligne

- 2 nouveau-nés avec une infection à streptocoques
- 1 nouveau-né avec un poids faible à la naissance par rapport au terme (1940g)
- 2 cas de détresse respiratoire nécessitant de l'oxygène chez des jumeaux

4-3.2. Nouveau-nés prématurés

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (109), un enfant né vivant avant 37 semaines d'aménorrhée est considéré comme prématuré. Cette notion recouvre trois sous-catégories:

- la prématurité extrême (avant 28 semaines);
- la grande prématurité (entre la 28^e et la 32^e semaine);
- la prématurité moyenne, voire tardive (entre la 32^e et la 37^e semaine).

Nous avons 11 nouveau-nés prématurés sur 168 nouveau-nés (pour lesquels le terme est renseigné) soit 6,5%.

Parmi eux, nous retrouvons :

- 9 prématurés moyens :
 - 1 enfant né à 33 SA, dont le père a été exposé au peginterféron alfa-2a et à la ribavirine
 - les triplés nés à 34 SA, dont le père a été exposé à l'indinavir, au ritonavir, à la stavudine et l'abacavir
 - 1 enfant né à 35 SA, dont le père a été exposé à l'étanercept
 - 2 enfants nés à 36 SA dont le 1^{er} père a été exposé à la ribavirine et le second au méthotrexate et à la nimésulide
 - 2 jumeaux nés à 36 SA (les autres jumeaux sont nés à 38SA) dont le père a été exposé au dasatinib et à l'imatinib
- 2 grands prématurés :
 - 1 enfant né à 29 SA, dont le père a été exposé à la ribavirine et à l'interféron alpha
 - 1 enfant né à 30 SA, dont le père a été exposé au témozolomide

4-3.3. Nouveau-nés avec une tumeur ou une hémopathie maligne

4 nouveau-nés ont eu une tumeur ou une hémopathie maligne :

- 1 nouveau-né de 1150g (né à 29 SA) avec une communication interauriculaire avait à la naissance une tumeur fœtale de 840g. L'examen anatomopathologique de cette tumeur a mis en évidence un tératome pluritissulaire immature implanté dans les régions buccale et oropharyngée, avec destruction du palais et de l'hémi-mandibule droite. La tumeur s'étendait à la région cervicale supérieure où elle infiltrait le thymus et les parties molles préaryngées. Son père a été exposé à la ribavirine et à l'interféron alpha.
- 1 nouveau-né avec un rhabdomyosarcome embryonnaire des voies biliaires diagnostiqué vers l'âge de 2 ans dont le père a été exposé à l'hydroxycarbamide (Hydréa®).
- 1 enfant dont le père a été exposé à la mitoxantrone (Novantrone®) est décédé d'un rhabdomyosarcome à l'âge de 7 ans.
- 1 nouveau-né avec une sténose de la valve pulmonaire (sans gravité et stable) a eu une leucémie aigüe myéloïde avec translocation (4,11) et réarrangement MLL découverte vers 1 an et demi. Son père a été exposé au nilotinib et à l'imatinib.

4-3.4. Nouveau-nés avec une infection

2 nouveau-nés avaient une infection à streptocoques. Le 1^{er} père a été exposé à l'azathioprine et le 2^e à la mésalazine et à la colestyramine.

4-3.5. Nouveau-nés avec une autre pathologie

1 nouveau-né dont le père a été exposé à la ribavirine a un poids faible à la naissance (1940g).

Les jumeaux dont le père a été exposé au dasatinib et à l'imatinib, nés à 36 SA, ont présenté une détresse respiratoire nécessitant de l'oxygène.

4-4. Description des issues de grossesse défavorables

Parmi les 242 grossesses, 27 IVG (11,1%), 12 IMG (5,0%), 16 FCS (6,6%) et 1 MIU (0,4%) ont été rapportées.

4-4.1. Interruptions Volontaires de Grossesse et médicaments

Les 27 hommes dont la partenaire a eu une Interruption Volontaire de Grossesse ont été exposés à 13 principes actifs différents.

Tableau 5 : Nombre de questions par principe actif parmi les IVG

Principe actif	nombre de questions
méthotrexate	9
ribavirine	7
interférons	6
azathioprine	2
étanercept	2
acide mycophénolique	1
aldesleukine	1
dasatinib	1
imatinib	1
isotrétinoïne	1
mercaptopurine	1
prednisone	1
tacrolimus	1

Les médicaments les plus représentés dans les questions lorsque la mère a fait une IVG sont le méthotrexate, la ribavirine et les interférons.

Un de ces 27 pères a été exposé à de la cocaïne et du cannabis, un autre à la radiothérapie et une exposition « inconnue », un autre à du méthotrexate et une exposition « inconnue » et un autre à de la radiothérapie.

4-4.2. Interruptions Médicales de Grossesse et médicaments

Les 12 hommes dont la partenaire a eu une Interruption Médicale de Grossesse ont été exposés à 18 principes actifs différents.

Tableau 6 : Nombre de questions par principe actif parmi les IMG

Principe actif	nombre de questions
acide mycophénolique	2
acide valproïque	1
adalimumab	1
azathioprine	1
bléomycine	1
buprénorphine	1
chlorpromazine	1
ciclosporine	1
dacarbazine	1
doxorubicine	1
étrétinate	1
finastéride	1
isotrétinoïne	1
méthotrexate	1
prazépam	1
ribavirine	1
sirolimus	1
vinblastine	1

Le seul médicament présent dans plusieurs questions lorsque la mère a fait une IMG est l'acide mycophénolique (2 questions sur 12 IMG).

Parmi les 12 questions avec IMG :

- 9 IMG sont dues à une malformation
- 1 IMG a été motivée par des raisons psychologiques
- 2 IMG sont dues à des raisons inconnues

4-4.3. Fausses couches spontanées et médicaments

Les 16 hommes dont la partenaire a fait une fausse couche spontanée ont été exposés à 19 principes actifs différents.

Tableau 7 : Nombre de questions par principe actif parmi les fausses couches

Principe actif	nombre de questions
méthotrexate	4
lamivudine	2
acétazolamide	1
acétylleucine	1
adéfovir dipivoxil	1
ambénonium	1
bétahistine	1
cisplatine	1
erlotinib	1
étoposide	1
exémestane	1
finastéride	1
hydroxycarbamide	1
léflunomide	1
mésalazine	1
nelfinavir	1
thalidomide	1
vandétanib	1
zidovudine	1

Les seuls médicaments présents dans plusieurs questions lorsque la mère a fait une fausse couche sont le méthotrexate et la lamivudine.

4-4.4. Morts In Utéro et médicaments

Il n'y a qu'un cas d'exposition paternelle pour lequel l'issue de grossesse est une mort in utéro dans la base de données TERAPPEL.

Le père avait été exposé au témozolomide en 2003 et en janvier 2006, au premier trimestre de la grossesse (date de début de grossesse : 19/01/2006). La mère avait 36 ans. La mort in utéro a eu lieu à 29 semaines d'aménorrhée. Le fœtus pesait 1160g pour 38cm. Il avait une artère ombilicale unique, un fémur au 10ème percentile. L'amniocentèse était normale (46 XX). Il présentait une triple circulaire très serrée du cordon autour du cou et il y avait un aspect d'anasarque fœtal.

5. Analyse des données prospectives

Parmi l'ensemble des questions, nous avons des questions prospectives et rétrospectives.

Pour avoir des données sur l'incidence des événements, nous avons analysé uniquement les données prospectives.

Nous avons considéré comme question prospective, toute question ayant été posée avant l'issue de la grossesse (date de naissance, d'IVG, d'IMG, de fausse couche ou de découverte de mort in utéro) et comme question rétrospective, toute question ayant été posée après l'issue de la grossesse.

Sur les 242 questions, nous avons :

- 198 questions prospectives (soit 81,8% des questions)
- 23 questions rétrospectives (soit 9,5% des questions)
- 21 questions « indéterminées » (soit 8,7% des questions)

Nous avons donc analysé les 198 questions prospectives.

5-1. Consommation paternelle de médicaments

5-1.1. Nombre de médicaments par père

Nous avons 192 questions concernant des médicaments, 4 questions concernant d'autres expositions (2 avec des produits stupéfiants et 2 avec de la radiothérapie), 1 question avec des médicaments associés à de la radiothérapie et 1 question sur une exposition « inconnue ».

Le nombre moyen d'expositions paternelles (médicaments, produits stupéfiants, radiothérapie, etc.) par question est de $1,7 \pm 1,1$ exposition par père [1-9].

Sur les 193 questions concernant au moins un médicament :

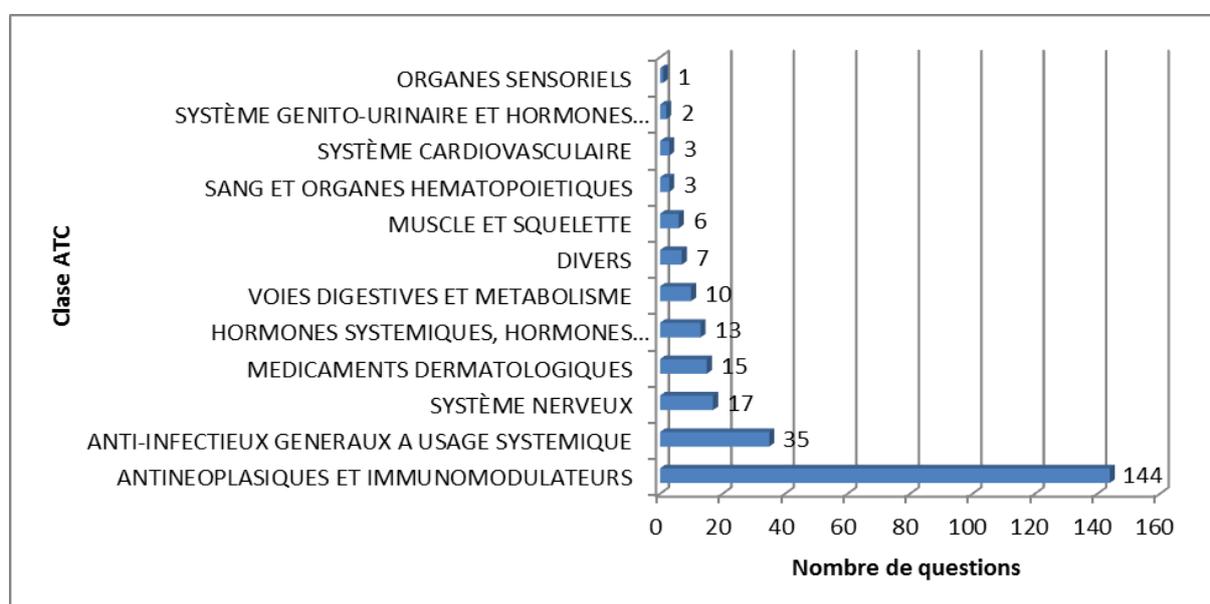
- 116 concernent un seul principe actif (60,1%)
- 50 concernent deux principes actifs (26,0%)
- 12 concernent trois principes actifs (6,2%)
- 8 concernent quatre principes actifs (4,1%)
- 7 concernent cinq principes actifs ou plus (3,6%)

Le nombre moyen de principes actifs par question est de $1,6 \pm 1,1$ principe actif par père [1-8].

5-1.2. Médicaments par classe ATC

Nous avons ensuite recherché pour quelles classes ATC les CRPVs avaient reçu le plus de questions prospectives. Certaines questions concernent plusieurs médicaments de différentes classes. La classe la plus représentée est très nettement celle des « antinéoplasiques et immunomodulateurs » avec 144 questions. Viennent ensuite la classe des « anti-infectieux à usage systémique » avec 35 questions puis celle du « système nerveux » avec 17 questions et celle des « médicaments dermatologiques » avec 15 questions. Pour chacune des autres classes, les CRPVs ont reçu moins de 15 questions (pour lesquelles l'issue de la grossesse est renseignée) depuis 1984.

Figure 15 : Nombre de questions prospectives par classe ATC



Huit questions concernent des expositions qui n'apparaissent pas sur cette figure : ce sont des expositions « inconnues » (c'est-à-dire pour lesquelles la nature de l'exposition est inconnue ou pour lesquelles le terme n'était pas encore créé dans TERAPPEL), des produits stupéfiants ou la radiothérapie.

Il y a eu :

- 4 questions avec une exposition « inconnue »
- 2 questions avec une radiothérapie non abdominale
- 1 question avec une radiothérapie abdominale
- 1 question avec des produits dopants
- 1 question avec de la cocaïne et du cannabis

❖ **Antinéoplasiques et immunomodulateurs**

Les principes actifs de la classe ATC des antinéoplasiques et immunomodulateurs pour lesquels nous avons plus de cinq questions prospectives sont listés dans le tableau 8 (la liste complète des principes actifs par classe ATC est en Annexe 5).

Les questions ont porté sur 43 principes actifs différents dans cette classe.

Tableau 8 : Nombre de questions prospectives par principe actif dans la classe des « antinéoplasiques et immunomodulateurs »

Antinéoplasiques et immunomodulateurs	nombre de questions
méthotrexate	38
interférons	27
azathioprine	17
cisplatine	7
étanercept	7
étoposide	7
imatinib	7
adalimumab	6
infliximab	6

Nous retrouvons en premier le méthotrexate (38 questions), puis les interférons (27 questions) et l'azathioprine (17 questions). Pour chacun des autres principes actifs, les CRPVs ont reçu moins de 10 questions (pour lesquelles l'issue de la grossesse est renseignée) depuis 1984.

❖ **Anti-infectieux généraux à usage systémique**

Le seul principe actif de la classe ATC des anti-infectieux généraux à usage systémique pour lequel nous avons plus de cinq questions est la ribavirine (31 questions), le principe actif qui vient ensuite est la lamivudine (4 questions).

Les questions ont porté sur 9 principes actifs différents dans cette classe.

❖ **Système nerveux**

Les principes actifs de la classe ATC du système nerveux pour lesquels nous avons le plus de questions sont le dextropropoxyphène et le paracétamol (3 questions chacun).

Les questions ont porté sur 21 principes actifs différents dans cette classe.

❖ **Médicaments dermatologiques**

Les principes actifs de la classe ATC des médicaments dermatologiques pour lesquels nous avons le plus de questions sont l'isotrétinoïne (9 questions) et le finastéride (5 questions).

Les questions ont porté sur 4 principes actifs différents dans cette classe.

5-1.3. Principes actifs les plus fréquents

Les principes actifs pour lesquels nous avons plus de cinq questions concernant une exposition paternelle dans la base de données TERAPPEL sont listés dans le tableau 7 (la liste complète des principes actifs est en Annexe 6).

Tableau 9 : Médicaments ayant fait le plus souvent l'objet de questions prospectives

Principe actif	nombre de questions
méthotrexate	38
ribavirine	31
interférons	27
azathioprine	17
isotrétinoïne	9
cisplatine	7
étanercept	7
étoposide	7
imatinib	7
adalimumab	6
infliximab	6

Le médicament pour lequel les questions sont les plus nombreuses est le méthotrexate. Nous pouvons noter que beaucoup d'autres antinéoplasiques et immunomodulateurs sont présents dans cette liste. Nous retrouvons également des anti-infectieux et des médicaments dermatologiques.

5-2. Déroulement de la grossesse

Parmi les 198 grossesses, il y a eu 15 menaces d'accouchement prématuré (7,6%) avec finalement 8 accouchements avant la 37^e SA.

Deux femmes ont eu une rupture prématurée des membranes.

Un nouveau-né a présenté un retard de croissance intra-utérin disharmonieux de cause vasculaire et une hypotrophie néonatale.

Cinq mères ont développé un diabète gestationnel.

Nous avons également retrouvé 3 cas de souffrance fœtale dont 1 dans un contexte de pyélonéphrite avec septicémie chez la mère et 1 avec procidence du cordon et présentation transverse ainsi que 3 cas d'anomalies du rythme cardiaque fœtal.

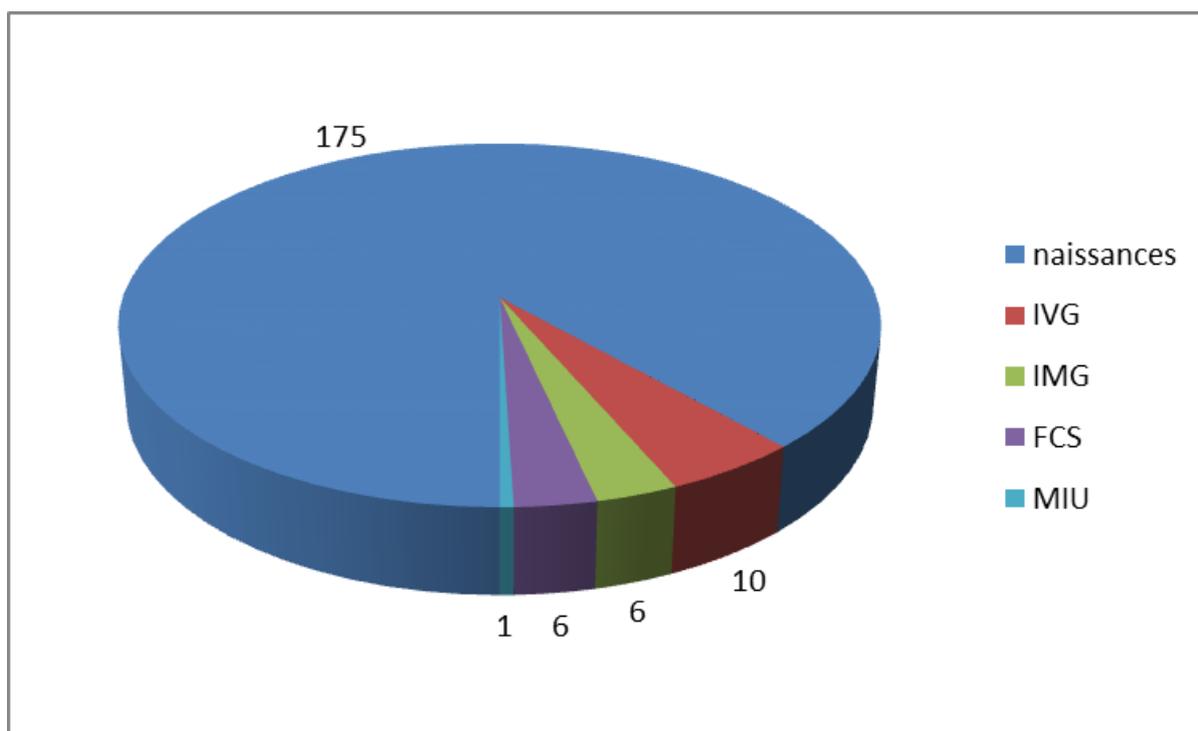
De plus, 2 mères ont eu un excès de liquide amniotique au cours de leur grossesse.

5-3. Issues de grossesse

Parmi les 198 questions prospectives, nous avons :

- 175 naissances (soit 88,4% des questions)
- 10 IVG (soit 5,1% des questions)
- 6 IMG (soit 3,0% des questions)
- 6 FCS (soit 3,0% des questions)
- 1 MIU (soit 0,5% des questions)

Figure 16 : Répartition des questions en fonction des issues de grossesse



5-3.1. Données sur les nouveau-nés

Parmi les 198 questions prospectives avec exposition paternelle pour lesquelles l'issue de la grossesse est renseignée, 175 grossesses se sont terminées par une naissance. Nous avons 2 grossesses avec des jumeaux, soit 177 nouveau-nés.

5-3.1.1. Poids

Le poids moyen des nouveau-nés (renseigné pour 161 nouveau-nés sur les 177) est de 3344 ± 516 g [1150-4980]. Parmi eux nous avons les poids des jumeaux (2800 g et 2590 g pour les premiers et 1820 g et 2580 g pour les seconds).

5-3.1.2. Taille

La taille moyenne des nouveau-nés (renseignée pour 92 nouveau-nés) est de $49,9 \pm 2,2$ cm [41-59]. Nous n'avons pas celle des jumeaux.

5-3.1.3. Apgar

❖ Apgar à 1 mn

L'Apgar moyen des nouveau-nés à 1 mn (renseigné pour 117 nouveau-nés) est de $9,4 \pm 1,5$ [1-10]. Parmi eux nous avons celui de deux des jumeaux (8 et 6) mais pas celui des autres jumeaux.

Parmi ces 117 nouveau-nés :

- 89 avaient un Apgar à 1 mn à 10 (soit 76,1%)
- 19 avaient un Apgar à 1 mn entre 8 et 9 (soit 16,2%)
- 5 avaient un Apgar à 1 mn entre 6 et 7 (soit 4,3%)
- 4 avaient un Apgar à 1 mn entre 0 et 5 (soit 3,4%)

❖ Apgar à 5 mn

L'Apgar moyen des nouveau-nés à 5 mn (renseigné pour 95 nouveau-nés) est de $9,8 \pm 1,1$ [0-10]. Parmi eux nous avons celui de deux des jumeaux (10 et 8) mais pas celui des autres jumeaux.

Parmi ces 95 nouveau-nés :

- 86 avaient un Apgar à 5 mn à 10 (soit 90,6%)
- 7 avaient un Apgar à 5 mn entre 8 et 9 (soit 7,4%)
- 1 avait un Apgar à 5 mn entre 6 et 7 (soit 1,0%)
- 1 avait un Apgar à 5 mn entre 0 et 5 (soit 1,0%)

5-3.2. Description des malformations

5-3.2.1. Nombre de malformations

Huit malformations ont été rapportées parmi les 198 questions prospectives (dont 4 ont conduit à une IMG) soit un taux de malformations de 4,0%.

5-3.2.2. Age des parents

L'âge moyen des femmes est de $29,0 \pm 6,3$ ans [20-37], mais il n'y a que 5 questions pour lesquelles l'âge de la femme est renseigné sur les 18.

Nous pouvons souligner qu'aucune de ces femmes n'a plus de 37 ans.

5-3.2.3. Nombre de médicaments par père

Le nombre moyen de principes actifs par question est de $2,5 \pm 1,6$ principes actifs par père [1-5].

5-3.2.4. Consommation paternelle de médicaments

Les pères des enfants avec une malformation ont été exposés à :

- 8 principes actifs de la classe ATC des « Antinéoplasiques et immunomodulateurs » : l'adalimumab, l'acide mycophénolique, la bléomycine, la ciclosporine, la dacarbazine, la doxorubicine, l'interféron alpha et la vinblastine
- 5 principes actifs de la classe ATC du « Système nerveux » : l'acide valproïque, la chlorpromazine, le dextropropoxyphène, le paracétamol et le prazépam
- 2 principes actifs de la classe ATC « Voies digestives et métabolisme » : le lansoprazole et le pantoprazole
- 1 principe actif de la classe ATC des « Anti-infectieux généraux à usage systémique » : la ribavirine
- 1 principe actif de la classe ATC des « Médicaments dermatologiques » : le finastéride
- 1 principe actif de la classe ATC des « Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues » : la prednisolone
- 1 principe actif de la classe ATC du « Muscle et squelette » : le kétoprofène

Le seul principe actif auquel deux pères ont été exposés est l'adalimumab. Seul un père a été exposé à chaque autre principe actif.

5-3.2.5. Détails des malformations

Au total, 8 malformations ont été rapportées (4%).

Parmi les 4 malformations ayant conduit à une IMG, il y a :

- 2 trisomies 21 : le 1^{er} père a été exposé à la doxorubicine, la bléomycine, la vinblastine et la dacarbazine et le 2^e à l'adalimumab.
- 1 spina bifida : le père a été exposé à l'acide valproïque.
- 1 malformation non précisée : le père a été exposé à la chlorpromazine et au prazépam. Il était lui-même porteur d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.

D'autre part, nous avons 4 nouveau-nés avec une malformation:

- 1 nouveau-né avec un chondrome prétragien dont le père a été exposé au finastéride. Au cours de la grossesse, la mère a reçu de la fexofénadine lors des deux premiers trimestres et du paracétamol lors du troisième trimestre.
- 1 nouveau-né avec une dysplasie et une subluxation de la hanche gauche (type 2B de Graf) dont le père a été exposé à l'adalimumab, au lansoprazole, au kétoprofène (Bi-Profénid®) et à l'association dextropropoxyphène / paracétamol.
- 1 nouveau-né avec une polykystose rénale autosomique dominante en anténatal dont le père a été exposé à la ciclosporine, l'acide mycophénolique, la prednisolone (Solupred®) et au pantoprazole.
- 1 nouveau-né de 1150g avec une communication inter-auriculaire et une tumeur fœtale de 840g. L'examen anatomopathologique de ce fœtus eutrophique met en évidence un tératome pluritissulaire immature qui s'implante dans les régions buccale et oropharyngée, avec destruction du palais et de l'hémi-mandibule droite. La tumeur s'étend à la région cervicale supérieure où elle infiltre le thymus et les parties molles préaryngées. Le père a été exposé à la ribavirine et à l'interféron alpha.

5-3.3. Description des pathologies

Nous avons également retrouvé 15 pathologies parmi les 177 enfants dans la base de données TERAPPEL, soit un taux de 8,5%.

5-3.3.1. Nombre de pathologies

Parmi les nouveau-nés, nous avons trouvé :

- 8 nouveau-nés prématurés
- 2 nouveau-nés avec une tumeur ou une hémopathie maligne
- 2 nouveau-nés avec une infection à streptocoques
- 1 nouveau-né avec un poids faible à la naissance par rapport au terme (1940g)
- 2 cas de détresse respiratoire nécessitant de l'oxygène chez des jumeaux

* Les nouveau-nés avec une infection, hypotrophes ou présentant une détresse respiratoire sont décrits dans le paragraphe 4.

5-3.3.2. Nouveau-nés prématurés

Nous avons 8 nouveau-nés prématurés sur 157 nouveau-nés pour lesquels le terme est renseigné (soit 5,1%).

Parmi eux, nous retrouvons :

- 6 prématurés moyens :
 - 1 enfant né à 33 SA, dont le père a été exposé au peginterféron alfa-2a et à la ribavirine
 - 1 enfant né à 35 SA, dont le père a été exposé à l'étanercept
 - 2 enfants et deux jumeaux nés à 36 SA (les autres jumeaux sont nés à 38SA). Le 1^{er} père a été exposé à la ribavirine, le second au méthotrexate et à la nimésulide et le père des jumeaux au dasatinib et à l'imatinib
- 2 grands prématurés :
 - 1 enfant né à 29 SA, dont le père a été exposé à la ribavirine et à l'interféron alpha
 - 1 enfant né à 30 SA, dont le père a été exposé au témozolomide
- 0 prématuré extrême

5-3.3.3. Nouveau-nés avec une tumeur ou une hémopathie maligne

Deux nouveau-nés ont eu une tumeur ou une hémopathie maligne :

- 1 enfant dont le père a été exposé à la mitoxantrone (Novantrone®) est décédé d'un rhabdomyosarcome à l'âge de 7 ans.

- 1 nouveau-né de 1150g avec une communication inter-auriculaire et une tumeur fœtale de 840g (l'examen anatomopathologique de ce fœtus eutrophique met en évidence un tératome pluritissulaire immature qui s'implante dans les régions buccale et oropharyngée, avec destruction du palais et de l'hémi-mandibule droite ; la tumeur s'étend à la région cervicale supérieure où elle infiltre le thymus et les parties molles pré-laryngées) : le père a été exposé à la ribavirine et à l'interféron alpha.

5-3.4. Description des issues de grossesse défavorables

Parmi les 198 grossesses, 10 IVG (5,1%), 6 IMG (3,0%), 6 FCS (3,0%) et 1 MIU (0,5%) ont été rapportées.

5-3.4.1. Interruptions Volontaires de Grossesse et médicaments

Les hommes dont la partenaire a eu une Interruption Volontaire de Grossesse ont été exposés à 7 principes actifs différents.

Tableau 10 : Nombre de questions prospectives par principe actif parmi les IVG

Principe actif	nombre de questions
ribavirine	4
interférons	3
méthotrexate	2
acide mycophénolique	1
imatinib	1
mercaptopurine	1
tacrolimus	1

Les médicaments les plus représentés dans les questions lorsque la mère a fait une IVG sont la ribavirine (4 questions sur 10 IVG), les interférons (3 questions sur 10 IVG) et le méthotrexate (2 questions sur 10 IVG).

Un de ces 10 pères a été exposé à de la cocaïne et du cannabis et un autre à de la radiothérapie et une exposition « inconnue ».

5-3.4.2. Interruptions Médicales de Grossesse et médicaments

Les hommes dont la partenaire a eu une Interruption Médicale de Grossesse ont été exposés à 10 principes actifs différents.

Tableau 11 : Nombre de questions prospectives par principe actif parmi les IMG

Principe actif	nombre de questions
acide valproïque	1
adalimumab	1
bléomycine	1
chlorpromazine	1
dacarbazine	1
doxorubicine	1
finastéride	1
prazépan	1
ribavirine	1
vinblastine	1

Aucun médicament n'est présent dans plusieurs questions lorsque la mère a fait une IMG.

Parmi les 6 questions avec IMG :

- 4 IMG sont dues à une malformation
- 1 IMG a été motivée par des raisons psychologiques
- 1 IMG est due à des raisons inconnues

5-3.4.3. Fausses couches et médicaments

Les hommes dont la partenaire a fait une fausse couche ont été exposés à 7 principes actifs différents.

Tableau 12 : Nombre de questions prospectives par principe actif parmi les fausses couches

Principe actif	nombre de questions
méthotrexate	2
acétazolamide	1
acétylleucine	1
bétahistine	1
exémestane	1
hydroxycarbamide	1
vandétanib	1

Le seul médicament présent dans plusieurs questions lorsque la mère a fait une fausse couche est le méthotrexate (2 questions sur 6 FCS).

5-3.4.4. Morts In Utéro et médicaments

Il n'y a qu'un cas d'exposition paternelle pour lequel l'issue de grossesse est une mort in utéro dans la base de données TERAPPEL.

Ce cas est décrit dans le chapitre 4-4.4.

V Discussion

L'objectif de notre étude était de décrire les issues de grossesse lors d'exposition paternelle médicamenteuse enregistrées dans la base de données TERAPPEL.

Les médicaments ayant fait l'objet du plus grand nombre de questions sont des médicaments de la classe des « antinéoplasiques et immunomodulateurs » : le méthotrexate, les interférons, l'azathioprine et l'étanercept ainsi que d'autres médicaments anti-infectieux ou dermatologiques : la ribavirine et l'isotrétinoïne.

Sur les 198 grossesses répertoriées et prospectives, les taux d'IVG, FCS et MIU ne semblent pas supérieurs à ceux de la population générale (110-114). Le taux d'IMG apparaît légèrement plus élevé (115).

o Limites

Notre étude a plusieurs limites. Tout d'abord, l'effectif est trop faible pour permettre de conclure quant à une augmentation du risque d'événements rares comme les malformations et les cancers par exemple. Ensuite, certaines données disponibles dans TERAPPEL peuvent être incomplètes, par exemple l'âge des parents, la nature de certaines expositions, etc.

o Evolution du nombre de questions dans le temps

Notre étude montre que l'intérêt porté aux expositions paternelles médicamenteuses augmente avec le temps (moins de 5 questions par an jusqu'en 2000, puis entre 11 et 30 de 2000 à 2011). Nous pouvons également nous en apercevoir avec l'augmentation du nombre de publications scientifiques sur ce thème. Par exemple, sur Pubmed, en recherchant « paternal exposure AND drug », nous obtenons 134 références entre 1984 et 1999 et 344 depuis 2000. L'augmentation des cas d'infertilité ou d'anomalie des spermatozoïdes en population générale (116-117) a certainement contribué à ce phénomène. D'ailleurs, les firmes doivent dorénavant fournir des données sur les effets des médicaments sur la reproduction masculine et la descendance. La baisse du nombre de questions en 2012 et 2013 ne peut être interprétée. En effet, il faut tenir compte du temps nécessaire après une question pour obtenir les informations sur l'issue de la grossesse, pour les saisir dans TERAPPEL et pour synchroniser la base de données au niveau national.

Même si l'intérêt et le nombre de publications concernant ce sujet augmentent, les données actuellement disponibles restent insuffisantes pour répondre au nombre croissant des questions des professionnels de santé ou particuliers.

○ *Médicaments les plus impliqués*

Les questions d'exposition paternelle dans notre étude concernent en majorité des patients exposés à un seul médicament potentiellement à risque et suscitant l'appel, comme dans l'étude d'Eric Schirm et Lars Pedersen « Drug use among fathers around time of conception: two register based surveys from Denmark and The Netherlands » (3). Par contre, la répartition des classes ATC est différente. La première classe qui revient dans les questions de notre étude est celle des antinéoplasiques et immunomodulateurs (174 questions sur les 242 concernent au moins 1 médicament de cette classe soit 71,9%). Dans l'étude de Candace Y.W. Lee et al. « A pilot study of paternal drug exposure: The Motherisk experience » (9), les médicaments sur lesquels portent la majorité des questions sont le méthotrexate, le finastéride, la prednisone et l'azathioprine. Nous retrouvons donc comme dans notre étude le méthotrexate et l'azathioprine, deux antinéoplasiques et immunomodulateurs. Dans notre étude nous comptons respectivement 6 et 5 questions concernant une exposition paternelle au finastéride et à la prednisone. Dans notre palmarès des médicaments, figurent également la ribavirine, les interférons, l'isotrétinoïne et l'éтанercept. Dans l'étude de Candace Y.W. Lee et al., nous avons respectivement 7 et 5 questions à propos de l'isotrétinoïne (2,3%) et des interférons (1,7%), très représentés dans notre étude, mais la ribavirine et l'éтанercept n'apparaissent pas parmi les médicaments les plus impliqués.

La classe ATC la plus représentée parmi les questions prospectives, comme parmi la totalité des questions, est très nettement celle des antinéoplasiques et immunomodulateurs avec en tête le méthotrexate, les interférons, l'azathioprine et l'éтанercept. La plupart des médicaments utilisés dans le traitement du cancer causent des dommages de l'ADN, induisant une infertilité temporaire ou permanente et altérant le génome des spermatozoïdes (17-18) et des expérimentations animales ont montré qu'une exposition de mâles à la chimiothérapie pouvait induire des effets indésirables sur la descendance (19). Ceci explique probablement la fréquence des questions concernant ces médicaments et notamment le méthotrexate et l'azathioprine qui ont des effets sur la synthèse d'ADN. Pour les interférons, des études in vitro et in vivo réalisées ne mettent pas en évidence d'effet génotoxique ou mutagène (39-41) mais l'administration postnatale d'interféron gamma recombinant murin à des souris mâles retarde la maturation sexuelle, réduit l'épididyme, le poids des testicules, le nombre et la

concentration des spermatozoïdes et augmente les anomalies des spermatozoïdes (42). L'étanercept n'est pas mutagène (61). Une étude de cohorte norvégienne portant sur plus de 150 000 grossesses a étudié le risque de malformation congénitale en cas d'exposition à des médicaments anti-rhumatismaux, 1 198 pères ont eu une prescription de ces médicaments dans les 3 mois précédant la conception (anti-inflammatoires non stéroïdiens, prednisolone, sulfasalazine, azathioprine, hydroxychloroquine, étanercept, méthotrexate, léflunomide, adalimumab) (36). Cette étude n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du taux de malformations (OR = 1.19 ; IC 95% = 0.93-1.51), ni du taux de malformations majeures (OR = 1.26 ; IC 95% = 0.93-1.71) chez les enfants des pères exposés à ces médicaments et elle n'a pas révélé de malformation majeure avec l'étanercept. Néanmoins, ce médicament semble susciter des questions des professionnels de santé lors d'utilisation chez les futurs pères.

Dans le palmarès des médicaments donnant lieu à des questions, nous trouvons également des médicaments non anticancéreux comme la ribavirine ou l'isotrétinoïne.

Une activité génotoxique et cytotoxique de la ribavirine a été observée lors du test du micronoyau chez la souris et le rat (84-85). De plus, une étude réalisée chez un homme avant et après traitement par ribavirine et interféron pegylé (43) montre des altérations quantitatives mais aussi qualitatives (augmentation de l'index de fragmentation de l'ADN) de la spermatogenèse qui persistent 8 mois après la fin du traitement, ce qui peut inciter les professionnels de santé à se poser des questions sur ces médicaments. Un registre de grossesses avec exposition maternelle ou paternelle à la ribavirine a été créé par les laboratoires commercialisant la ribavirine. A 5 ans, 69 naissances après exposition paternelle ont été recensées parmi lesquelles nous trouvons 3 nouveau-nés avec une malformation (87). A l'heure actuelle, le suivi prospectif d'environ 300 grossesses, issues de pères exposés à la ribavirine n'a pas mis en évidence de risque plus élevé de malformation comparé à la population générale, ni de profil malformatif particulier (83).

Enfin, l'isotrétinoïne n'a pas montré chez l'animal d'effets mutagènes in vitro ni d'effets carcinogènes in vivo (91) mais elle est très tératogène en cas d'exposition maternelle (92), ce qui peut inciter les professionnels de santé à poser des questions en cas d'exposition paternelle également.

○ *Issues de grossesse*

Entre 2002 et 2011, en France, nous avons entre 26 et 28 IVG pour 100 naissances vivantes (110). Dans notre étude, parmi l'ensemble des questions prospectives pour exposition paternelle avec issue de grossesse renseignée, nous n'avons que 10 IVG pour 175 naissances vivantes (soit 4,7 IVG pour 100 naissances vivantes). Cette proportion d'IVG inférieure à celle rencontrée dans la population générale peut s'expliquer par le fait que lorsqu'une IVG est souhaitée par un couple et est indépendante d'une exposition aux médicaments, l'exposition paternelle ne suscite pas de question.

Une étude française sur la base de données EFEMERIS révèle un taux d'IMG de 0,3% (115). Dans notre étude, parmi les 198 questions prospectives, nous avons recensé 6 IMG (soit 3,0%) ce qui est légèrement plus élevé que dans la population générale. Cependant, nous avons compté comme question prospective toute question ayant été posée avant la date de l'IMG pour garder une homogénéité avec les autres issues. Si la question a eu lieu suite à la détection d'une malformation mais avant l'IMG, elle a donc été considérée comme prospective ce qui constitue un biais. La moitié des questions ayant conduit à une IMG ont été posées dans le mois précédant l'IMG.

Le taux de fausses couches en population générale est d'environ 15% (111-112). Dans notre étude nous avons 6 fausses couches pour 198 questions prospectives (soit 3,0%). Cette faible proportion peut être due au fait que les fausses couches arrivent de façon précoce dans la grossesse, avant que les parents et les professionnels de santé n'aient eu le temps de s'inquiéter d'une exposition paternelle et également au fait que les bilans avec recherche étiologique ont lieu essentiellement en cas de fausses couches à répétition.

Le taux de morts in utero en population générale est légèrement inférieur à 1% (113-114). Dans notre étude nous avons 1 MIU pour 198 questions prospectives (soit 0,5%) ce qui est équivalent à la population générale.

Les caractéristiques des enfants de notre étude sont similaires à la population générale.

Nous observons un taux de prématurés (5,1%) qui est comparable voire inférieur à celui de la population générale (7% environ) (118).

La taille et le poids moyens des nouveau-nés dans notre étude sont également comparables à ceux de la population générale (49,8 cm versus 49,2 cm ; 3318 g versus 3254 g) (118).

En France, en population générale, le taux de malformations congénitales est compris entre 2,4 et 3% (119-120). Dans notre étude, d'après les données prospectives, nous avons répertorié 8 malformations (soit 4%), ce qui est légèrement supérieur aux données nationales. Au total (questions prospectives et rétrospectives), 18 malformations ont été retrouvées. Les médicaments le plus souvent impliqués sont les antinéoplasiques et immunomodulateurs (11 cas). Les 2 médicaments les plus consommés dans les questions dont l'issue était une malformation sont l'adalimumab et l'acide mycophénolique (3 chacun). L'adalimumab n'est ni mutagène, ni clastogène (61). Une étude de cohorte norvégienne portant sur plus de 150 000 grossesses a étudié le risque de malformation congénitale en cas d'exposition à des médicaments anti-rhumatismaux, 1 198 pères ont eu une prescription de ces médicaments dans les 3 mois précédant la conception (anti-inflammatoires non stéroïdiens, prednisolone, sulfasalazine, azathioprine, hydroxychloroquine, étanercept, méthotrexate, léflunomide, adalimumab) (36). Cette étude n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du taux de malformations (OR = 1.19 ; IC 95% = 0.93-1.51), ni du taux de malformations majeures (OR = 1.26 ; IC 95% = 0.93-1.71) chez les enfants des pères exposés à ces médicaments et elle n'a pas révélé de malformation majeure avec l'adalimumab. Néanmoins les données sont insuffisantes pour conclure. Le mycophénolate mofétil a un effet mutagène (78). Parmi les 205 grossesses issues de receveurs de greffe de sexe masculin exposés à de l'acide mycophénolique recueillies dans le « National Transplantation Pregnancy Registry », six malformations ont été rapportées parmi les naissances vivantes (soit 3,1%) (81). Aucun type particulier de malformation n'a été identifié.

VI Conclusion

Les professionnels de santé ainsi que les futurs parents se posent de plus en plus de questions sur les éventuelles conséquences défavorables d'une exposition paternelle sur le déroulement et l'issue de la grossesse. Or, les données sur le risque d'effets délétères d'une exposition médicamenteuse paternelle sur la grossesse de la partenaire restent très limitées.

Certains médicaments de la classe des « antinéoplasiques et immunomodulateurs », ainsi que la ribavirine et l'isotrétinoïne suscitent le plus de questions.

Notre étude ne retrouve pas de risque élevé d'issue de grossesse défavorable suite à une exposition paternelle. Seul le taux d'IMG apparaît légèrement plus élevé. Le taux de malformations est également sensiblement supérieur à celui de la population générale. Néanmoins, compte tenu de l'incidence faible de ces événements en population générale et du nombre limité de sujets inclus dans notre étude, nous ne pouvons conclure sur ces données.

Des données comparatives et ciblées sur des médicaments à risque potentiel dans une plus grande population sont nécessaires pour mieux évaluer l'association potentielle entre une exposition médicamenteuse paternelle et les malformations.

Bibliographie

1. Trasler JM, Hales BF, Robaire B. Paternal cyclophosphamide treatment of rats causes fetal loss and malformations without affecting male fertility. *Nature*. 11 juill 1985;316(6024):144-6.
2. Trasler JM, Hales BF, Robaire B. Chronic low dose cyclophosphamide treatment of adult male rats: effect on fertility, pregnancy outcome and progeny. *Biol Reprod*. 3 janv 1986;34(2):275-83.
3. Schirm E, Pedersen L, Tobi H, Nielsen GL, Sørensen HT, de Jong-van den Berg LTW. Drug use among fathers around time of conception: two register based surveys from Denmark and The Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. sept 2004;13(9):609-13.
4. Engeland A, Bramness JG, Daltveit AK, Rønning M, Skurtveit S, Furu K. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106 000 pregnancies in Norway 2004–2006. *Br J Clin Pharmacol*. 1 mai 2008;65(5):653-60.
5. Engeland A, Bjørge T, Daltveit AK, Skurtveit S, Vangen S, Vollset SE, et al. Effects of preconceptional paternal drug exposure on birth outcomes: cohort study of 340 000 pregnancies using Norwegian population-based databases. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;75(4):1134-41.
6. Crijns I, Bos J, Knol M, Straus S, de Jong-van den Berg L. Paternal drug use: before and during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. juill 2012;11(4):513-8.
7. Maria Hoeltzenbein CW-S. Paternal exposure to drugs—Is there an increased risk for congenital abnormalities?: Experience of the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment during Pregnancy. *Reprod Toxicol - REPROD TOXICOL*. 2008;26(1):64-64.
8. De Santis M, Cesari E, Cavaliere A, Ligato MS, Nobili E, Visconti D, et al. Paternal exposure and counselling: Experience of a Teratology Information Service. *Reprod Toxicol*. sept 2008;26(1):42-6.
9. Lee CYW, Jin C, Mata AM, Tanaka T, Einarson A, Koren G. A pilot study of paternal drug exposure: The Motherisk experience. *Reprod Toxicol*. juin 2010;29(3):353-60.
10. Bulletin de Pharmacovigilance de Basse Normandie n°4 [Internet]. 2007 [cité 22 juill 2014]. Disponible sur: http://www.centres-pharmacovigilance.net/caen/PV_Caen_N_4.pdf
11. Lutwak-Mann C. Observations on Progeny of Thalidomide-treated Male Rabbits. *Br Med J*. 25 avr 1964;1(5390):1090-1.
12. Hales BF, Smith S, Robaire B. Cyclophosphamide in the seminal fluid of treated males: Transmission to females by mating and effect on pregnancy outcome. *Toxicol Appl Pharmacol*. juill 1986;84(3):423-30.
13. Pichini S, Zuccaro PP, Pacifici R. Drugs in Semen. *Clin Pharmacokinet*. 1 mai 1994;26(5):356-73.
14. Klemmt L, Scialli AR. The transport of chemicals in semen. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. avr 2005;74(2):119-31.
15. Wyrobek AJ, Gordon LA, Burkhart JG, Francis MW, Kapp RW, Letz G, et al. An evaluation of human sperm as indicators of chemically induced alterations of spermatogenic function. A

- report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat Res.* mai 1983;115(1):73-148.
16. Trasler JM, Doerksen T. Teratogen update: paternal exposures-reproductive risks. *Teratology.* sept 1999;60(3):161-72.
 17. Martin RH, Rademaker AW, Leonard NJ. Analysis of chromosomal abnormalities in human sperm after chemotherapy by karyotyping and fluorescence in situ hybridization (FISH). *Cancer Genet Cytogenet.* mars 1995;80(1):29-32.
 18. Genescà A, Benet J, Caballín MR, Miró R, Germà JR, Egozcue J. Significance of structural chromosome aberrations in human sperm: analysis of induced aberrations. *Hum Genet.* oct 1990;85(5):495-9.
 19. Witt KL, Bishop JB. Mutagenicity of anticancer drugs in mammalian germ cells. *Mutat Res Mol Mech Mutagen.* 17 août 1996;355(1-2):209-34.
 20. Robbins WA, Meistrich ML, Moore D, Hagemester FB, Weier HU, Cassel MJ, et al. Chemotherapy induces transient sex chromosomal and autosomal aneuploidy in human sperm. *Nat Genet.* mai 1997;16(1):74-8.
 21. Khallouk A, Tazi M, EL Fassi M, Farib M. L'infertilité masculine : physiopathologie, bilan et prise en charge.pdf. *Espérance Médicale.* juill 2010;17(170):421-9.
 22. Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC, Connelly RR, Myers MH, Lynch CF, et al. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet.* janv 1998;62(1):45-52.
 23. Byrne J. Long-term genetic and reproductive effects of ionizing radiation and chemotherapeutic agents on cancer patients and their offspring. *Teratology.* 1 avr 1999;59(4):210-5.
 24. Green DM, Whitton JA, Stovall M, Mertens AC, Donaldson SS, Ruymann FB, et al. Pregnancy Outcome of Partners of Male Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 15 févr 2003;21(4):716-21.
 25. Winther JF, Boice Jr. JD, Mulvihill JJ, Stovall M, Frederiksen K, Tawn EJ, et al. Chromosomal Abnormalities among Offspring of Childhood-Cancer Survivors in Denmark: A Population-Based Study. *Am J Hum Genet.* juin 2004;74(6):1282-5.
 26. Etat des connaissances sur les grossesses après cancer [Internet]. [cité 31 août 2014]. Disponible sur: http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=470
 27. Agent Detail - PATERNAL EXPOSURES [Internet]. [cité 14 sept 2014]. Disponible sur: unmht://unmht/file.5/F:/article%20expo%20paternelle/reprotox/Member%20Access.mht/
 28. Schorderet M. *Pharmacologie : Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques* 3e édition. Édition : 3e éd. ent. rev. corr. et augm. Paris; Genève: Editions Frison-Roche; 1998. 1032 p.
 29. Les antimétabolites [Internet]. [cité 4 oct 2014]. Disponible sur: http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct03.php
 30. eVIDAL [Internet]. [cité 30 août 2014]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr/home.html>

31. Voorhees JJ, Janzen MK, Harrell E, Chakrabarti SG. Cytogenetic evaluation of methotrexate-treated psoriatic patients. *Arch Dermatol.* 1 sept 1969;100(3):269-74.
32. Jensen MK, Nyfors A. Cytogenetic effect of methotrexate on human cells in vivo: Comparison between results obtained by chromosome studies on bone-marrow cells and blood lymphocytes and by the micronucleus test. *Mutat Res Mutagen Relat Subj.* oct 1979;64(5):339-43.
33. Mondello C, Giorgi R, Nuzzo F. Chromosomal effects of methotrexate on cultured human lymphocytes. *Mutat Res Lett.* févr 1984;139(2):67-70.
34. Padmanabhan S, Tripathi DN, Vikram A, Ramarao P, Jena GB. Cytotoxic and genotoxic effects of methotrexate in germ cells of male Swiss mice. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen.* août 2008;655(1-2):59-67.
35. Beghin D, Cournot M-P, Vauzelle C, Elefant E. Paternal Exposure to Methotrexate and Pregnancy Outcomes. *J Rheumatol.* 1 avr 2011;38(4):628-32.
36. Viktil KK, Engeland A, Furu K. Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy: a cohort study among 150,000 pregnant women and expectant fathers. *Scand J Rheumatol.* mai 2012;41(3):196-201.
37. Gromnica-Ihle E, Krüger K. Use of methotrexate in young patients with respect to the reproductive system. *Clin Exp Rheumatol.* oct 2010;28(5 Suppl 61):S80-4.
38. Hyoun SC, Običan SG, Scialli AR. Teratogen update: methotrexate. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* avr 2012;94(4):187-207.
39. Voronova OL, Rogozina OP, Martyushev AV, Sergeeva SA, Epstein OI, Dygai AM, et al. Cytogenetic effects of antibodies to gamma-interferon in ultralow doses. *Bull Exp Biol Med.* janv 2003;135 Suppl 7:65-6.
40. Kim J-Y, Lee Y-M, Koh WS, Kim C-Y, Choi IY, Kwon SC, et al. Genotoxicity assessment of HM10620 containing recombinant human interferon-alpha. *Drug Chem Toxicol.* 2007;30(1):83-95.
41. Meng J, Yan Z, Wu Y, Gao M, Li W, Gao F, et al. Preclinical safety evaluation of IFNalpha2a-NGR. *Regul Toxicol Pharmacol RTP.* avr 2008;50(3):294-302.
42. Bussiere JL, Hardy LM, Hoberman AM, Foss JA, Christian MS. Reproductive effects of chronic administration of murine interferon-gamma. *Reprod Toxicol Elmsford N.* oct 1996;10(5):379-91.
43. Pecou S, Moinard N, Walschaerts M, Pasquier C, Daudin M, Bujan L. Ribavirin and pegylated interferon treatment for hepatitis C was associated not only with semen alterations but also with sperm deoxyribonucleic acid fragmentation in humans. *Fertil Steril.* mars 2009;91(3):933.e17-933.e22.
44. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Parenthood and immunomodulation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* avr 2010;257(4):580-3.
45. Lu E, Zhu F, Zhao Y, van der Kop M, Synnes A, Dahlgren L, et al. Birth outcomes in newborns fathered by men with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *CNS Drugs.* mai 2014;28(5):475-82.

46. Pecori C, Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Pastò L, et al. Paternal therapy with disease modifying drugs in multiple sclerosis and pregnancy outcomes: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol.* 2014;14:114.
47. Hegenbarth K, Maurer U, Kroisel PM, Fickert P, Trauner M, Stauber RE. No evidence for mutagenic effects of ribavirin: report of two normal pregnancies. *Am J Gastroenterol.* juill 2001;96(7):2286-7.
48. Bianca S, Ettore G. Male periconceptional ribavirin-interferon alpha-2B exposure with no adverse fetal effects. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 1 janv 2003;67(1):77-8.
49. De Santis M, Carducci B, Cavaliere A, De Santis L, Lucchese A, Straface G, et al. Case report Paternal exposure to ribavirin: pregnancy and neonatal outcome. *Antivir Ther.* 2003;8:73-5.
50. Taguchi N, Ito S. Paternal use of ribavirin-interferon alpha 2B combination therapy before conception. *Can Fam Physician.* 10 déc 2005;51(12):1623-5.
51. Treton X, Bouhnik Y. Place des thiopurines dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). *Hépatogastro Oncol Dig.* 1 nov 2010;17(6):533-9.
52. Azathioprine - exposition paternelle [Internet]. [cité 2 sept 2014]. Disponible sur: http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id_groupe=19
53. Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, Baiocco PJ, Gleim GW. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* mars 2000;95(3):684-8.
54. Nørgård B, Pedersen L, Jacobsen J, Rasmussen SN, Sørensen HT. The risk of congenital abnormalities in children fathered by men treated with azathioprine or mercaptopurine before conception. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 mars 2004;19(6):679-85.
55. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology.* janv 2003;124(1):9-17.
56. Teruel C, López-San Román A, Bermejo F, Taxonera C, Pérez-Calle JL, Gisbert JP, et al. Outcomes of pregnancies fathered by inflammatory bowel disease patients exposed to thiopurines. *Am J Gastroenterol.* sept 2010;105(9):2003-8.
57. Hoeltzenbein M, Weber-Schoendorfer C, Borisch C, Allignol A, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after paternal exposure to azathioprine/6-mercaptopurine. *Reprod Toxicol Elmsford N.* nov 2012;34(3):364-9.
58. Allain P. *Les Médicaments.* Bouchemaine (France): CdM Editions; 2000.
59. Office of Research and Development N. *Research Express@NCKU - Articles Digest (Volume 4 Issue 10)* [Internet]. Office of Research and Development, NCKU. 2008 [cité 4 oct 2014]. Disponible sur: <http://research.ncku.edu.tw/re/articles/e/20080620/4.html>
60. REMICADE™ INFLIXIMAB [Internet]. [cité 12 oct 2014]. Disponible sur: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1998/inflcen082498lb.pdf
61. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk.* Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 1728 p.

62. Said TM, Agarwal A, Falcone T, Sharma RK, Bedaiwy MA, Li L. Infliximab may reverse the toxic effects induced by tumor necrosis factor alpha in human spermatozoa: an in vitro model. *Fertil Steril.* juin 2005;83(6):1665-73.
63. Infliximab - exposition paternelle [Internet]. [cité 13 sept 2014]. Disponible sur: http://www.lecrat.org/articleSearch.php?id_groupe=19
64. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, Förger F, Senn A, Østensen M. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* oct 2010;69(10):1842-4.
65. Ramonda R, Foresta C, Ortolan A, Bertoldo A, Oliviero F, Lorenzin M, et al. Influence of tumor necrosis factor α inhibitors on testicular function and semen in spondyloarthritis patients. *Fertil Steril.* févr 2014;101(2):359-65.
66. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1 avr 2005;11(4):395-9.
67. Paschou S, Voulgari PV, Vrabie IG, Saougou IG, Drosos AA. Fertility and Reproduction in Male Patients with Ankylosing Spondylitis Treated with Infliximab. *J Rheumatol.* 2 janv 2009;36(2):351-4.
68. Lamboglia F, D'Inca R, Oliva L, Bertomoro P, Sturniolo GC. Patient with severe Crohn's disease became a father while on methotrexate and infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 1 mai 2009;15(5):648-9.
69. Ansari N-X von der W et M. Hémato-oncologie pédiatrique : de la biologie cellulaire aux traitements ciblés et individualisés. *Pédiatrie.* 22 févr 2012;Volume 329(7):403-8.
70. Iqbal J, Ali Z, Khan A-U-N, Aziz Z. Pregnancy outcomes in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate: short report from a developing country. *Leuk Lymphoma.* sept 2014;55(9):2109-13.
71. Zhou L, You J-H, Wu W, Li J-M, Shen Z-X, Wang A-H. Pregnancies in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitor. *Leuk Res.* oct 2013;37(10):1216-21.
72. Jiang Q, Jiang B, Chen S, Jiang H, Qin Y, Lai Y, et al. [Pregnancy outcome among patients with chronic myelogenous leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi Zhonghua Xueyexue Zazhi.* janv 2012;33(1):6-9.
73. Ramasamy K, Hayden J, Lim Z, Mufti GJ, Ho AYL. Successful pregnancies involving men with chronic myeloid leukaemia on imatinib therapy. *Br J Haematol.* 1 mai 2007;137(4):374-5.
74. Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, Faderl S, Beran M, Rios MB, et al. Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mars 2006;24(7):1204-8.
75. Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: Specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol.* avr 2003;40:21-5.
76. Fulton B, Markham A. Mycophenolate mofetil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. *Drugs.* févr 1996;51(2):278-98.

77. Legendre C, Thervet E. La pharmacologie des immunosuppresseurs actuels. *Médecine Thérapeutique*. 3 mars 1999;5(2):101-7.
78. Oliveira VD, Zankl H, Rath T. Mutagenic and cytotoxic effects of immunosuppressive drugs on human lymphocyte cultures. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. déc 2004;2(2):273-9.
79. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A*. mars 2012;158A(3):588-96.
80. Merlob P, Stahl B, Klinger G. Tetrada of the possible mycophenolate mofetil embryopathy: A review. *Reprod Toxicol*. juill 2009;28(1):105-8.
81. Jones A, Clary MJ, McDermott E, Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, et al. Outcomes of pregnancies fathered by solid-organ transplant recipients exposed to mycophenolic acid products. *Prog Transplant Aliso Viejo Calif*. juin 2013;23(2):153-7.
82. Jeulin H, Kedzierewicz F, Grancher N, Venard V. Quel avenir pour la ribavirine en dehors de l'hépatite C ? *Virologie*. 1 mars 2009;13(2):83-92.
83. Résumé des caractéristiques du produit, ribavirine REBETOL [Internet]. [cité 13 sept 2014]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf
84. Noshay MM, Hussien NA, El-Ghor AA. Evaluation of the role of the antioxidant silymarin in modulating the in vivo genotoxicity of the antiviral drug ribavirin in mice. *Mutat Res*. 15 avr 2013;752(1-2):14-20.
85. Narayana K, D'Souza UJA, Seetharama Rao KP. The genotoxic and cytotoxic effects of ribavirin in rat bone marrow. *Mutat Res*. 26 nov 2002;521(1-2):179-85.
86. Wc M. Safety of combination interferon alfa-2b/ribavirin therapy in chronic hepatitis C-relapsed and treatment-naïve patients. *Semin Liver Dis*. déc 1998;19 Suppl 1:67-75.
87. Roberts SS, Miller RK, Jones JK, Lindsay KL, Greene MF, Maddrey WC, et al. The Ribavirin Pregnancy Registry: Findings after 5 years of enrollment, 2003-2009. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. juill 2010;88(7):551-9.
88. Ferm VH, Willhite C, Kilham L. Teratogenic effects of ribavirin on hamster and rat embryos. *Teratology*. 1 févr 1978;17(1):93-101.
89. Hofer H, Donnerer J, Sator K, Staufer K, Scherzer T-M, Dejaco C, et al. Seminal fluid ribavirin level and functional semen parameters in patients with chronic hepatitis C on antiviral combination therapy. *J Hepatol*. juin 2010;52(6):812-6.
90. Hoting VE, Schütte B, Schirren C. [Isotretinoin treatment of acne conglobata. Andrologic follow-up]. *Fortschr Med*. 20 août 1992;110(23):427-30.
91. MONOGRAPHIE ACCUTANE™ ROCHE® (isotrétinoïne) [Internet]. 2006 [cité 11 oct 2014]. Disponible sur: http://www.rochecanada.com/gear/glossary/servlet/staticfilesServlet?type=data&communityId=re753002&id=static/attachedfile/re7300002/re77300002/AttachedFileImported_1158147424418.pdf

92. Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* avr 1992;26(4):599-606.
93. Finastéride (Propecia et génériques) dans le traitement de la calvitie chez l'homme jeune (alopécie androgénétique) : surveillance des effets secondaires - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 oct 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Finasteride-Propecia-et-generiques-dans-le-traitement-de-la-calvitie-chez-l-homme-jeune-alopécie-androgenetique-surveillance-des-effets-secondaires-Point-d-information>
94. Bernard F-X, Barrault C, Deguercy A, De Wever B, Rosdy M. Expression of type 1 5 α -reductase and metabolism of testosterone in reconstructed human epidermis (SkinEthic®): a new model for screening skin-targeted androgen modulators. *Int J Cosmet Sci.* 1 déc 2000;22(6):397-407.
95. Tu HYV, Zini A. Finasteride-induced secondary infertility associated with sperm DNA damage. *Fertil Steril.* mai 2011;95(6):2125.e13-2125.e14.
96. PRODUCT INFORMATION - PROPECIA (finasteride) [Internet]. [cité 14 sept 2014]. Disponible sur: <http://secure.healthlinks.net.au/content/msd/pi.cfm?product=mkpprope>
97. Agent Detail - FINASTERIDE [Internet]. [cité 14 sept 2014]. Disponible sur: unmht://unmht/file.5/F:/article%20expo%20paternelle/reprotox/finasteride.mht/
98. Microsoft Word - DIHYDROTESTOSTERONE.docx - DIHYDROTESTOSTERONE.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/DIHYDROTESTOSTERONE.pdf>
99. Bowman CJ, Barlow NJ, Turner KJ, Wallace DG, Foster PMD. Effects of in Utero Exposure to Finasteride on Androgen-Dependent Reproductive Development in the Male Rat. *Toxicol Sci.* 8 janv 2003;74(2):393-406.
100. KURZROCK EA, JEGATHEESAN P, CUNHA GR, BASKIN LS. URETHRAL DEVELOPMENT IN THE FETAL RABBIT AND INDUCTION OF HYPOSPADIAS: A MODEL FOR HUMAN DEVELOPMENT. *J Urol.* nov 2000;164(5):1786-92.
101. Prahalada S, Tarantal AF, Harris GS, Ellsworth KP, Clarke AP, Skiles GL, et al. Effects of finasteride, a type 2 5- α reductase inhibitor, on fetal development in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Teratology.* févr 1997;55(2):119-31.
102. Laborde E, Brannigan RE. Effect of 1-mg Dose of Finasteride on Spermatogenesis and Pregnancy. *J Androl.* 4 mars 2010;31(2):e1-2.
103. Wood AJJ, Rittmaster RS. Finasteride. *N Engl J Med.* 13 janv 1994;330(2):120-5.
104. Agent Detail - PREDNISONE [Internet]. [cité 14 sept 2014]. Disponible sur: unmht://unmht/file.5/F:/article%20expo%20paternelle/reprotox/prednisone.mht/
105. Tallent MB, Simmons RL, Najarian JS. Birth defects in child of male recipient of kidney transplant. *JAMA.* 16 mars 1970;211(11):1854-5.
106. Wagoner LE, Taylor DO, Price GD, Hagan ME, Holland C, Olsen SL, et al. Paternity by cardiac transplant recipients. *Transplantation.* 15 mai 1994;57(9):1337-40.

107. Prednisone/Prednisolone and Pregnancy [Internet]. [cité 14 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.pregnancystudies.org/?s=prednisone>
108. WHOCC - Structure and principles [Internet]. [cité 7 nov 2014]. Disponible sur: http://www.whooc.no/atc/structure_and_principles/
109. OMS | Les naissances prématurées [Internet]. WHO. [cité 28 avr 2014]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/fr/>
110. [Ined] Avortements [Internet]. [cité 17 mai 2014]. Disponible sur: http://www.ined.fr/fr/france/avortements_contraception/avortements/
111. Le bilan d'une fausse couche spontanée précoce [Internet]. [cité 17 mai 2014]. Disponible sur: http://www.esculape.com/gynecologie/fc_spontanees.html
112. Fausse couche [Internet]. La Gynécologie. [cité 17 mai 2014]. Disponible sur: <http://www.lagynecologie.fr/pathologies-gynecologiques/fausse-couche.html>
113. Blondel B, Bréart G. Mortinatalité et mortalité néonatale. EMC - Pédiatrie. févr 2004;1(1):97-108.
114. Cotzias CS, Paterson-Brown S, Fisk NM. Prospective risk of unexplained stillbirth in singleton pregnancies at term: population based analysis. BMJ. 31 juill 1999;319(7205):287-8.
115. Lacroix I, Hurault C, Sarramon MF, Guitard C, Berrebi A, Grau M, et al. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. Eur J Clin Pharmacol. août 2009;65(8):839-46.
116. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. BMJ. 12 sept 1992;305(6854):609-13.
117. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. Environ Health Perspect. oct 2000;108(10):961-6.
118. Blondel B, Kermarrec M. Enquête nationale périnatale. Paris Inst Natl Santé Rech Médicale [Internet]. 2011 [cité 31 mai 2014]; Disponible sur: <http://presse-inserm.fr/wp-content/uploads/2013/02/rapportnaissensp2010.pdf>
119. Damase-Michel C, Lacroix I, Hurault-Delarue C, Beau A-B, Montastruc J-L, les partenaires d'EFEMERIS. [Drug in pregnancy: studies in the French database EFEMERIS]. Thérapie. févr 2014;69(1):91-100.
120. Registre régional des malformations congénitales [Internet]. [cité 28 nov 2014]. Disponible sur: http://www.perinat35.org/index.php?option=com_content&view=article&id=38&Itemid=43

Annexes

ANNEXE 1 : Liste complète des principes actifs par classe ATC

Antinéoplasiques et immunomodulateurs	nombre de questions
méthotrexate	49
interférons	31
azathioprine	20
étanercept	10
imatinib	9
cisplatine	8
étoposide	8
adalimumab	7
infiximab	7
acide mycophénolique	6
hydroxycarbamide	6
bléomycine	5
ciclosporine	4
doxorubicine	4
cyclophosphamide	3
fluorouracile	3
tacrolimus	3
thalidomide	3
cytarabine	2
dacarbazine	2
dasatinib	2
léflunomide	2
mercaptopurine	2
mitoxantrone	2
témozolomide	2
vinblastine	2
vincristine	2
aldesleukine	1
bcg bacilles calmette guérin	1
bévacizumab	1
carboplatine	1
chlorambucil	1
chlorméthine	1
daunorubicine	1
épirubicine	1
erlotinib	1
exémestane	1
fotémustine	1
glatiramère acétate	1
irinotécan	1

Antinéoplasiques et immunomodulateurs (suite)	nombre de questions
nilotinib	1
pémétrexed	1
rituximab	1
sirolimus	1
streptozocine	1
tériflunomide	1
vandétanib	1
vinorelbine	1

Anti-infectieux généraux à usage systémique	nombre de questions
ribavirine	35
lamivudine	7
adéfovir dipivoxil	3
stavudine	3
indinavir	2
abacavir	1
famciclovir	1
isoniazide	1
nelfinavir	1
rifampicine	1
ritonavir	1
saquinavir	1
vaccin hépatite b	1
zidovudine	1

Système nerveux	nombre de questions
buprénorphine	3
dextropropoxyphène	3
paracétamol	3
fluoxétine	2
tramadol	2
acétylleucine	1
acide valproïque	1
amantadine	1
ambénonium	1
amisulpride	1
bétahistine	1
chlorpromazine	1
clomipramine	1
cyamémazine	1
fluphénazine	1
hydroxyzine	1
lithium	1
paroxétine	1
prazépam	1

Système nerveux (suite)	nombre de questions
rispéridone	1
tiapride	1
zuclopenthixol	1

Médicaments dermatologiques	nombre de questions
isotrétinoïne	11
finastéride	6
acitrétine	2
étrétinate	2

Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	nombre de questions
prednisone	5
corticoïde	3
lévothyroxine sodique	2
méthylprednisolone	2
prednisolone	2
carbimazole	1

Voies digestives et métabolisme	nombre de questions
mésalazine	4
sulfasalazine	3
lansoprazole	2
budésonide	1
métoclopramide	1
ondansétron	1
pantoprazole	1
scopolamine	1

Divers	nombre de questions
131I-iodeiodohippurate	2
lévofolinate de calcium	2
dexrazoxane	1
fludésoxyglucose	1
folinate de calcium	1
ioversol	1
yttrium	1

Muscle et squelette	nombre de questions
diclofénac	2
colchicine	1
ketoprofène	1
méloxicam	1
nimésulide	1
tétrazépam	1
thiocolchicoside	1

Sang et organes hématopoïétiques	nombre de questions
acide folique	2
eltrombopag	1

Système cardiovasculaire	nombre de questions
colestyramine	1
hydrochlorothiazide	1
irbésartan	1
propranolol	1

Système génito-urinaire et hormones sexuelles	nombre de questions
alprostadi	1
diéthylstilbestrol	1

Organes sensoriels	nombre de questions
acétazolamide	1

ANNEXE 2 : *Liste complète des expositions*

Principe actif	nombre de questions
méthotrexate	49
ribavirine	35
interférons	31
azathioprine	20
isotrétinoïne	11
étanercept	10
imatinib	9
cisplatine	8
étoposide	8
adalimumab	7
infliximab	7
lamivudine	7
acide mycophénolique	6
finastéride	6
hydroxycarbamide	6
bléomycine	5
prednisone	5
ciclosporine	4
doxorubicine	4
mésalazine	4
adéfovir dipivoxil	3
buprénorphine	3
corticoïde	3
cyclophosphamide	3
dextropropoxyphène	3
fluorouracile	3
paracétamol	3
stavudine	3
sulfasalazine	3
tacrolimus	3
thalidomide	3
¹³¹ I-iodohippurate	2
acide folique	2
acitrétine	2
cytarabine	2
dacarbazine	2
dasatinib	2
diclofénac	2
étrétinate	2
fluoxétine	2
indinavir	2
lansoprazole	2
léflunomide	2
lévofolinate de calcium	2

Principe actif (suite)	nombre de questions
lévothyroxine sodique	2
mercaptopurine	2
méthylprednisolone	2
mitoxantrone	2
prednisolone	2
radiothérapie abdominale	2
radiothérapie non abdominale	2
témozolomide	2
tramadol	2
vinblastine	2
vincristine	2
abacavir	1
acétazolamide	1
acétylleucine	1
acide valproïque	1
aldesleukine	1
alprostadil	1
amantadine	1
ambénonium	1
amisulpride	1
bcg bacilles calmette guérin	1
bétahistine	1
bévacizumab	1
budésonide	1
cannabis	1
carbimazole	1
carboplatine	1
chlorambucil	1
chlorméthine	1
chlorpromazine	1
clomipramine	1
cocaïne	1
colchicine	1
colestyramine	1
cyamémazine	1
daunorubicine	1
dexrazoxane	1
diéthylstilbestrol	1
eltrombopag	1
épirubicine	1
erlotinib	1
exémestane	1
famciclovir	1
fludésoxyglucose	1
fluphénazine	1
folinate de calcium	1

Principe actif (suite)	nombre de questions
fotémustine	1
glatiramère acétate	1
hydrochlorothiazide	1
hydroxyzine	1
ioversol	1
irbésartan	1
irinotécan	1
isoniazide	1
kétoprofène	1
lithium	1
méloxican	1
métoclopramide	1
nelfinavir	1
nilotinib	1
nimésulide	1
ondansétron	1
pantoprazole	1
paroxétine	1
pémétréxed	1
prazépam	1
produits dopants	1
propranolol	1
rifampicine	1
rispéridone	1
ritonavir	1
rituximab	1
saquinavir	1
scopolamine	1
sirolimus	1
streptozocine	1
tériflunomide	1
tétrazepam	1
thiocolchicoside	1
tiapride	1
vaccin hépatite b	1
vandétanib	1
vinorelbine	1
yttrium	1
zidovudine	1
zuclopenthixol	1
total	404

: exposition non médicamenteuse

**ANNEXE 3 : Liste complète des principes actifs par classe ATC pour
les questions avec malformation**

Antinéoplasiques et immunomodulateurs	nombre de questions
acide mycophénolique	3
adalimumab	3
ciclosporine	2
méthotrexate	2
azathioprine	1
bléomycine	1
dacarbazine	1
doxorubicine	1
étanercept	1
imatinib	1
infliximab	1
interférons	1
nilotinib	1
sirolimus	1
vinblastine	1

Système nerveux	nombre de questions
buprénorphine	2
acide valproïque	1
chlorpromazine	1
dextropropoxyphène	1
paracétamol	1
prazépam	1

Anti-infectieux généraux à usage systémique	nombre de questions
indinavir	2
lamivudine	2
stavudine	2
abacavir	1
nelfinavir	1
ribavirine	1
ritonavir	1
zidovudine	1

Voies digestives et métabolisme	nombre de questions
lansoprazole	1
pantoprazole	1
sulfasalazine	1

Médicaments dermatologiques	nombre de questions
finastéride	1
isotrétinoïne	1

Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	nombre de questions
prednisolone	1

Muscle et squelette	nombre de questions
kétoprofène	1

ANNEXE 4 : Liste complète des expositions pour les questions avec malformation

Principe actif	nombre de questions
adalimumab	3
acide mycophénolique	3
buprénorphine	2
ciclosporine	2
indinavir	2
lamivudine	2
méthotrexate	2
stavudine	2
abacavir	1
acide valproïque	1
azathioprine	1
bléomycine	1
chlorpromazine	1
dacarbazine	1
dextropropoxyphène	1
doxorubicine	1
étanercept	1
finastéride	1
imatinib	1
infliximab	1
interférons	1
isotrétinoïne	1
kétoprofène	1
lansoprazole	1
nelfinavir	1
nilotinib	1
pantoprazole	1
paracétamol	1
prazéпам	1
prednisolone	1
ribavirine	1
ritonavir	1
sirolimus	1
sulfasalazine	1
vinblastine	1
zidovudine	1
total	47

**ANNEXE 5 : Liste complète des principes actifs par classe ATC pour
les questions prospectives**

Antinéoplasiques et immunomodulateurs	nombre de questions
méthotrexate	38
interférons	27
azathioprine	17
cisplatine	7
étanercept	7
étoposide	7
imatinib	7
adalimumab	6
infliximab	6
bléomycine	5
hydroxycarbamide	5
acide mycophénolique	4
doxorubicine	4
ciclosporine	3
cyclophosphamide	3
tacrolimus	3
cytarabine	2
dacarbazine	2
fluorouracile	2
mercaptopurine	2
mitoxantrone	2
témozolomide	2
thalidomide	2
vinblastine	2
vincristine	2
bcg bacilles calmette guérin	1
bévacizumab	1
carboplatine	1
chlorambucil	1
chlorméthine	1
dasatinib	1
daunorubicine	1
épirubicine	1
exémestane	1
fotémustine	1
glatiramère acetate	1
irinotécan	1
pémétréxed	1
rituximab	1
streptozocine	1
tériflunomide	1

Antinéoplasiques et immunomodulateurs (suite)	nombre de questions
vandétanib	1
vinorelbine	1

Anti-infectieux généraux à usage systémique	nombre de questions
ribavirine	31
lamivudine	4
adéfovir dipivoxil	2
famciclovir	1
isoniazide	1
rifampicine	1
saquinavir	1
stavudine	1
vaccin hépatite b	1

Système nerveux	nombre de questions
dextropropoxyphène	3
paracétamol	3
fluoxétine	2
tramadol	2
acétylleucine	1
acide valproïque	1
amantadine	1
amisulpride	1
bétahistine	1
buprénorphine	1
chlorpromazine	1
clomipramine	1
cyamémazine	1
fluphénazine	1
hydroxyzine	1
lithium	1
paroxétine	1
prazépan	1
rispéridone	1
tiapride	1
zuclopenthixol	1

Médicaments dermatologiques	nombre de questions
isotrétinoïne	9
finastéride	5
acitrétine	1
étrétinate	1

Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	nombre de questions
prednisone	4
corticoïde	3
lévothyroxine sodique	2
méthylprednisolone	2
prednisolone	2
carbimazole	1

Voies digestives et métabolisme	nombre de questions
mésalazine	3
lansoprazole	2
sulfasalazine	2
budésonide	1
métoclopramide	1
ondansétron	1
pantoprazole	1
scopolamine	1

Divers	nombre de questions
¹³¹ I-iodeiodohippurate	2
dexrazoxane	1
fludésoxyglucose	1
folinate de calcium	1
ioversol	1
lévofolinate de calcium	1
yttrium	1

Muscle et squelette	nombre de questions
diclofénac	2
colchicine	1
kétoprofène	1
méloxicam	1
nimésulide	1
tétrazépan	1
thiocolchicoside	1

Sang et organes hématopoïétiques	nombre de questions
acide folique	2
eltrombopag	1

Système cardiovasculaire	nombre de questions
colestyramine	1
hydrochlorothiazide	1
irbésartan	1
propranolol	1

Système génito-urinaire et hormones sexuelles	nombre de questions
alprostadil	1
diéthylstilbestrol	1

Organes sensoriels	nombre de questions
acétazolamide	1

ANNEXE 6 : *Liste complète des expositions pour les questions prospectives*

Principe actif	nombre de questions
méthotrexate	38
ribavirine	31
interférons	27
azathioprine	17
isotrétinoïne	9
cisplatine	7
étanercept	7
étoposide	7
imatinib	7
adalimumab	6
infliximab	6
bléomycine	5
finastéride	5
hydroxycarbamide	5
acide mycophénolique	4
doxorubicine	4
lamivudine	4
prednisone	4
ciclosporine	3
corticoïde	3
cyclophosphamide	3
dextropropoxyphène	3
mésalazine	3
paracétamol	3
tacrolimus	3
¹³¹ I-iodeiodohippurate	2
acide folique	2
adéfovir dipivoxil	2
cytarabine	2
dacarbazine	2
diclofénac	2
fluorouracile	2
fluoxétine	2
lansoprazole	2
lévothyroxine sodique	2
mercaptopurine	2
méthylprednisolone	2
mitoxantrone	2
prednisolone	2
radiothérapie non abdominale	2
sulfasalazine	2

Principe actif (suite)	nombre de questions
témozolomide	2
thalidomide	2
tramadol	2
vinblastine	2
vincristine	2
acétazolamide	1
acétylleucine	1
acide valproïque	1
acitrétine	1
alprostadil	1
amantadine	1
amisulpride	1
bcg bacilles calmette guérin	1
bétahistine	1
bévacizumab	1
budésonide	1
buprénorphine	1
cannabis	1
carbimazole	1
carboplatine	1
chlorambucil	1
chlorméthine	1
chlorpromazine	1
clomipramine	1
cocaïne	1
colchicine	1
colestyramine	1
cyamémazine	1
dasatinib	1
daunorubicine	1
dexrazoxane	1
diéthylstilbestrol	1
eltrombopag	1
épirubicine	1
étrétinate	1
exémestane	1
famciclovir	1
fludésoxyglucose	1
fluphénazine	1
folinate de calcium	1
fotémustine	1
glatiramère acétate	1
hydrochlorothiazide	1
hydroxyzine	1

Principe actif (suite)	nombre de questions
ioversol	1
irbésartan	1
irinotécan	1
isoniazide	1
kétoprofène	1
lévofolinate de calcium	1
lithium	1
méloxicam	1
métoclopramide	1
nimésulide	1
ondansétron	1
pantoprazole	1
paroxétine	1
pémétrexed	1
prazépam	1
produits dopants	1
propranolol	1
radiothérapie abdominale	1
rifampicine	1
rispéridone	1
rituximab	1
saquinavir	1
scopolamine	1
stavudine	1
streptozocine	1
tériflunomide	1
tétrazépam	1
thiocolchicoside	1
tiapride	1
vaccin hépatite b	1
vandétanib	1
vinorelbine	1
yttrium	1
zuclopenthixol	1
total	331

 : exposition non médicamenteuse

Titre et résumé en anglais:

**PATERNAL DRUG EXPOSURE:
A DESCRIPTIVE STUDY IN THE NATIONAL DATABASE TERAPPEL**

Studies show that drugs were prescribed and dispensed to a quarter to a third of fathers before conception and to a great number of them during the pregnancy of their partner. No significant increase in the risk of adverse pregnancy outcome was observed in case of drug paternal exposure. However, few studies have investigated this issue. In the first part, we describe data from the literature about paternal exposure and pregnancy outcome. The potential mechanisms of toxicity that may cause deleterious effects on pregnancy are addressed.

Considering the lack of data on this subject, we have performed a descriptive study of pregnancy outcomes recorded in the national database TERAPPEL in case of drug paternal exposures. The objective, method, results and discussion of the present study are described in the second part. We identified 242 questions about paternal drug exposure for which the pregnancy outcome was known. These pregnancies led to 186 live-births (76.9%), 27 voluntary terminations (11.1%), 16 miscarriages (6.6%), 12 medical terminations (5.0%) and 1 intrauterine death (0.4%). Among the 198 prospective questions, 8 malformations have been reported (4.0%). Men were mainly exposed to “antineoplastic and immunomodulating agents”, “anti-infectives for systemic use”, “dermatologicals” and “nervous system” drugs. The drugs mostly consumed by fathers were methotrexate (n=49), ribavirine (n=35), interferons (n=31), azathioprine (n=20), isotretinoïne (n=11) and etanercept (n=10).

This study did not show any alarming data on paternal exposure and pregnancy outcome but larger scaled or more specific studies are needed to conclude.