

Exposition *in utero* au lorazépam et atrésie anale : signal épidémiologique

O. BONNOT^(1, 4), S.-E. VOLLSET⁽³⁾, P.-F. GODET⁽²⁾, T. d'AMATO⁽¹⁾, J. DALERY⁽¹⁾, E. ROBERT⁽³⁾

Résumé. Les anxiolytiques de la famille des benzodiazépines (BZD) sont parmi les médicaments les plus prescrits en France. Les troubles anxieux, indication principale de ces produits, concernent 10 % des femmes enceintes, en conséquence de nombreux fœtus sont exposés aux BZD durant le premier trimestre de la grossesse (lors de l'organogenèse). Les épidémiologistes s'accordent pour estimer la fréquence des malformations néonatales à 2-2,5 %. Des études précédant la nôtre n'ont pas été en mesure de déterminer le rôle exact des BZD dans l'apparition de malformations et une revue exhaustive de la littérature montre des résultats contradictoires, et difficiles à comparer en raison des différences méthodologiques. Disposant de données de l'Institut Européen des Génomutations (IEG), membre de l'International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS), qui correspondent à l'observation d'environ 100 000 naissances par an sur 21 ans (1976-1997), nous avons isolé 13 703 dossiers pour lesquels nous pouvions savoir avec précision si la mère avait ou non pris des médicaments durant le premier trimestre de la grossesse. Parmi ces dossiers, 3 603 (28 %) prenaient des médicaments et 262 (6,8 %) avaient pris des BZD durant l'organogenèse. Une des originalités de ce travail rétrospectif est qu'il tient compte du métabolisme des BZD. En effet, certaines BZD se dégradent en autres BZD actives, ce qui induit des coexpositions que nous avons détaillées. Notre hypothèse était que si une BZD est associée spécifiquement à un type de malformation, alors on peut s'attendre à voir cette BZD sur-représentée, par rapport aux autres BZD, chez les enfants porteurs de cette malformation. Les différentes malformations ont été distinguées selon les critères de l'ICBDMS en 10 catégories plus une autre regroupant les malformations peu représentées. Les BZD ont été regroupées en fonction de leur fréquence dans notre échantillon en 8 catégories. La significativité des associations malformation-exposition est évaluée par le test du χ^2 avec estimation de l'intervalle de confiance à 95 % de

l'odd ratio (OR) et ajustement en fonction de l'âge maternel et de la parité. L'étude statistique a été menée en quatre étapes. Étape 1 : échantillon total ($n = 13\ 703$). Nous n'avons pas observé d'augmentation du risque de malformations spécifiques associées à l'exposition aux BZD. Étape 2 : sur le même échantillon nous avons effectué l'analyse statistique pour chaque catégorie de BZD individuellement comparée au groupe « non-exposés ». Une association significative a été mise en évidence entre lorazépam et les atrésies anales OR = 6,2 (95 % CI 2,4-15,7, $p = 0,01$). Étape 3 : les résultats ont été confirmés en faisant la même analyse statistique et en tenant compte des différents métabolites actifs. Étape 4 : d'une façon similaire, l'association lorazépam/atrésie anale a été retrouvée quand l'analyse a porté sur un échantillon réduit aux enfants exposés aux BZD *in utero* ($n = 262$). Conclusion – L'association entre le lorazépam et les atrésies anales est significative ($p = 0,01$ et OR = 6,2). Il faut cependant nuancer ces résultats en raison de la fréquence rare de cette malformation induisant un faible échantillon. De plus, l'importance et l'intérêt de la prescription de BZD chez la femme enceinte sont soulignés. D'autres études sont cependant nécessaires pour préciser ce signal épidémiologique.

Mots clés : Atrésie anale ; Benzodiazépine ; Lorazépam ; Malformation néo-natale ; Tératologie.

In utero exposure to benzodiazepine. Is there a risk for anal atresia with lorazepam ?

Summary. Drugs of the Benzodiazepine family are among the most frequently prescribed in France. Since anxiety disorders, for which these substances are mostly indicated, affect 10 % of pregnant women, it is very likely that such a treatment could expose many fetuses to BZD during the first three months of pregnancy. We know that the teratologic effect is not necessarily based on dose rate, but that it is asso-

(1) EA 3092, IFNL, Université Claude Bernard Lyon 1, 69677 Lyon.

(2) Centre Hospitalier Spécialisé « le Vinatier », Service du Docteur Furtos, 95, boulevard Pinel, 69677 Bron.

(3) Institut Européen des Génomutations, 86 rue du Docteur E. Locard, 69005 Lyon.

(4) Clinique Dupré, Fondation Santé des Étudiants de France, 30, avenue du Président F. Roosevelt, 92333 Sceaux.

Travail reçu le 18 août 2000 et accepté le 10 février 2003.

Tirés à part : O. Bonnot (à l'adresse ci-dessus).

ciated with fetal drug exposure during the first 12 weeks of gestation, when organ formation occurs. Most epidemiologists concur that the baseline incidence of congenital damage is 2-2,5 % in Europe. The results from a large number of studies on associations between the use of BZDs in pregnancy and congenital malformations are conflicting. An in-depth analysis of existing literature shows results that are hardly comparable, if not contradictory, due to extreme differences in methodological approaches. In a recent meta-analysis case-control studies and cohort studies were analyzed separately. Among the case-control studies significant associations were found between BZD exposure and both, major malformations and oral clefts, whereas the cohort studies showed no association between BZD and any kind of malformation. The purpose of our study is to search for a specific teratogenic effect of this class of drugs, using data collected (1976-1997) by the French Central-East (FCE) registry of congenital malformations, member of the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS) located in Lyon, France. This registry monitor malformations among 100,000 births per year. We analyzed 13,703 cases where information is available on whether or not the mother took a drug during her first trimester of pregnancy. Among them, 3,603 (28 %) actually took a drug, and 262 (6.8 %) took some sort of benzodiazepine (BDZ). BZD were divided into 9 categories, 8 being the most frequently present, plus one broad category of « others ». Malformations were divided into ten categories : congenital anomalies of heart, cleft lip and/or cleft palate, neural tube defects, other anomalies of central nervous system, hypospadias, urinary malformations, anal atresia, other digestive anomalies, limb reduction defects, and genetic anomalies, including chromosome aberrations and monogenic conditions. Other malformations were grouped in an eleventh category. The interesting aspect of this study is that it takes into account the BZD metabolism. It is worth noting that the hepatic catabolism of benzodiazepine is a very complex one, because it leads to derived molecules which are sometimes active and/or present in the common metabolic route of major commercial drugs. Our hypothesis is that if one BZD is associated specifically to a certain type of congenital defect, we may find this BZD to be overrepresented, as compared with other BZDs, in newborns exhibiting some type of congenital defect. The analysis was run according to a case-control approach. Odd ratios (OR) and their 95 % confidence intervals were calculated by logistic regression with adjustment for maternal age and parity. When one category of defects was considered, infants having the corresponding malformation were considered as cases, while infants with other malformations were considered as controls. In a similar way infants having being exposed to a given drug were considered as exposed, while infants exposed to any other drug were considered as unexposed. The analysis then was run in 4 steps. Step 1 : full sample. With 13,703 cases. We observed no increased risk for any specific malformation type associated with use of BZD. Step 2 : further defining drug exposure as a specific BZD, and all others unexposed, a significant association was seen between lorazepam and anal atresia. OR = 6.2 (95 % CI 2.4-15.7, $p = 0.01$). Step 3 : this finding was upheld and no other emerged when exposure was defined as the drug or any of its active metabolites. This step

was performed because hepatic catabolism of BDZs leads to derived molecules that are sometimes active and/or present in the common metabolic route of major marketed BZDs. Step 4 : similarly, the lorazepam/anal atresia finding was upheld when the analysis was restricted to the 262 malformed infants exposed to BZDs in utero. Six cases of anal atresia were found among all newborns exposed to BZD in utero, and five of them were exposed to lorazepam, representing a hypothesis to be tested in further. We are not aware of other reports of this association, and it should be regarded as preliminary until confirmed in other data sets.

Key words : Anal atresia ; Benzodiazepine ; Birth Defect ; Lorazepam ; Teratology.

INTRODUCTION

Les anxiolytiques de la famille des benzodiazépines sont parmi les médicaments les plus prescrits en France pour un chiffre d'affaire total de plus de 125 millions d'euros, soit environ 75 millions de boîtes en 1999 (12). Il y a 725 000 naissances par an dans notre pays et les troubles anxieux touchent environ 10 % des femmes enceintes, conduisant souvent à une prise de benzodiazépines (BZD) (13), parfois même en automédication.

La fréquente association entre prise de BZD et grossesse justifie des travaux de recherches épidémiologiques sur leurs effets, en particulier en ce qui concerne les malformations néonatales. La majorité des épidémiologistes s'accordent pour estimer que la fréquence de telles malformations est, en France, de l'ordre de 2 à 2,5 %. Un possible effet tératologique d'un médicament est lié à la prise pendant les douze premières semaines de gestation (premier trimestre), lors de l'organogenèse. On sait que les molécules de la famille des BZD passent la barrière hémato-placentaire, ce qui implique que le fœtus y est exposé comme le prouve l'existence de syndrome de sevrage à la délivrance (*Floopy Infant Syndrome*). Il semble donc important de chercher à évaluer l'impact potentiel de ces traitements sur le fœtus.

Des études antérieures ne sont pas parvenues à déterminer le rôle exact des benzodiazépines dans l'apparition de malformations et une revue exhaustive de la littérature montre des résultats contradictoires. Nous avons trouvé dans la littérature 14 études en rapport avec la relation entre prise de BZD durant le premier trimestre de la grossesse et malformations fœtales. La comparaison des données est difficile en raison des différences méthodologiques de recueil comme de traitement statistique.

L'article le plus ancien concerne les psychotropes dans leur ensemble (y compris les BZD) : Kullander *et al.* publièrent en 1976 (9) une étude de suivi prospectif de plus de 6 000 femmes enceintes de 1963 à 1965. Ils n'ont pas mis en évidence d'associations significatives entre malformation et prise de psychotropes en général.

Les articles suivants s'intéressèrent spécifiquement aux BZD, et principalement au diazépam, en raison de l'importance de ses prescriptions à cette époque. Dans les

années 1970 et 80, des résultats contradictoires ont été publiés. Hartz *et al.*, 1975 (6), Crombie *et al.*, 1975 (3), Czeizel *et al.*, 1987 (4) ou Shiono *et al.*, 1984 (21) n'ont pas trouvé de corrélation statistique. L'étude rétrospective et très rigoureuse de Czeizel *et al.* (4), utilisant le registre hongrois des naissances contenant 15 % de femmes sous BZD, n'a donné aucun résultat probant.

Durant la même période, le *Lancet* publiait 3 articles présentant des résultats inquiétants : Safra *et al.*, 1975, à propos de 278 cas de malformations, trouvaient 4 fois plus d'expositions au diazépam dans les cas de fente labiale (18). Cependant aucun lien de causalité n'a pu être mis en évidence et, sur le plan méthodologique, les coexpositions n'étaient pas considérées. Saxen *et al.*, 1975 (19), utilisèrent le registre suédois des naissances et incriminèrent le diazépam dans l'apparition de fente labiale ($p = 0,05$). Aarskog en 1975 (1) observa une augmentation de la prévalence des fentes labiales sur 130 expositions au diazépam ($p = 0,02$). Quant à Laegreid *et al.*, 1992 (10), ils ont trouvé une association significative entre la prise de BZD en général, et en particulier le diazépam et l'oxazépam, durant le premier trimestre de la grossesse et le développement de fentes labiales et/ou palatines, mais sur très peu de cas.

Plus récemment encore, deux études n'ont pas retrouvé d'augmentation significative du risque malformatif. : Bergman *et al.*, 1990, à propos de l'observation de 104 000 naissances, dont 2 048 femmes ayant pris des BZD durant le premier trimestre de la grossesse (2) et Rosenberg *et al.*, 1983 (17), ces derniers ne trouvant qu'un risque non-statistiquement significatif de hernies inguinales. En revanche, pour Rothman *et al.* (16), il y a une possibilité d'association statistique entre diazépam et malformations cardio-vasculaires, alors que pour St Clair *et al.*, 1992 (22), c'est entre alprazolam et fentes labiales et/ou palatines qu'il existe une augmentation du risque.

Certains articles recherchent la présence d'une malformation spécifique dans une population sous BZD (1, 10, 19, 22) alors que d'autres ne prennent en compte qu'une population d'enfants malformés en recherchant la fréquence de telle ou telle anomalie (2, 4, 16, 18). Les méta-analyses permettant une addition des résultats, en respectant les différences d'échantillons autant que possible, semblent indiquer qu'il existe une possible association entre la prise de BZD au premier trimestre de la grossesse et l'existence chez le nouveau-né de fentes labiales et/ou palatines (11). Cependant, si l'on considère la fréquence des malformations en général, ainsi que de chacune d'entre elles en particulier, l'augmentation du risque relatif calculé sur les résultats les plus probants de St Clair *et al.* (22) n'est que de 6 sur 10 000 à 7 sur 10 000 (12). Cela reste très faible.

Pour une revue complète de la bibliographie et des critiques méthodologiques, on peut se reporter à Mc Elhatton *et al.* (11) et à Dolovich *et al.* (5). Le *tableau I* résume les principaux travaux et leurs échantillons.

Pour permettre d'avoir une population plus exhaustive et un recueil de données plus systématique, existent des travaux d'un autre ordre qui sont issus d'études dites

de surveillance. Ces études sont organisées dans le cadre d'institutions et de réseaux internationaux. Après avoir défini une population, souvent sur des critères géographiques, ces réseaux mettent en place des observatoires des naissances de façon à repérer de manière exhaustive les malformations néonatales sur leur population de référence. Les dossiers sont alors contrôlés pour obtenir des données sur les prises de traitement et les autres expositions ou risques.

Dans ce cadre, l'Institut Européen des Génomutations (IEG), basé à Lyon, fait partie d'un projet international (Italie, Norvège, Japon, Israël, Brésil et France) appelé « projet MADRE » analysant les données (particularité de la grossesse, entretien, prise de traitement, exposition à des risques...) recueillies dans le cadre d'un organisme de référence l'*International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems* (ICBDMS). Le bulletin annuel de cette association attirait en 1993 l'attention de la population médicale sur l'association possible entre les BZD et les malformations digestives, sans préciser si ces associations concernent davantage telle ou telle molécule (15).

L'objet de notre travail est d'étudier les liens possibles entre la prise de benzodiazépines par la mère durant le premier trimestre de la grossesse et l'apparition de malformations fœtales.

Notre travail s'est appuyé sur les dossiers d'une étude de surveillance de l'IEG concernant des nouveau-nés présentant une malformation et ayant été exposés durant le premier trimestre de la grossesse. L'hypothèse de travail est que si une BZD est associée spécifiquement à un type de malformation, alors on peut s'attendre à voir cette BZD sur-représentée, par rapport aux autres BZD, chez les enfants porteurs de cette malformation.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Il s'agit d'un travail rétrospectif. Nous avons utilisé les données de l'IEG portant sur l'observation de plus de 100 000 naissances par an sur la période 1976-1997, ce qui nous a permis d'obtenir 25 000 dossiers de nouveau-nés malformés. Nous n'en avons retenu que 13 703 pour lesquels nous savions avec certitude que la mère avait pris ou non un traitement médicamenteux durant le premier trimestre de la grossesse. Sur ces dossiers qui constituent une population de référence homogène en raison de l'exhaustivité du recueil, 262 femmes avaient pris une ou plusieurs BZD au cours du premier trimestre.

Nous avons retenu, pour leur fréquence, ou parce qu'elles ont fait l'objet d'une suspicion par le passé, les malformations suivantes selon les classifications des organismes internationaux, en particulier l'ICBDMS (19) : les malformations cardio-vasculaires (MCV), les fentes labio-palatines (FLP), les spina-bifida aperta et myéloménoçèle (Malformation du Tube Neural, MTN), les anomalies du système nerveux central (SNC) autres que MTN, les anomalies réductionnelles des membres (ARM), les anomalies génotypiques ou caryotypiques (AGC), les hypospadias et anomalies de la verge (HYP), les uropa-

TABLEAU I. — Principales études de malformations fœtales sous benzodiazépines (BZD).

Safra <i>et al.</i>	1975	Malformations diverses : 278	Fentes labiales et/ou palatines = 4 fois plus d'exposition au diazépam
Saxen <i>et al.</i>	1975	Registre finlandais des naissances	Risque statistiquement plus important de fente palatine et/ou labiale (p = 0,02)
Aarskog	1975	130 expositions au diazépam	Idem avec p = 0,05
Rosenberg	1985	445 + 166 fentes comparées à d'autres malformations	Doute sur des hernies inguinales
Shiono	1984	33 249 grossesses, dont 33 sous diazépam	Pas de résultat, échantillon faible
Czeizel	1976	Registre hongrois de malformations, 15 % de grossesses sous diazépam	Rien de significatif
Rothman	1990	460 grossesses sous divers médicaments comparées à 1 500 grossesses sans traitement	Malformations cardiaques sous diazépam.
St Clair	1992	276 expositions comparées à une population non exposée	Fente labiale et/ou palatine p = 0,001
Bergman	1992	Environ 1 500 grossesses sous BZD	Uniquement des <i>floppy infant</i> syndromes

thies malformatives (UM), les atrésies anales (AA), les atrésies digestives (AD), toutes les autres malformations étant cotées « Autre ».

Nous avons ensuite relevé pour chaque malformation l'existence, ou non, d'une exposition aux BZD en prenant en compte les divers métabolites actifs. Ainsi une patiente ayant pris du diazépam peut être considérée comme prenant également du nordazépam, du témazépam et de l'oxazépam. Notre étude est la première à prendre ce point en compte dans sa méthodologie.

Un « sujet exposé » est, par définition, un enfant dont la mère a consommé au moins une BZD durant le premier trimestre de la grossesse. Un « cas » est un enfant porteur de la malformation étudiée. Un « non-cas » est un enfant porteur d'une autre malformation que celle étudiée.

Nous étudierons donc chaque malformation associée à chaque BZD, qu'il s'agisse du médicament absorbé par la mère ou de ses éventuels métabolites actifs. Ainsi seront définis des couples « malformation-exposition » pour lesquels, une par une, la significativité des associations sera évaluée par le test du χ^2 (calculé avec la technique de Mantel-Haenzel) avec estimation par l'intervalle de confiance à 95 % de l'odd ratio. L'odd ratio et son intervalle de confiance à 95 % sont calculés par régression logistique avec ajustement en fonction de l'âge et de la parité.

Cette méthodologie est identique à celle qui a permis de mettre en évidence le lien entre l'acide valproïque consommé durant le premier trimestre de la grossesse par la mère et l'apparition d'un spina-bifida chez le nouveau né (14). Cette estimation ne décrit pas un risque associé à une BZD pour une malformation mais uniquement la possibilité d'une différence du risque entre une BZD et les autres BZD pour une malformation spécifique, elle-même comparée aux autres malformations.

Notre analyse statistique a eu lieu en 4 étapes :

1) Nous avons cherché les associations significatives entre les BZD prises dans leur globalité, c'est-à-dire sans tenir compte des différents produits, et chacune des mal-

formations spécifiques. Nous avons utilisé pour les résultats la technique de régression logistique avec ajustement par l'âge et la parité.

2) Utilisant toujours l'échantillon total, nous avons effectué la même analyse statistique mais en tenant compte de chacune des BZD.

3) Nous avons effectué la même analyse statistique mais en tenant compte de chacune des BZD et de leurs métabolites.

4) Nous avons, enfin, effectué la même analyse statistique uniquement sur l'échantillon de femmes ayant pris des BZD durant le premier trimestre de la grossesse (n = 262).

RÉSULTATS

Les résultats de l'étude de dossiers sont reproduits sur un tableau complexe (*tableau II*) car le total des malformations par BZD n'est pas égal à la somme des expositions. Il peut, en effet, y avoir plusieurs expositions pour un même dossier en raison de la règle que nous nous sommes fixée de prendre en compte les différents métabolites actifs quand il y a lieu. Il en est de même pour le total des expositions aux BZD puisqu'il peut y avoir plusieurs malformations pour un même dossier.

Nos résultats statistiques sont présentés ici étape par étape :

1) Recherche des associations significatives entre les BZD prises dans leur globalité, c'est-à-dire sans tenir compte des différents produits, et chacune des malformations spécifiques. Nous n'avons pas trouvé d'augmentation du risque pour aucune malformation spécifique avec l'usage de BZD (*tableau II*).

2) Utilisant toujours l'échantillon total, nous avons effectué la même analyse statistique mais en tenant compte de chacune des BZD. Trois associations présentent moins de 1 % de significativité statistique ; il s'agit de : bromazépam/atréries digestives (OR = 6,15, CI95 % = 1,88-20,12,

TABLEAU II. — Nombre de malformations associées à la prise de benzodiazépines (BZD) lors de la grossesse.

	MCV	FLP	HYP	MTN	SNC	U M	A A	A D	ARM	AGC	Autres	TOTAL
Oxa	29	14	8	7	8	11	1	0	9	12	36	123
Norda	25	12	7	7	8	10	1	0	7	12	31	108
Clora	14	7	5	3	4	5	0	0	6	9	18	67
Dia	10	6	1	3	1	3	1	0	0	2	10	31
Tema	11	6	1	3	1	3	1	0	0	2	11	32
Lora	12	6	2	1	1	3	5	1	2	13	15	59
Broma	5	3	2	5	2	9	1	3	0	10	11	49
Praze	1	1	2	1	3	2	0	0	1	1	2	11
Autres BZD	11	4	4	4	4	4	0	0	4	6	18	53
Total avec BZD	53	26	13	17	12	24	6	4	14	37	75	262
TOTAL	2534	1183	784	634	728	1167	242	155	548	2280	4297	13703

Oxa = oxazépam, norda = nordazépam, clora = clorazépate, dia = diazépam, tema = temazépam, lora = lorazépam, broma = bromazépam, praze = prazépam. Autres BZD = toutes les autres BZD.

Malformations cardio-vasculaires (MCV), fentes labio-palatines (FLP), spina bifida aperta et myeloménocèle (Malformation du Tube Neural, MTN), anomalies du système nerveux central (SNC) autres que MTN, anomalies réductionnelles des membres (ARM), anomalies génotypiques ou caryotypiques (AGC), les hypospadias et anomalies de la verge (HYP), uropathies malformatives (UM), atrésies anales (AA), atrésies digestives (AD).

$p = 0,0026$), prazépam/anomalies du système nerveux central (OR = 6,79, CI95 % = 1,80-25,73, $p = 0,0048$) et lorazépam/AA (OR = 6,19, CI95 % = 2,44-15,74, $p = 0,0001$). Les résultats montrent également 2 associations statistiquement significatives (5 % de significativité) : bromazépam/uropathies malformatives (OR = 2,21, CI95 % = 1,03-4,77, $p = 0,049$) et clorazépam/anomalies réductionnelles des membres (OR = 2,64, CI95 % = 1,13-6,16, $p = 0,025$).

3) Nous avons effectué la même analyse statistique mais en tenant compte de chacune des BZD et de leurs métabolites. Les résultats ne s'en sont pas trouvés modifiés pour les drogues n'ayant pas de métabolites actifs, telles que le clorazépam, le lorazépam, le bromazépam ou le prazépam. Nous avons trouvé une association statistiquement significative supplémentaire : temazépam/malformations cardio-vasculaires (OR = 2,24, CI95 % = 1,05-4,79, $p = 0,037$). (tableau III).

TABLEAU III. — Odd Ratio, Intervalle de confiance à 95 % et valeur de p des associations significatives entre une malformation et une BZD, analyse tenant compte des métabolites actifs et résultats ajustés en fonction de l'âge et de la parité. (échantillon complet $n = 13\ 703$). Étape 3.

Association	Odd Ratio	Intervalle de confiance	valeur de p
Broma/UM	2,21	1,03 - 4,77	0,049
Tema/MCV	2,24	1,05 - 4,79	0,037
Clora/ARM	2,64	1,13 - 6,16	0,025
Praze/SNC	6,79	1,80 - 25,73	0,0048
Broma/AD	6,15	1,88 - 20,12	0,0026
Lora/AA	6,19	2,44 - 15,74	0,0001

4) Nous avons, enfin, effectué la même analyse statistique uniquement sur l'échantillon de femmes ayant pris des BZD durant le premier trimestre de la grossesse ($n = 262$). Nous avons trouvé 2 associations (moins de 1 % de

significativité) : prazépam/anomalies du système nerveux central (OR = 13,13, CI95 % = 2,78-61,99, $p = 0,0011$) et Lora/AA (OR = 22,53, CI95 % = 2,43-209,21, $p = 0,0061$). Quatre associations supplémentaires ont été trouvées significatives (5 % de significativité) : oxazépam/anomalies du système nerveux central (OR = 4,89, CI95 % = 1,00-23,82, $p = 0,049$), bromazépam/uropathies malformatives (OR = 2,65, CI95 % = 1,04-6,77, $p = 0,042$), bromazépam/atréries digestives (OR = 11,78, CI95 % = 1,17-118,52, $p = 0,036$) et nordazépam/anomalies du système nerveux central (OR = 6,28, CI95 % = 1,29-30,49, $p = 0,023$). (tableau IV).

TABLEAU IV. — Odd Ratio, Intervalle de confiance à 95 % et valeur de p des associations significatives entre une malformation et une BZD, analyse tenant compte des métabolites actifs et résultats ajustés en fonction de l'âge et de la parité. (échantillon réduit aux femmes sous BZD durant le 1^{er} trimestre $n = 262$). Étape 4.

Association	Odd Ratio	Intervalle de confiance	valeur de p
Broma/UM	2,65	1,04 - 6,77	0,042
Tema/MCV	4,89	1,00 - 23,82	0,049
Clora/ARM	6,28	1,29 - 30,49	0,023
Praze/SNC	11,78	1,17 - 118,52	0,036
Broma/AD	6,79	1,80 - 25,73	0,0048
Lora/AA	22,53	2,43 - 209,21	0,0061

En raison du faible nombre de cas et de la fréquence rare des malformations néonatales, nous avons décidé de n'admettre une association comme statistiquement significative qu'en dessous de 1 % ($p < 0,01$).

Au total, lors de l'étape 1 sur l'échantillon total ($n = 13\ 703$), nous n'avons pas observé d'augmentation du risque de malformations spécifiques associées à l'exposition aux BZD en général.

Lors de l'étape 2, sur le même échantillon nous avons effectué l'analyse statistique pour chaque catégorie de BZD individuellement comparée au groupe « non-exposés ». Une association significative a été mise en évidence entre lorazépam et les atrésies anales ; OR = 6,2 (95 %CI 2,4-15,7, $p = 0,01$).

Lors de l'étape 3, les résultats ont été confirmés en faisant la même analyse statistique et en tenant compte des différents métabolites actifs.

Enfin, les résultats de l'étape 4 montrent, d'une façon similaire, que l'association lorazépam/atréésie anale a été retrouvée quand l'analyse a portée sur un échantillon réduit aux enfants exposés aux BZD *in utero* ($n = 262$).

DISCUSSION

Cet article cherche à mettre en évidence l'existence d'une relation entre une benzodiazépine et un type de malformation néonatale, évaluée à partir de données venant de l'IEG. Notre travail prend un échantillon d'enfants malformés à partir d'un registre constitué par l'observation de malformations. Ce point est important, notre étude ne peut être confrontée qu'avec celles qui comparent uniquement des sujets malformés entre eux et évaluent l'effet de l'exposition aux BZD (2, 16, 17, 18). D'autres travaux s'intéressent à un taux de malformations par rapport à la population générale (1, 10, 19, 22). Nos résultats d'analyse n'indiquent pas un risque *en soi* d'avoir un enfant présentant une malformation après prise de BZD durant le premier trimestre de la grossesse. Ils comparent les différentes BZD du point de vue de leurs spécificités tératologiques.

Sur le plan méthodologique, nos populations sont composées exclusivement d'enfants présentant une ou plusieurs malformations, ils sont représentatifs de la population générale par le fait même qu'ils sont issus d'un registre d'observation régional quasi exhaustif. Notre échantillon de population couvre 21 ans d'observation et a évolué parallèlement à l'IEG, les résultats les plus anciens sont issus des départements de la région du Rhône-Alpes et ce n'est que plus tard qu'ont été ajoutées les autres régions. En conséquence la quasi exhaustivité n'est réelle que pour les premiers départements. D'un point de vue structural, nos données sont donc hétérogènes. Cependant aucune information ne permet de penser que les régions ajoutées par la suite ont une distribution statistique des malformations différente de celles incluses dès le début ; en conséquence, il est probable que, au contraire, l'augmentation de notre population ajoute à la valeur et à la pertinence de nos résultats.

L'étude du « biais lié à la parité » est complexe. Nous savons qu'après une première malformation il existe 2,4 fois plus de risques, chez les mêmes patientes, de donner naissance à un enfant malformé lors de la grossesse suivante. Seules 39,9 % des femmes de notre échantillon étaient primipares. Plus encore, nous ne disposons d'aucune donnée concernant le père. De ce point de vue, ce biais ne peut être éliminé.

Les facteurs génétiques et environnementaux nous sont, pour une grande partie, inconnus. Il n'est pas possible sur un échantillon aussi important de disposer d'informations aussi précises dans la mesure où cela nécessiterait une enquête individuelle et approfondie pour chaque famille. Aucun des travaux précédents ne comportant d'informations de ce type, ce biais ne gêne donc pas la comparaison avec les études précédentes même s'il est important de le connaître en ce qui concerne le risque absolu de malformation.

L'anxiété, qui est une indication de prescription des BZD, peut tout à fait être un facteur de risque ou induire des malformations, nous ne disposons pas d'étude concernant ce point.

Enfin, même si les biais des études rétrospectives sont classiques, nos données sont collectées auprès des praticiens immédiatement après la naissance. De plus, comme nombre d'auteurs l'ont souligné, les études prospectives sont, dans le cas de l'épidémiologie en tératologie, confrontées à des difficultés éthiques. Nous ne pouvons disposer de données issues de naissances « non programmées par nous » (20). Nous avons utilisé la même méthodologie que celle qui avait permis de montrer l'existence d'un risque accru de spina-bifida chez les enfants nés de mères ayant consommé de l'acide valproïque (14). Cette méthodologie est, par ailleurs, généralement admise pour les études tératologiques (8) comme la nôtre.

Nous n'avons pas retrouvé les associations classiquement décrites dans la littérature. Nous n'avons pas observé, en particulier, d'augmentation du risque de fente labiale et/ou palatine (1, 18, 19, 22). Cela est d'autant plus notable qu'une récente méta-analyse concluait déjà qu'il n'existait pas d'augmentation du risque de fente labiale et/ou palatine, alors que cette question était en suspens depuis de nombreuses années (5). Nous observons une légère augmentation du risque de malformation cardiaque dans notre échantillon total (OR = 2,24, CI95 % = 2,43-209,21, $p = 0,0061$) en accord avec la littérature (16). L'association entre le bromazépam et les anomalies du Système Nerveux Central (SNC) est significative, mais la catégorie « SNC » est hautement hétérogène. L'association entre le bromazépam et les atrésies anales est significative également, mais nous ne disposons que de 3 cas.

L'association entre le lorazépam et les atrésies anales est hautement significative (dans l'échantillon total : OR = 6,19, CI95 % = 2,44-15,74, $p = 0,0001$ et dans l'échantillon réduit aux femmes sous BZD : OR = 22,53, CI95 % = 2,43-209,21, $p = 0,0061$). C'est la première fois que cette association est mentionnée dans la littérature.

Avant de conclure, nous voulons insister sur différents points. Les BZD sont souvent très utiles et très efficaces pour traiter l'anxiété chez les femmes enceintes (9, 11). Une récente méta-analyse (13) concernant les psychotropes montre qu'une augmentation du risque de malformation est associée à une très faible élévation du risque relatif (compte tenu de la faible incidence des malformations néonatales). Dans notre échantillon, les atrésies anales ne représentent que 1,9 % du total des malformations ; en

conséquence, malgré cette association significative, le risque absolu est extrêmement faible.

CONCLUSIONS

Nous pensons qu'il reste pertinent de prescrire des BZD à une femme enceinte, y compris durant le premier trimestre. Cependant, nous avons retrouvé, dans notre étude, 5 cas d'atrésie anale dans la population d'enfants malformés exposés aux BZD durant le premier trimestre de gestation, tous l'ont été avec le lorazépam (OR = 22,53, CI95 % = 2,43-209,21, $p = 0,0061$). Cela doit être interprété comme un signal, et d'autres investigations sont nécessaires pour documenter cette hypothèse.

Références

1. AARSKOG D. Association between maternal intake of diazepam and oral cleft. *Lancet* 1975 ; 2 : 921.
2. BERGMAN U, ROSA FW, BAUM C *et al.* Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet* 1992 ; 340, 8821 : 694-6.
3. CROMBIE DL, PINSENT RJ. Fetal effects of tranquilizers in pregnancy. *N Engl J Med* 1975 ; 293 : 198-9.
4. CZEIZEL A, LENDVAY A. In utero exposure to benzodiazepine. *Lancet* 1987 ; 1 : 628.
5. DOLOVITCH LR, ADIS A, REGIS VAILLANCOURT JM *et al.* Benzodiazepine use in pregnancy and major malformation or oral cleft : meta analysis of cohort and case control studies. *Br Med J* 1998 ; 317 : 838-43.
6. HARTZ SC, HEINONEN OP. Antenatal exposure to meprobamate and chlordiazepoxide in relation to malformation, mental development and childhood mortality. *N Engl J Med* 1975 ; 292 : 726-8.
7. INSTITUT EUROPEEN DES GENOMUTATIONS. Registre France/ Centre Est de malformations congénitales : Évolution sur 15 ans : 1979-1993. Lyon : IEG, 1996.
8. KERNS LL. Treatment of mental disorders in pregnancy. *J Nerv Ment Dis* 1986 ; 174 (11) : 652-9.
9. KULLANDER S, KALLEN B. A prospective study of drug and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1976 ; 55 : 105-11.
10. LAEGREID L, HAGBERG G, LUNDBERG A. Neurodevelopment in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines – a prospective study. *Neuropediatrics* 1992 ; 23 : 60-7.
11. McELHATTON PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994 ; 6 : 461-75.
12. OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES TOXICOMANIES (OFDT). Drogues et Dépendance. Paris : OFDT, 2002.
13. PELISSOLO A, BOYER P, LEPINE JP *et al.* Epidémiologie de la consommation des anxiolytiques et des hypnotiques en France et dans le monde. *L'Encephale* 1996 ; 22,3 : 187-96.
14. ROBERT E, GUIBAUD P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 1982 ; 2 : 937.
15. ROBERT E, VOLLSET SE, BOTTO L *et al.* Malformation surveillance and maternal drug exposure : the MADRE project. *Intern J Risk Safet Med* 1994 ; 6 : 75-118.
16. ROTHMAN K J, FYLER DC, GOLDBLATT A *et al.* Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol* 1979 ; 109 : 433-9.
17. ROSENBERG L, MITCHELL AA, PARSELLS JI *et al.* Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. *N Engl J Med* 1983 ; 309 : 1282-5.
18. SAFRA M J, OAKLEY GP, Jr. Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. *Lancet* 1975 ; 2 : 478-9.
19. SAXÉN I, SAXÉN L. Association between maternal intake of diazepam and oral cleft. *Lancet* 1975 ; 2 : 498.
20. SHADER R I, GREENBLATT DJ. More on drugs and pregnancy. *J Clin Psychopharmacol* 1995 ; 15 : 1-2.
21. SHIONO PH, MILLS JL. Oral cleft and diazepam use in pregnancy. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 919-20.
22. ST CLAIR SM, SCHIMMER RG. First-trimester exposure to alprazolam. *Obstet Gynecological* 1992 ; 80 : 843-6.