

Journée annuelle de l'ASPP à Zurich, 17 novembre 2016

Maladies allergiques pendant la grossesse et l'allaitement (2^e partie)

Barbara Lardi

Les maladies allergiques sont en augmentation, et leur prévention et gestion durant la grossesse et l'allaitement revêtent donc une grande importance. Les dernières connaissances et lignes directrices sur les réactions allergiques cutanées et les allergies alimentaires ont été présentées à la journée annuelle de l'Association Suisse de Pharmacologie Périnatale.

Les maladies allergiques respiratoires ont été abordées dans la première partie de cet article (voir *pharmaJournal* 3/2017). Cette deuxième partie est consacrée aux réactions allergiques cutanées et aux allergies alimentaires.

Intolérance cutanée après application de produits dermato-pharmaceutiques.

Les intolérances cutanées qui se manifestent après une application topique de substances, y compris de produits derma-

to-pharmaceutiques, peuvent être la conséquence de contacts répétés et intenses avec une multitude de substances (à effet toxique cumulatif ou irritant toxique, donc non allergisant) ou d'un contact avec une substance à laquelle une personne est sensibilisée (effet allergisant). Le risque de développer une intolérance cutanée dépend d'une part de l'état de la peau (barrière cutanée lésée ou intacte, inflammation cutanée) et d'autre part des substances utilisées. Le risque de sensibilisation dépend de l'état de la barrière cutanée (cf. Tabl. 1).

Tableau 1: Risque de sensibilisation.

	Stratum corneum (couche cornée) intact, tissu sous-jacent normal	Stratum corneum endommagé*, tissu sous-jacent normal	Stratum corneum endommagé*, tissu sous-jacent enflammé**
Risque de sensibilisation	2%	8%	39%

Le risque de sensibilisation augmente légèrement lorsque la principale barrière cutanée (stratum corneum) est abîmée. Le risque de sensibilisation augmente de façon marquée lorsque le tissu sous-jacent est enflammé (Basketter D et al., *Regul Toxicol Pharmacol* 2016).

* Tape stripping ** Irritation par laurylsulfate de sodium

Tableau 2: Excipients susceptibles de provoquer un eczéma de contact.

Excipients	Conservateurs	Antioxydants	Parfums
Lanoline	Thiomersal	Éthylènediamine	Mélange de parfums I (fragrance mix I [FM I])
Propylèneglycol	Parabène	Métabisulfite de sodium	Baume du Pérou
Alcool cétylique	Acide benzoïque	Butylhydroxyanisole	Huile de lavande
Nonoxynol-9	Chlorure de benzalkonium	EDTA	etc.
Oxyde de dodécyl-diméthylamine (Lauramine oxide)	Chlorocrésol	etc.	
Alcool benzylique	Acide sorbique		
etc.	Méthylisothiazolinone (depuis 2013)		

Cette liste change constamment car de nouvelles substances ayant un potentiel de sensibilisation apparaissent sans cesse, comme la méthylisothiazolinone. Lorsque des substances ne sont plus utilisées, leur taux de sensibilisation dans la population diminue (Goossens RA, *Immunol Allergy Clin North Am*, 2014).

On ne sait pas exactement à quel point les modifications cutanées qui interviennent pendant la grossesse peuvent avoir une influence sur la probabilité de développer une sensibilisation. Il faut aussi tenir compte des caractéristiques du produit, à savoir s'il est destiné à rester sur la peau ou s'il doit être enlevé par rinçage. Par exemple, le laurylsulfate de sodium est un tensio-actif utilisé dans les produits à rincer alors qu'il peut entraîner des lésions toxiques cumulatives au niveau de la barrière cutanée s'il fait partie des composants de produits destinés à rester sur la peau (p.ex. Aqueous Cream BP). Il existe beaucoup d'études sur la sensibilisation (allergique) à des substances actives contenues dans les produits dermato-pharmaceutiques (p.ex. les corticostéroïdes), mais les excipients sont également impliqués (cf. Tabl. 2). Il est d'ailleurs souvent difficile d'identifier entre les deux lequel est le vrai respon-

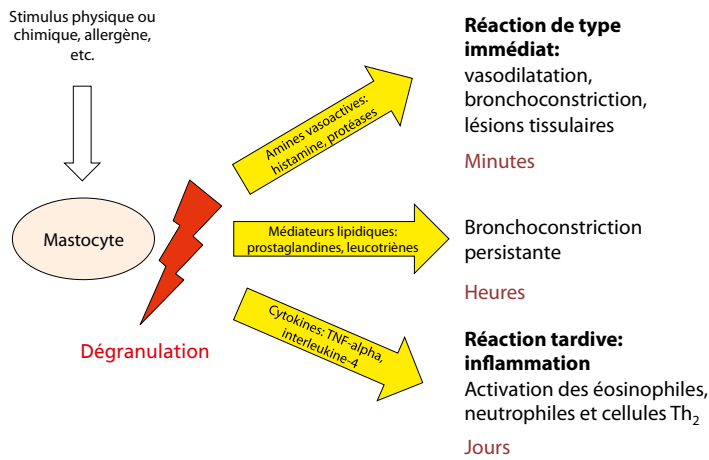
sable.
*Exposé du Prof. Dr phil. nat.
Christian Surber.*

L'urticaire lors de la grossesse et l'allaitement

À la différence des dermatites de contact allergiques, une urticaire est déclenchée par une dégranulation mastocytaire. En l'espace de quelques minutes, des amines vaso-actives (histamine) sont libérées, déclenchant une vasodilatation et une bronchoconstriction. Les mastocytes actifs libèrent d'autres médiateurs, comme les prostaglandines et les leucotriènes, qui induisent une bronchoconstriction persistante. Pour finir, les cytokines (TNF-alpha, IL-4) également libérées activent les éosinophiles, neutrophiles et cellules Th2, contribuant ainsi à la phase tardive d'une réaction allergique.

Une telle dégranulation mastocytaire peut être déclenchée par de très nombreux agents nocifs, comme des irritants chimiques ou physiques mais aussi par des médicaments (cf. Fig. 1). Le plus souvent,

10 **Figure 1: Représentation simplifiée et schématique du déclenchement d'une urticaire.**



Sous l'effet de différents stimuli, un mastocyte est activé et libère ses granula. Les médiateurs libérés sont responsables des symptômes de l'urticaire. Comme pour les allergies, on fait la distinction entre les réactions immédiates et les réactions tardives. Les médiateurs impliqués montrent clairement qu'une réaction de type immédiat doit être traitée autrement qu'une réaction de type tardif ou qu'une urticaire chronique (illustration adaptée par T. Kündig).

lorsque le prurit est soulagé par le frottement, il s'agit d'une urticaire (cf. Fig. 2).

Une urticaire persistant plus de six semaines est considérée comme chronique. Une urticaire chronique n'est que très rarement d'origine allergique, mais pratiquement toujours idiopathique. Le traitement consiste à éviter les facteurs déclencheurs, comme le froid ou la pression, et à soigner les symptômes.

En premier lieu, on recourt à un antihistaminique de dernière génération, non sédatif. Si aucune amélioration n'est

constatée après deux semaines, la dose peut être multipliée jusqu'à quatre. Et si cela n'apporte toujours pas d'amélioration, on peut lui associer l'omalizumab, le montelukast ou – à court terme – un corticostéroïde oral.

La prise d'antihistaminiques pendant la grossesse est considérée comme sûre. Elle exerce probablement un effet protecteur, étant donné l'influence négative que pourraient avoir de fortes concentrations d'histamine sur le fœtus. Auparavant, les antihistaminiques de première génération étaient utilisés en première intention

mais ceux-ci n'ont actuellement plus de place dans le traitement de l'urticaire, en raison notamment de leurs effets indésirables centraux, c'est-à-dire sédatifs.

La loratadine et la cétirizine sont les antihistaminiques de seconde génération pour lesquelles on dispose des données les mieux fournies. Le traitement des femmes enceintes ou allaitantes est le même que pour les autres adultes. L'omalizumab a été classé dans l'ancienne catégorie B de médicaments pour femmes enceintes de la FDA; les données sur son utilisation durant la grossesse sont toutefois rares, raison pour laquelle l'emploi de cette substance n'est justifié que dans les cas graves. *Exposé du Dr méd. Thomas M. Kündig.*

Allergies alimentaires

La plupart des allergies alimentaires se manifestent par des symptômes cutanés tels que des rougeurs, de l'urticaire et/ou un angioœdème. Une conjonctivite et une rhinite peuvent également être associées. L'allergie devient dangereuse lorsque les voies respiratoires sont touchées (œdème laryngé, crise d'asthme), voire potentiellement mortelle en cas d'anaphylaxie.

De nombreuses allergies alimentaires du nourrisson disparaissent avec l'âge alors que d'autres, par exemple les allergies aux arachides, aux poissons ou aux crustacés, subsistent toute la vie. Chez les adultes, ce sont les allergies croisées entre les pollens et les aliments d'origine végétale qui dominent. Les personnes qui croient avoir une allergie alimentaire sont très nombreuses, les IgE dirigés contre l'aliment suspecté ne sont retrouvés que chez une partie d'entre elles, et même si c'est le cas, l'allergie n'est qu'en partie pertinente (anamnèse positive et test de provocation positif).

En raison de l'augmentation des allergies alimentaires, la prévention est plus

Figure 2: Différences entre urticaire et eczéma.



À gauche: une urticaire et ses papules typiques. Le prurit s'apaise sous l'effet de frottement, et les marques de grattage sont donc rares. À droite: un eczéma accompagné de marques de grattage.

Illustrations tirées de l'exposé du Dr méd. Thomas M. Kündig.

Ligne directrice pour la gestion des allergies alimentaires IgE-dépendantes (2015)

- Allaiter exclusivement les quatre premiers mois de vie;
- Si l'allaitement ne suffit pas, donner un hydrolysate aux enfants à risque les quatre premiers mois de vie;
- Pas de restriction diététique de la mère pendant la grossesse et l'allaitement;
- Pas de restriction diététique de l'enfant à des fins de prévention primaire;
- Pas de report de la nourriture d'appoint.

importante que jamais. Durant la grossesse, la question de savoir si une désensibilisation peut déjà se faire chez le fœtus (in utero) se pose. Divers allergènes puissants, issus par exemple de l'arachide, ont pu être détectés dans le liquide amniotique. Cependant, aucun IgE spécifique à l'arachide n'a été détecté dans le sang du cordon ombilical après la naissance. Des allergènes ont aussi été détectés dans le lait maternel. Mais les études d'observation ou interventionnelles menées n'ont pas pu prouver un lien entre une alimentation pauvre en allergènes durant la grossesse et l'allaitement et l'incidence des eczémas atopiques pendant les 18 premiers mois de vie.

Exposé du Prof. Dr méd.
Barbara Ballmer-Weber.

Tableau 3: Classification des différents types de réactions allergiques sévères.

Degré	Peau	Tube gastro-intestinal	Système respiratoire	Système cardiovasculaire
I	Prurit Urticaire Flush Angioœdème	-	-	-
II	Prurit Urticaire Flush Angioœdème	Nausées Colique	Rhinite Enrouement Dyspnée laryngée	Tachycardie: augmentation à ≥ 20/min Chute de la pression artérielle ≥ 20 mm Hg
III	Prurit Urticaire Flush Angioœdème	Vomissements Défécations	Œdème laryngé Bronchospasme Cyanose	Choc Perte de conscience
IV	Prurit Urticaire Flush Angioœdème	Vomissements Défécations	Arrêt respiratoire	Arrêt cardiovasculaire

Données selon Ring et Messmer 2007.

Choc allergique

Une vraie allergie est précédée d'une sensibilisation. Elle se manifeste donc au plus tôt cinq à sept jours après le premier contact avec la substance incriminée. En cas de réactions pseudoallergiques, par exemple lors de l'administration d'un antibiotique, un choc anaphylactique peut déjà se déclarer lors du premier contact (cf. Fig. 3).

Agents fréquemment responsables de réactions anaphylactiques sévères

- Aliments;
- Venins d'insectes;
- Médicaments (surtout AINS, produits de contraste, antibiotiques, opiacés, fer par injection i.v., anesthésiques locaux).

Une anaphylaxie est une réaction allergique (ou pseudoallergique) systémique sévère, d'apparition aiguë se manifestant par des symptômes de réaction d'hyper-sensibilité de type immédiat (cf. Fig. 3). Ces derniers peuvent survenir de manière isolée, en parallèle ou de façon séquentielle.

Le traitement d'une femme enceinte souffrant d'anaphylaxie ne diffère pas de celui de personnes qui ne sont pas enceintes.

Traitements médicamenteux de l'anaphylaxie chez les femmes enceintes

- Antihistaminique (p.ex. 2x10 mg de cétirizine) et corticostéroïde (p.ex. 2x50 mg de prednisone);

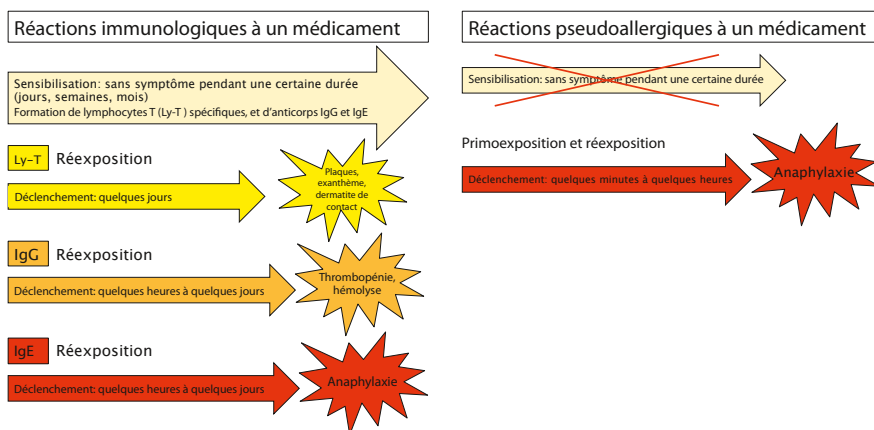
- Adrénaline i.m. (p.ex. Epipen®, Jext®; 0,3 mg pour un adulte, 0,15 mg pour un enfant);
- Bêta-2-mimétique (p.ex. Ventoline®) par voie inhalée.

Mesures entreprises par le médecin d'urgence

- Clémastine 2-4 mg i.v. (injection lente);
- Méthyprednisolone: 125-250 mg i.v. Des dosages de la tryptase et des IgG devraient être réalisés deux à quatre heures suivant l'événement. Une augmentation de la tryptase indique qu'il s'agit d'une réaction allergique et qu'il faut rechercher l'allergène déclencheur.

Exposé du Prof. Dr méd. Thierry Girard.

Figure 3: Allergies et réactions pseudoallergiques aux médicaments.



Les réactions allergiques sont toujours précédées d'une sensibilisation. En cas de réactions pseudo-allergiques, un premier contact peut en quelques minutes ou quelques heures déclencher une anaphylaxie non IgE-médiée (illustration adaptée de T. Girard et C. Surber).

Tous ces exposés ont clairement montré que durant la grossesse, après la pose correcte du diagnostic et une pesée soigneuse des risques individuels, les options thérapeutiques parviennent bien à éviter toute complication ou aggravation de la situation, sans représenter de danger pour le fœtus.

Adresse de correspondance

Dr sc. nat. Barbara Lardi-Studler
Seeblickstrasse 11, 8610 Uster
Adresse électronique: barbara.lardi@gmail.com

Prochaine manifestation de l'ASPP

Un workshop sera consacré aux «Voyages pendant la grossesse et l'allaitement», le 16 mars 2017 à l'hôpital universitaire de Zurich. Programme et inscriptions sur www.sappinfo.ch.