

## ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

### Réalisation d'une IRM pendant la grossesse : y a-t-il des conséquences pour l'enfant ?

RAY J *et al.* Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA*, 2016;316:952-961.

**E**n cas de pathologie maternelle pendant la grossesse nécessitant un acte de radiologie, une IRM peut être utilisée pour limiter les effets de l'irradiation sur le fœtus. Celle-ci est jugée sans risque pour le fœtus surtout au 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse. En revanche, l'innocuité de l'examen au cours du 1<sup>er</sup> trimestre – compte tenu des chocs sur les tissus sensibles par des champs de radiofréquence – est moins claire. De même, en dehors du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse où elle est déconseillée car possiblement tératogène, les conséquences de l'utilisation de gadolinium au 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de grossesse pour l'enfant ont été peu étudiées. Le gadolinium traverse le placenta, est excrété par le rein fœtal dans le liquide amniotique et recircule dans le fœtus. Son utilisation pourrait être responsable d'une fibrose néphrogénique systémique (FNS). Actuellement, le gadolinium n'est utilisé que dans de très rares cas pendant la grossesse.

Le but de ce travail est d'évaluer les effets à long terme d'une exposition à une IRM chez l'enfant pendant le premier trimestre de grossesse et/ou après utilisation de gadolinium.

Il s'agit d'un travail rétrospectif réalisé entre 2003 et 2015 au Canada. Deux groupes d'études ont été constitués : la cohorte 1 comprenant les femmes ayant eu une IRM au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse et la cohorte 2 constituée de femmes ayant reçu du gadolinium pendant leur grossesse. Pour la cohorte 1, les enfants étaient suivis jusqu'à l'âge de 4 ans : une mort fœtale après 20 SA ou néonatale avant 28 jours de vie, l'existence d'une anomalie congénitale hors anomalies chromosomiques, la survenue d'une néoplasie, un déficit sensoriel étaient recherchés. Pour la cohorte 2, la survenue d'une FNS-like avec atteinte inflammatoire cutanée et/ou articulaire était aussi colligée.

Sur les 1 424 105 grossesses de la période d'étude, 5 654 femmes ont eu une IRM, 1 737 ont été incluses dans la cohorte 1 et 397 dans la cohorte 2. Ces deux cohortes ont été comparées aux 1 418 451 grossesses sans IRM. Le taux de prématurité était de 9 % dans la cohorte 1, 14 % dans la cohorte 2 versus 7 % dans le groupe contrôle. Ces examens étaient réalisés respectivement en moyenne à 5,8 SA et 10,1 SA dans la cohorte 1 et 2. Parmi les femmes ayant eu une IRM avec gadolinium, 13 % avaient eu une autre IRM sans gadolinium au cours de la grossesse.

>>> Dans la cohorte 1, il y avait 10,9 pour 1 000 décès *in utero* ou dans le premier mois de vie versus 6,9 pour 1 000 dans le groupe contrôle. Après ajustement, le risque relatif (RR)

de décès précoces était de 1,68 (IC 95 % : 0,97-2,90). Le taux d'anomalies congénitales n'était pas significativement plus important dans la cohorte 1 (33,8 pour 1 000 personnes/année) que chez les contrôles (24 pour 1 000 personnes/année) avec un HR (*hazard ratio*) de 1,16. Le risque de néoplasie et de déficit sensoriel n'était pas significativement différent à l'âge de 4 ans entre les deux groupes.

>>> Dans la cohorte 2, il y avait 17,6 pour 1 000 décès *in utero* ou dans le premier mois de vie, soit un RR ajusté de 3,70 (IC 95 % : 1,55-8,85). Le HR d'avoir une FNS n'était pas significativement différent par rapport au groupe contrôle. En revanche, la survenue d'une pathologie inflammatoire articulaire ou cutanée était plus importante dans la cohorte 2 par rapport aux contrôles avec un HR de 1,36 (IC 95 % : 1,09-1,69), mais ce risque augmenté survenait principalement quand l'IRM avec gadolinium était réalisée au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Le risque de survenue d'une anomalie congénitale n'était pas significativement augmenté dans la cohorte 2 par rapport au groupe contrôle.

Ce travail, effectué sur une large cohorte, montre que la réalisation d'une IRM chez la mère au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse n'est pas associée à plus de préjudices pour le fœtus et le jeune enfant par rapport aux enfants nés de femmes n'ayant pas été exposées. En revanche, l'administration de gadolinium, quel que soit le terme de la grossesse, est associée à un risque augmenté de mort *in utero* ou néonatale précoce et à des pathologies inflammatoires cutanées et articulaires de l'enfant.

### Un traitement préventif par amitriptyline ou topiramate est-il efficace dans le traitement des migraines de l'enfant ?

POWERS S, COFFEY CS, CHAMBERLIN LA *et al.* Trial of amitriptyline, topiramate and placebo for pediatric migraine. *N Eng J Med*, 2016. [Epub ahead of print]

**L**es migraines sont fréquentes chez les enfants et les adolescents, et représentent un coût important en termes de santé publique. Le traitement des migraines a été défini dans des *guidelines* basées davantage sur des consensus que fondées sur des preuves. Les traitements préventifs par amitriptyline et topiramate ont été approuvés aux États-Unis suite aux résultats encourageants obtenus dans de petites séries de patients.

L'objectif primaire de ce travail était d'évaluer l'efficacité d'un traitement par amitriptyline ou topiramate par rapport à un placebo dans la prévention des migraines de l'enfant. L'efficacité était définie par une réduction relative d'au

## ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

moins 50 % du nombre de jours de céphalées sur une période de 28 jours après 24 semaines de traitement par rapport à une période de base de 28 jours avant la mise en place du traitement.

Il s'agit d'un essai clinique (CHAMP) de phase III, multicentrique, réalisé dans 31 centres hospitaliers nord-américains, en double aveugle, contrôlé contre placebo. La randomisation a été effectuée en stratifiant les patients par tranche d'âge : 8-12 ans *versus* 13-17 ans. Le nombre de jours de céphalées sur une période de 28 jours était défini comme épisodique (4 à 14 épisodes) ou chronique (> 15 épisodes). Les critères d'inclusion concernaient des enfants présentant des migraines avec ou sans aura selon la classification internationale des céphalées de l'enfant, avec un score de l'échelle pédiatrique de migraine compris entre 11 et 139 (PedMIDAS), et aux moins 4 épisodes de céphalées sur une période de 28 jours. Les enfants étaient randomisés pour recevoir pendant 24 semaines soit un traitement oral par amitriptyline, soit un traitement par topiramate, soit un placebo selon un ratio 2:2:1. Les doses des traitements étaient augmentées progressivement et ajustées en fonction de la survenue éventuelle d'effets secondaires. À l'issue du traitement, il y avait une période de sevrage de 2 semaines et un suivi prolongé de 4 semaines.

Sur les 488 enfants sélectionnés, 361 ont été randomisés, 144 dans le groupe amitriptyline, 145 dans le groupe topiramate et 72 dans le groupe placebo. Les caractéristiques démographiques étaient identiques entre les groupes avec un âge moyen de  $14,2 \pm 2,4$  ans, une prédominance féminine (68 %) et une majorité de Blancs (70 %). Le nombre moyen de jours de céphalées dans les premiers 28 jours de l'étude était de  $11,4 \pm 6,1$  jours. En analyse en intention de traiter sur 328 enfants inclus ayant complété l'étude, une réduction rela-

tive du nombre de jours avec céphalées d'au moins 50 % était obtenue dans 52 % des cas dans le groupe amitriptyline, dans 55 % des cas dans le groupe topiramate et dans 61 % des cas dans le groupe placebo en comparaison avec la période avant traitement. L'*odds ratio* [OR] ajusté pour l'objectif primaire était de 0,71 pour l'amitriptyline *versus* placebo ( $p = 0,26$ ) et de 0,81 pour le topiramate *versus* placebo ( $p = 0,48$ ).

En termes d'objectifs secondaires, les scores PedMIDAS ne différaient pas significativement dans les trois groupes ( $p = 0,77$ ). Le nombre de jours de céphalées dans un modèle ajusté diminuait de -0,7 jours avec l'amitriptyline par rapport au placebo ( $p = 0,36$ ) et de -0,6 avec le topiramate *versus* le placebo ( $p = 0,41$ ). Douze effets secondaires sérieux ont été observés pendant l'étude, 6 dans le groupe amitriptyline (dont 3 altérations de l'humeur, 1 syncope), 4 dans le groupe topiramate (dont 1 tentative de suicide) et 2 dans le groupe placebo. Des effets secondaires plus mineurs ont également été observés; ils étaient significativement augmentés dans le groupe amitriptyline par rapport au placebo (fatigue, bouche sèche) et dans le groupe topiramate par rapport au placebo (paresthésies, perte de poids, fatigue, perte de mémoire...).

Cet essai de phase III a été arrêté de façon prématurée pour futilité car il met clairement en évidence qu'un traitement préventif par amitriptyline ou topiramate n'a aucun effet sur la prévention des migraines de l'enfant, ces deux traitements entraînant par ailleurs des effets secondaires parfois graves. Ces traitements efficaces chez l'adulte n'ont pas de place en pédiatrie dans cette indication.

J. LEMALE

Service de Gastroentérologie et Nutrition pédiatriques,  
Hôpital Trousseau, PARIS.