

Comité de rédaction

J. Descotes

C. Payen

C. Pulce

F. Testud

T. Vial

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance
162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon Cedex 03

EDITORIAL

Des morilles et des hommes

Avec le retour du printemps si impatiemment attendu, reviendra le temps des cueillettes, et notamment celle des morilles si appréciées des gourmets. Sans doute l'attention justement portée à la gyromitre, ou fausse morille, dont la neurotoxicité et l'hépatotoxicité peuvent conduire à des intoxications graves, nous a-t-elle fait oublier que l'autre, la vraie morille de nos bois peut aussi provoquer divers troubles neurologiques et digestifs, certes moins sévères, et ce, surtout en cas de consommation excessive. Bien que décrits il y a 30 ans, ces effets avaient été oubliés ou ignorés. Depuis 2 ans, la répétition d'appels reçus par les CAPTV nous rappelle que, comme la plupart des champignons réputés comestibles, la morille n'est pas atoxique. Outre le fait que cela souligne encore une fois qu'être "bio" n'est pas une garantie d'innocuité, il convient de rappeler que des substances ou produits, même s'ils sont connus depuis longtemps et considérés comme sans danger, peuvent ne pas s'avérer aussi inoffensifs que notre "expérience" semble le démontrer. La survenue d'effets nouveaux ou inattendus à la suite d'une exposition chimique ou d'un traitement médicamenteux doit toujours être évaluée sans aucun *a priori*. Seule une analyse objective permettra d'identifier un phénomène toxique jusque-là méconnu : telle est la mission des actions de vigilance, qu'il s'agisse de toxicovigilance, de pharmacovigilance ou d'addicto-vigilance.

J. Descotes

Question/Réponse : Le bisphénol A dans les biberons

Question

Mes filles de 2 et 4 ans ont été nourries avec du lait maternisé contenu dans des biberons en plastique transparent. Ces biberons ont fait récemment l'objet de polémiques dans les media et semblent même être interdits dans certains pays car ils libèreraient du bisphénol A, surtout lors de leur passage au four à micro-ondes. Quels sont les risques pour mes enfants, par ailleurs en parfaite santé ?

Réponse

Le bisphénol A (BPA) ou 2,2-bis(4-hydroxyphényle)propane est une substance chimique utilisée depuis plus de 50 ans comme monomère des résines polyépoxydiques et polycarbonates. Il se présente sous forme de cristaux blancs très peu hydrosolubles et non volatils (tension de vapeur : 5 mPa à 25°C). Le BPA est irritant pour la peau et les muqueuses, et sensibilisant expérimentalement. Sa toxicité

aiguë est très faible, comme en témoigne la valeur de sa DL50 par voie orale chez le rat, supérieure à 4000 mg/kg. Il n'est pas mutagène sur test bactérien et s'est montré non cancérigène chez les rongeurs. Les études de tératogenèse sont également négatives : ainsi chez la souris, des doses toxiques pour la mère produisent une toxicité fœtale mais n'augmentent pas les malformations. Les doses sans effet sur le fœtus sont de 640 et 1250 mg/kg par jour chez le rat et la souris respectivement, ce qui est extrêmement élevé. Le BPA est doué d'une activité œstrogénique faible, s'exprimant à des doses supérieures à 475 mg/kg : cela en fait ce qu'on appelle un perturbateur endocrinien. Il est pour cette raison classé par l'Union européenne dans la catégorie 3 des substances reprotoxiques : « substances préoccupantes pour la fertilité dans l'espèce humaine ».

Aucune intoxication systémique, aiguë et/ou chronique, par le bisphénol A n'a été

Dans ce numéro :

Editorial	1
Question/Réponse : Le bisphénol A dans les biberons	1-2
Syndrome neurologique en relation avec l'ingestion de morilles	2
Dysgueusie après ingestion de pignons de pin	3
Hématotoxicité du méthotrexate utilisé à faible dose : facteurs de risque	3-4
Prise en charge du syndrome de sevrage aux benzodiazépines	4
Fiche technique : Traitement de l'allergie saisonnière chez la femme enceinte ou qui allaite	

décrite chez l'homme. Chez les travailleurs qui y sont exposés, essentiellement dans l'industrie chimique et en plasturgie, le BPA est responsable d'eczémas de contact allergiques ; aucun retentissement sur la fertilité des ouvriers exposés n'a été signalé mais il est vrai qu'il n'a pas été spécifiquement recherché. La population générale est exposée par l'alimentation à des traces de BPA, provenant pour l'essentiel de sa migration à partir des emballages plastiques, notamment le vernissage intérieur des cannettes et boîtes de conserve métalliques. Après ingestion, le composé est éliminé principalement dans les urines sous forme conjuguée à l'acide glucuronique ; la demi-vie d'élimination est inférieure à 6 heures. De nombreuses études ont confirmé la présence du BPA dans l'organisme : le composé est ainsi retrouvé dans les urines de plus de 92 % de la population américaine. On peut le retrouver aussi dans le lait maternel : une étude japonaise récente portant sur 101 parturientes met en évidence une concentration moyenne dans le colostrum de 3,4 µg/l. Néanmoins à ce jour, rien n'indique que l'apport alimentaire en BPA - de l'ordre de 1 µg/kg par jour - présente un quelconque risque sanitaire.

Pour les nourrissons, ce sont effectivement les biberons en polycarbonate qui représentent la source majoritaire de bisphénol A, le chauffage accentuant son relargage. En

octobre 2008, le Canada a annoncé l'interdiction en 2009 de l'importation et de la vente des biberons en polycarbonate contenant du BPA, ainsi que la publicité sur ces produits. Cette décision relève d'une mesure de précaution extrêmement prudente puisque le communiqué du ministère de la santé canadien précise dans le même temps que les doses reçues par le biais de l'alimentation au biberon sont inférieures aux doses dangereuses, elles-mêmes déterminées avec de très larges coefficients de sécurité. En effet, plusieurs évaluations de risque ont été effectuées par des organismes publics. En janvier 2007, l'Agence Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) avait relevé la dose journalière acceptable (DJA) en BPA de 0,01 à 0,05 mg/kg pour prendre en compte les dernières données disponibles. En août 2008, la Food & Drug Administration (FDA) américaine avait conclu que la présence de BPA dans les emballages en plastique en contact avec des produits alimentaires ne représentait pas un danger, compte tenu des niveaux de dose rencontrés, y compris pour les nourrissons. Néanmoins, les six plus gros fabricants de biberons des USA ont annoncé en mars 2009 vouloir bannir le BPA. En ce qui concerne vos enfants, aucune inquiétude particulière n'apparaît donc justifiée.

F. Testud

Syndrome neurologique en relation avec l'ingestion de morilles

Durant le printemps 2006, le CAPTV d'Angers a enregistré à deux reprises, des cas rapportant des troubles neurologiques dans les suites d'une consommation de morilles. Dans le même temps, le CAPTV de Lyon notait deux autres cas. Deux articles parus dans des revues mycologiques allemande (1962) et espagnole (2003) rapportaient plusieurs observations semblables. Lors du congrès européen des centres antipoison (EAPCCT) de 2007, l'équipe du CAP de Munich rapportait six autres cas.

Une étude rétrospective, conduite sur la période 1975-2007 par l'interrogation des bases de données des centres antipoison et centres de toxicovigilance, a permis de sélectionner des dossiers d'intoxication par morille et de décrire ce syndrome. L'analyse a porté sur les dossiers, avec symptômes, de patients ayant consommé des morilles, dont l'imputabilité était évaluée comme au moins « possible ». L'interrogation a permis de sélectionner 197 dossiers (286 intoxiqués). Dans 80 dossiers (129 intoxiqués), un syndrome neurologique était présent (40 % des intoxications). Les autres dossiers étaient constitués d'un syndrome digestif isolé (délai médian de survenue : 5 heures).

Le syndrome neurologique a pu être défini cliniquement par l'apparition, après un délai médian de 12 heures, de tremblements (53 %), vertiges ou ébriété (53 %), troubles de l'équilibre ou ataxie (21 %), plus ou moins intriqués, associés ou non à des troubles digestifs. Des troubles oculaires très polymorphes étaient présents dans 34 cas. Ce syndrome était spontanément résolutif en 12 heures environ.

A l'exception de 2 dossiers impliquant un morillon, aucune ambiguïté sur l'identification de l'espèce n'a pu être suspectée

(notamment pas de confusion, évoquée ou confirmée, avec une gyromitre). Il s'agissait d'une espèce fraîchement ramassée dans la quasi-totalité des cas (93,2 %) pour lesquels l'information était précisée. Le risque n'a pu être rattaché à un défaut de cuisson (lorsque le degré de cuisson était précisé, son insuffisance n'était relevée que dans 46 % des cas et une cuisson prolongée a été soulignée dans 16 dossiers). Bien que l'ingestion d'une grande quantité de morilles (plus d'une assiette ou plusieurs repas consécutifs) n'ait été précisée que dans 35,9 % des cas ayant présenté des troubles neurologiques, il semble que ce soit un facteur de risque ; cette "surconsommation" n'étant rapportée que dans 5,8 % des cas ayant présenté un syndrome digestif isolé ($p=0.001$).

Le mécanisme impliqué reste inconnu. L'hypothèse de la présence d'une toxine, pas (ou peu) thermolabile, comme celle d'une contamination extrinsèque par un microorganisme ou un xéno-biotique reste à démontrer. Dans l'attente de disposer de plus d'informations sur les déterminants de cette intoxication (une enquête complémentaire est en cours et la recherche d'une éventuelle toxine se doit d'être réalisée), le grand public (tout comme le clinicien) doit d'ores et déjà être informé de l'existence de ce risque récemment identifié, notamment lors de la consommation d'une grande quantité de morilles.

Il convient de rappeler aux ramasseurs de champignons les précautions à prendre lors de toute cueillette (espèce bien identifiée, en bon état propre à la consommation ; pas de transport dans un sac plastique) et lors de leur préparation (qualité de la conservation, cuisson suffisante d'au moins 20 minutes).

P. Saviuc, C. Pulce

Dysgueusie après ingestion de pignons de pin.

Cinq cas de dysgueusie suite à l'ingestion de pignons de pin ont été rapportés au CAPTV de Lyon entre la fin de l'année 2008 et le début de 2009. Les symptômes se manifestant 1 à 2 jours après l'ingestion, sont décrits comme un goût amer et métallique qui apparaît ou réapparaît à l'ingestion d'un aliment quelconque. Cette dysgueusie retardée persiste pendant 4 à 7 jours. Dans tous les cas, il s'agissait de graines achetées en grande surface et provenant de Chine.

Le pignon de pin est la graine comestible à coquille dure, produite par le cône femelle du pin, communément appelée "pomme de pin". En Europe, deux espèces de pin produisent des graines comestibles crues comme cuites : le pin parasol (*Pinus pinea*), typique du pourtour méditerranéen; et le pin cembro ou pin des Alpes (*Pinus cembra*), caractéristique des Alpes et des Carpates. Les graines du pin d'Alep sont utilisées dans certaines recettes orientales où elles sont pilées et cuites. Certaines espèces de pin asiatique produisent aussi des graines comestibles et sont distribuées en France dans le circuit de la grande distribution.

Dans la littérature, les seuls cas d'intoxication aux pignons de pin sont mentionnés dans un résumé du 38^{ème} congrès de la Société de Toxicologie Clinique (2001). Un médecin

du CAP de Bruxelles a rapporté deux épisodes de dysgueusie après ingestion de pignons de pin chez un collègue anesthésiste. Lors du premier épisode, les symptômes ont commencé 48 heures après l'ingestion et ont duré pendant quelques jours. La relation avec l'ingestion n'a été faite que lors d'un repas ultérieur partagé avec d'autres convives ayant tous présenté une sensation de goût amer 48 heures plus tard. Lors d'une analyse, les graines en question ont été jugées impropres à la consommation car oxydées, mais elles ne présentaient pas de contamination fongique. Six cas similaires ont été rapportés dans les mois suivants concernant des graines importées de Chine d'espèce non identifiée. La recherche de métaux lourds et de pesticides était négative. Une analyse chromatographique effectuée sur deux échantillons responsables de la dysgueusie a permis l'identification de triglycérides constitués par des acides gras insaturés en C16-18 dont le rôle dans l'intoxication reste hypothétique.

L'origine chinoise des graines reste à présent le seul élément commun aux cas récemment rapportés. L'hypothèse d'une confusion possible avec des graines de pin d'une autre origine que celles habituellement récoltées est soulevée. Une enquête nationale de toxicovigilance est en cours.

A. D'Amico

Hématotoxicité du méthotrexate utilisé à faible dose : facteurs de risque

Le méthotrexate à faible dose (< 25mg/semaine) est largement utilisé dans les pathologies inflammatoires chroniques, notamment rhumatologiques et dermatologiques. Même aux faibles doses, sa toxicité hématologique reste une complication potentiellement sévère.

Chez les patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde, la prévalence de l'hématotoxicité a été estimée à 3% et le risque de pancytopenie à 1,4 %. Des suivis de cohortes plus récents indiquent que ce risque est probablement plus faible. Cette pancytopenie, d'apparition brutale, peut survenir à n'importe quel moment du traitement. Dans une synthèse portant sur 70 cas, la dose cumulative moyenne était ainsi de 675 mg, allant de 10 mg (soit une seule prise) à 4800 mg (soit plusieurs années de traitement). Une surveillance mensuelle de la numération formule sanguine est nécessaire et toute modification significative impose l'arrêt du méthotrexate.

Plusieurs facteurs de risque ont été suggérés :

- la présence d'une hypoalbuminémie peut augmenter la fraction libre du méthotrexate (environ 50 à 70 % du méthotrexate est fixé aux protéines), et donc sa toxicité,
- une carence préexistante en folates peut majorer le potentiel hématotoxique du méthotrexate, antagoniste de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase et la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. La prescription d'une supplémentation en folates n'est cependant pas consensuelle,

- la présence d'une insuffisance rénale expose à un risque d'accumulation et de surdosage, le méthotrexate étant majoritairement éliminé par voie rénale. L'insuffisance rénale sévère contre-indique l'utilisation du méthotrexate et une surveillance mensuelle de la fonction rénale est nécessaire chez les autres patients. Si aucune recommandation d'adaptation de la posologie n'est prévue chez l'insuffisant rénal, il est néanmoins recommandé d'utiliser des doses plus faibles chez la personne âgée,
- la présence d'une infection,
- la personne âgée, parce qu'elle peut cumuler potentiellement tous ces facteurs de risque.

Une attention particulière doit être portée sur les interactions médicamenteuses car certaines associations peuvent augmenter l'hématotoxicité du méthotrexate. Il peut s'agir d'une potentialisation des effets antifoliques lors de l'association du méthotrexate à un autre anti-folique, principalement triméthoprim, sulfasalazine et certains anti-épileptiques (barbituriques, carbamazépine, phénytoïne). Une diminution de l'élimination rénale par compétition au niveau de la sécrétion tubulaire active du méthotrexate est possible avec les pénicillines (association déconseillée même si ce risque semble exceptionnel et surtout à prendre en compte chez la personne âgée ou ayant une fonction rénale altérée), le probénécide et la phénylbutazone sous toutes ses formes

galéniques (association contre-indiquée). Une augmentation de la toxicité hématologique est possible avec les AINS et l'acide acétylsalicylique aux posologies supérieures à 500 mg/j. Ces associations nécessitent une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines et un renforcement de la surveillance de la fonction rénale.

Enfin, le risque d'erreurs médicamenteuses associé à l'administration hebdomadaire du méthotrexate faible dose par voie orale doit être souligné. La plupart du temps, celles-ci résultent d'un non respect du caractère séquentiel des administrations (par exemple prise quotidienne accidentelle

du traitement au lieu d'une prise hebdomadaire).

En conclusion, l'usage du méthotrexate, même à faible dose n'est pas à banaliser. Les interactions médicamenteuses potentielles sont à surveiller et la conduite du traitement doit être clairement expliquée. Même si les effets indésirables hématologiques du méthotrexate à faible dose sont relativement rares, la connaissance des facteurs de risque permettrait de réduire leur fréquence.

F. Ranchon

Prise en charge du syndrome de sevrage aux benzodiazépines

Tout consommateur chronique de benzodiazépines (BZD) est exposé en cas d'arrêt brutal, voire lors d'une réduction de la dose, au risque de syndrome de sevrage. Ce syndrome de sevrage s'accompagne fréquemment d'anxiété, d'insomnie et de céphalées ; il peut être marqué par des signes plus spécifiques à type de confusion et d'hallucinations ; plus rarement, il peut occasionner des troubles de la vigilance, des convulsions, une incoordination motrice, voire un coma. Plusieurs éléments sont identifiés comme facteurs de risque d'un syndrome de sevrage sévère : une posologie élevée de BZD ; la consommation de BZD à demi-vie courte ; une diminution de posologie trop rapide ; l'existence d'une dépression associée ou d'une anxiété importante au début de l'arrêt ; et la surconsommation régulière d'alcool ou d'autres substances psycho-actives. En cas de syndrome de sevrage grave aux BZD (confusion, hallucinations, troubles de vigilance, convulsions voire coma), une hospitalisation et un traitement symptomatique s'impose.

L'arrêt progressif sur une longue période (de plusieurs semaines – généralement 4 à 10 – à plusieurs mois en cas de facteurs de risque) est unanimement recommandé. En cas de sevrage impliquant une BZD à demi-vie courte (alprazolam, lorazépam...), une substitution progressive (commencer par la prise du soir) par une BZD à demi-vie longue (diazépam ou prazépam) peut être envisagée avant de procéder à une décroissance par palier. Plusieurs schémas de réduction de dose existent. Une diminution, toutes les unes à deux semaines, de l'ordre de 25 % de la posologie peut être proposée dans le contexte d'un sevrage en ambulatoire. Cette réduction sera plus faible (de l'ordre de 10 %) en cas de facteurs de risque. Le rythme de cette décroissance est fonction de la réponse clinique du patient. Si des signes de sevrage sans gravité surviennent lors d'une phase de réduction de dose, il est recommandé de revenir au palier antérieur, puis de reprendre une diminution plus progressive. Si ces signes surviennent

après l'arrêt complet des BZD (ou apparentés), il est fortement recommandé de ne pas réinstaurer le traitement (un effet rebond se doit d'être individualisé du syndrome de sevrage). Si ces signes persistent, une réévaluation diagnostique s'impose pour une prise en charge spécifique d'une éventuelle rechute de la pathologie ayant conduit à la prescription de BZD (dépression, troubles anxieux etc.).

Le recours à des médicaments d'aide au sevrage peut s'avérer utile. Il est alors indispensable d'éviter les molécules abaissant le seuil épileptogène. Le choix peut se porter vers certains bêta-bloquants (propranolol) en cas de somatisation anxieuse ; vers certains neuroleptiques sédatifs (cyamémazine) en cas de récurrence de l'insomnie ; vers les antidépresseurs de type IRS ou IRSN en cas de dépression secondaire... Enfin, la psychothérapie d'aide au sevrage est également recommandée et le choix d'un moment propice à l'initialisation du processus est indispensable (comme pour le sevrage tabagique !). Il faut en outre savoir adapter les objectifs au cas par cas. Ainsi, à défaut d'un arrêt complet – et bien que ce soit l'objectif vers lequel tendre – l'obtention d'une réduction des doses est un résultat favorable, a fortiori en cas de planification d'une tentative d'arrêt ultérieure. Une abstinence totale s'avère impossible chez 20 – 30 % des patients et le taux de rechute à 1 an n'est pas négligeable (27 à 87 % des patients devenus abstinents).

Le syndrome de sevrage peut être un obstacle important à l'arrêt des BZD et doit à ce titre être prévenu. La première des mesures consiste en un respect du Résumé des Caractéristiques du Produit en termes de durée de traitement (le risque d'un syndrome sevrage est plus faible en cas de traitement d'une durée inférieure à 3 mois), de respect des posologies recommandées et de la pertinence de l'indication d'un traitement prolongé et/ou à posologie élevée.

A. Boucher

Ecrivez-nous

Centre Antipoison
Centre de Pharmacovigilance
162, avenue Lacassagne
69424 Lyon Cedex 03
Tél. : 04 72 11 94 11 - Fax : 04 72 11 69 85

Appelez-nous

Centre Antipoison
04 72 11 69 11

Toxicovigilance
04 72 11 94 03

Pharmacovigilance
04 72 11 69 97

Pharmaco
Dépendance
04 72 11 69 92

Traitement de l'allergie saisonnière chez la femme enceinte ou qui allaite

Fiche Technique de
Pharmacovigilance

La fréquence des rhinites allergiques et allergies saisonnières a augmenté au cours de ces dernières décennies. On estime ainsi que 15 à 25 % de la population européenne est atteinte.

Durant la grossesse, environ 30 % des patientes se plaignent d'une rhinite. S'il n'y a pas de preuve que la grossesse affecte l'incidence des allergies saisonnières, la survenue d'une rhinite vasomotrice de la grossesse est possible en raison des modifications hormonales induisant une augmentation du flux sanguin nasal et de la production des sécrétions par la muqueuse nasale. De même, la rhinite allergique est souvent amplifiée chez la femme enceinte en raison de ces changements hormonaux.

La rhinite pourrait être indirectement nuisible pour le fœtus en ayant des effets néfastes sur le sommeil, l'alimentation et la stabilité émotionnelle de la mère. En plus de l'inconfort qu'elle provoque, la rhinite non traitée peut exacerber un asthme préexistant ou prédisposer à une sinusite. Pour ces raisons, le traitement de la rhinite devrait être optimisé durant la grossesse.

Grossesse

Antihistaminiques oraux de 1^{re} génération : dexchlorphéniramine (Polaramine®).

Il s'agit d'un médicament ancien, pour lequel les données expérimentales n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène. Par ailleurs, une longue expérience clinique sans aucun élément inquiétant en terme de tératogénicité atteste de sa potentielle innocuité. La dexchlorphéniramine a longtemps été considérée comme l'antihistaminique de choix au cours de la grossesse. Mais ce médicament peut induire une sédation marquée chez le nouveau-né comme chez la mère, et des effets anticholinergiques chez le nouveau-né (bouche sèche, rétention urinaire, tachycardie), ce qui peut limiter son utilisation, particulièrement en fin de grossesse.

Antihistaminiques oraux de 2^e génération : loratadine (Clarityne®), desloratadine (Aerius®), fexofénadine (Telfast®), cétirizine (Zyrtec®), lévocétirizine (Xyzall®).

S'il a longtemps été argué que le recul clinique était plus limité avec ces médicaments qu'avec les antihistaminiques de 1^{re} génération, les données paraissent actuellement suffisamment étayées pour lever les incertitudes et autoriser leur pres-

cription au cours de la grossesse. Une étude suédoise avait initialement mis en évidence une augmentation du nombre de cas d'hypospadias chez les nouveau-nés exposés *in utero* à la loratadine au 1^{er} trimestre de la grossesse (2,7 cas sur 500 contre 1 cas sur 500 chez les nouveau-nés non exposés). Cette étude comportait cependant de nombreuses limites, notamment l'absence de groupe témoin pour contrôler des facteurs confondants comme les antécédents familiaux d'hypospadias. Par la suite, d'autres études complémentaires ainsi que l'analyse de plusieurs registres de naissances portant sur plusieurs centaines de grossesses exposées ont permis d'admettre que ces premiers résultats étaient probablement liés au hasard. La loratadine peut donc être raisonnablement considérée comme non tératogène. Les données disponibles pour les autres molécules ne permettent pas non plus d'évoquer un risque tératogène ou fœtotoxique. Enfin, ces médicaments peu liposolubles atteignent peu le système nerveux central et sont moins sédatifs. Ils ne présentent pas d'effets anticholinergiques. Les effets indésirables chez le nouveau-né sont donc moins à craindre qu'avec les antihistaminiques H1 de 1^{re} génération. Ces médicaments sont actuellement considérés comme les antihistaminiques de 1^{re} intention, quel que soit le stade de la grossesse.

Antihistaminiques locaux : azélastine (Allergodil®), Prorhinite®).

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'usage de cet antihistaminique chez la femme enceinte. Ce médicament est faiblement absorbé ; l'exposition systémique est très limitée. Les risques pour le fœtus semblent donc improbables. Néanmoins, l'utilisation de ce médicament est à éviter au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse compte tenu du manque de données.

Stabilisateurs des mastocytes : cromoglycate sodique (Lomusol®).

La biodisponibilité de ce médicament par voie topique très faible (inférieur à 10 %) et les effets indésirables sont rares. Le cromoglycate est largement utilisé dans le traitement prophylactique des pathologies allergiques dont l'asthme et la rhinite allergique. Bien que peu de données existent chez la femme enceinte, l'absence d'effet tératogène expérimental et l'ancienneté d'utilisation de ce médicament sont des arguments en faveur de son innocuité pendant la grossesse. Ce médicament constitue donc un recours possible chez la femme enceinte.

Corticoïdes locaux (inhalés ou par voie nasale) : budésonide (Pulmicort®), béclométhasone (Becotide®).

Une méta-analyse a démontré que les corticoïdes locaux sont plus efficaces que les antihistaminiques oraux pour réduire les symptômes de la rhinite allergique, leur avantage étant plus marqué pour la congestion nasale. Une efficacité clinique supérieure a aussi été établie pour les corticoïdes locaux comparativement aux antihistaminiques locaux et au cromoglycate sodique. Même lorsqu'ils sont administrés par voie nasale, les corticoïdes ont un effet comparable aux antihistaminiques oraux sur la conjonctivite de la rhinite allergique saisonnière et peuvent avoir un effet bénéfique sur les symptômes d'hyperréactivité bronchique chez les patients présentant un asthme concomitant. Malgré de petites différences observées dans certaines études, il semble que les différents corticoïdes locaux soient d'efficacité similaire. Une seule administration journalière est suffisante dans la plupart des cas, ce qui favorise l'observance thérapeutique. Les corticoïdes locaux sont généralement bien tolérés. L'irritation du nez et de la gorge, la sécheresse nasale et une épistaxis mineure sont des effets indésirables associés à leur usage.

Les effets systémiques des corticoïdes par voie locale sont rares à posologie usuelle en raison de leur concentration plasmatique très faible. Le recul lié à la prise des corticoïdes inhalés est très important au cours de la grossesse puisqu'il s'agit de l'un des traitements de 1^{er} recours dans la pathologie asthmatique. Le budésonide et la béclométhasone sont les molécules pour lesquelles le recul est le plus important, ils sont à utiliser en 1^{re} intention. Néanmoins, tous les corticoïdes inhalés peuvent être utilisés au cours de la grossesse, quel que soit le stade. Ainsi, le traitement d'une patiente stabilisée par un autre corticoïde ne doit pas nécessairement être modifié lors de la découverte d'une grossesse.

Allaitement

Le traitement de la rhinite allergique ou de l'allergie saisonnière est quasiment le même, que la femme soit enceinte ou qu'elle allaite.

Antihistaminiques oraux de 1^{re} génération : dexchlorphéniramine (Polaramine®), méquitazine (Primalan®).

Ces médicaments ont une indication chez le nourrisson, ce qui constitue un argument rassurant. Néanmoins, leurs propriétés anticholinergiques peuvent théoriquement induire une diminution de la production lactée, notamment avant que celle-ci ne soit bien établie. Des symptômes généralement bénins de type sédation, irritabilité ou coliques peuvent être observés chez le nouveau-né exposé via l'allaitement. Compte tenu de ces données, ces médicaments constituent un traitement de 2^e intention au cours de l'allaitement.

Antihistaminiques oraux de 2^e génération : loratadine (Clarityne®), desloratadine (Aerius®), fexofénadine (Telfast®), cétirizine (Zyrtec®), lévocétirizine (Xyzall®).

La loratadine est utilisée en pédiatrie à partir de 2 ans, et les autres molécules à partir de 6 mois. Ces médicaments sont très peu sédatifs et ne possèdent pas de propriétés anticholinergiques. Les concentrations retrouvées dans le lait sont très faibles (généralement < à 2 % de la dose maternelle rapportée au poids). Aucun effet indésirable grave n'a été répertorié chez les nourrissons exposés via l'allaitement. Ces

médicaments sont donc considérés comme les antihistaminiques de choix au cours de l'allaitement.

Antihistaminiques locaux : azélastine (Allergodil®, Prorhinite®).

Il n'y a pas de donnée publiée sur l'usage de ce médicament au cours de l'allaitement. Toutefois, le profil des effets indésirables est limité à des effets locaux et sans critère de gravité. Les quantités de médicament absorbées sont très faibles et l'exposition systémique quasiment nulle. Il est donc peu probable que cette substance se retrouve dans le lait maternel en quantité cliniquement significative. L'azélastine peut être utilisée à la dose usuelle, si nécessaire, chez la femme qui allaite.

Stabilisateurs des mastocytes : cromoglycate sodique (Lomusol®).

Il n'y a pas de données publiées sur l'usage de ce médicament au cours de l'allaitement. Les données cinétiques indiquent que moins de 1 % de la substance inhalée sont retrouvés dans la circulation générale. La $\frac{1}{2}$ vie plasmatique est inférieure à 1 heure. A ce jour, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté chez les nourrissons exposés via l'allaitement. Il est donc très improbable que le cromoglycate se retrouve en quantité cliniquement significative chez le nourrisson. Ce médicament peut être utilisé en cas de nécessité au cours de l'allaitement.

Corticoïdes locaux : budésonide (Pulmicort®).

D'après les résultats d'une étude récente, incluant 8 patientes asthmatiques traitées par budésonide inhalé, un nouveau-né allaité exclusivement recevrait moins de 0.3% de la dose maternelle ajustée au poids. La biodisponibilité orale du budésonide est d'environ 10%. En prenant l'hypothèse maximaliste d'une biodisponibilité de 100% à partir du lait maternel, les concentrations plasmatiques chez le nouveau-né seraient très faibles (1/600 des concentrations plasmatiques maternelles). D'ailleurs, les concentrations plasmatiques de budésonide évaluées chez 5 des nouveau-nés de cette étude étaient inférieures à la limite de quantification. Pour les autres corticoïdes inhalés ou utilisés par voie nasale, les taux susceptibles d'être retrouvés dans le lait sont probablement trop faibles pour être retrouvés en quantité cliniquement significative. En résumé, le budésonide est le corticoïde de choix au cours de l'allaitement. La poursuite d'un traitement par un autre corticoïde local est également possible.

En définitive, la rhinite allergique peut être considérée, de prime abord, comme une pathologie bénigne. Tout un arsenal thérapeutique efficace est possible chez la femme enceinte ou qui allaite. Il est important d'assurer une prise en charge thérapeutique efficace de ces patientes. Ceci permet de limiter l'inconfort généré par cette pathologie, mais aussi d'éviter la survenue de complications telles que l'exacerbation d'un asthme préexistant ou l'apparition d'une sinusite.

C. Garayt

Classez la Fiche Technique de
chaque numéro de VIGItox