

# Grossesse, allaitement et traitement de la rhinoconjunctivite allergique

Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques  
Dr L. Rothuizen



# Grossesse (I)

## PERIODE D'EXPOSITION

Préconceptionnel	Génotoxicité / Reprod.
Sem. gestation 1+2	"Tout ou rien"
Premier trimestre	Tératogénicité
Toute la grossesse	Foetotoxicité
A l'approche du terme	Toxicité, imprégnation/sevrage, complications obstétricales

# Grossesse (II)

## ELEMENTS DETERMINANTS

1. Dangersité de la substance / Dose
2. Caractéristiques pharmacocinétiques

F (voie d'administration)

Demi-vie (période/ durée d'exposition)

Métabolites actifs/ toxiques

### 3. Passage placentaire

Gradient de concentration (dose), PM, solubilité, ionisation

### 4. Evidences

# Grossesse (III)

## SOMME DES CONSIDERATIONS

Evaluation du risque / bénéfice individuel  
tenant compte de:

Indication maternelle

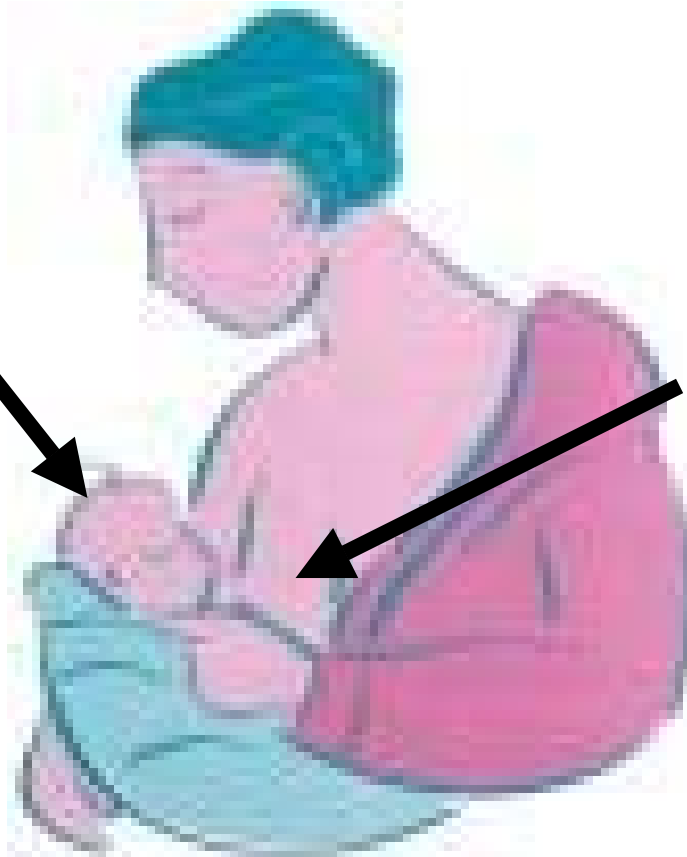
Age de la grossesse vs allaitement

# Allaitement (I)

## Exposition pour l'enfant

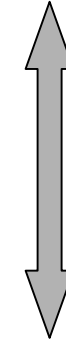
Dépend de:

- [LM]
- F
- Maturité /  
dysfonction  
voies  
métaboliques /  
d'élimination
- PK (1/2-vie,  
métabolites  
actifs,..)



**[P]** Diminuée si :

- Faible F
- Grand VD
- A distance  
C<sub>max</sub>



**[LM]**

M/P diminué si:

- Forte liaison  
protéique
- Grand poids  
moléculaire
- Hydrophilicité
- Ionisation (pKa)
- Transport actif

# Allaitement (II)

Dose ingérée par l'enfant / exposition pour l'enfant

$$[\text{Plasma Mat}] \times [\text{Milk/Plasma}] = [\text{Lait Maternel}]$$

$D \times F / VD$  ou PK

$$[\text{Lait Maternel}] \times \text{Volume Lait ingéré/j} = D_{\text{enf}}$$

env. 150 ml/kg/j

+ F chez l'enfant et risque d'accumulation  
(maturité des voies métaboliques, demi-vie,  
métabolites actifs,...)



Estimation de l'exposition globale  
pour l'enfant

# Allaitement (III)

## L'EXEMPLE DE LA FLUTICASONE

$$\underbrace{[2 \times 125 \mu\text{g} \times 10 / 300]}_{[P]= D \times F / V_D \text{ ou PK}} \times \underbrace{[1]}_{[M/P]} = \underbrace{[0.08 \mu\text{g/l}]}_{[LM]}$$

$$\underbrace{[0.08 \mu\text{g/l}]}_{[LM]} \times \underbrace{0.5 \text{ l/j}}_{\text{Vol LM} / 3.5 \text{ kg}} = \underbrace{0.04 \mu\text{g/j}}_{D_{\text{enf}}}$$

Soit environ  $0.01 \mu\text{g/kg/j}$ , si le M/P ratio est de 1, et en considérant [P] comme  $C_{\text{max}}$ .



**Exposition systémique pour l'enfant:** si F orale 10% (immaturité voies oxydatives, diminution du premier passage) =  $0.001 \mu\text{g/kg/j}$ , **soit minime, voire insignifiante !**

# Antihistaminiques systémiques (I)

## 1<sup>ère</sup> GENERATION

**dexchlorpheniramine**

(Polaramine<sup>®</sup>)

dimétindène (Fenistil<sup>®</sup>)

clémastine (Tavégyl<sup>®</sup>)

hydroxyzine (Atarax<sup>®</sup>)

## 2<sup>ème</sup> GENERATION

**loratadine** (Claritine<sup>®</sup>)/

desloratadine (Aerius<sup>®</sup>)

**cétérizine** (Zyrtec<sup>®</sup>, etc... )/

lévocétérizine (Xyzal<sup>®</sup>)

Acrivastine (Semprex<sup>®</sup>)

fexofenadine (Telfast<sup>®</sup>)

Mizolastine (Mizollen<sup>®</sup>)

# Antihistaminiques systémiques (II)

## ATTITUDE - GROSSESSE

Privilégier les substances mieux documentées pour leur innocuité, surtout au premier trimestre

L'indication maternelle peut l'emporter sur les risques théoriques (fibroplasie rétroplacentaire, en fin de grossesse), ou liés au choix d'un antihistaminique moins bien documenté (premier trimestre). En particulier: asthme décompensé -> risque pour la mère et l'enfant

# Antihistaminiques systémiques (III)

## ATTITUDE - ALLAITEMENT

Rares cas d'agitation, d'irritabilité et de sédation

Faibles doses. Suivi attentif de l'enfant

Préférer les antihistaminiques moins sédatifs et mieux documentés (principe de prudence): ex:

(des)loratadine, (lévo)cétirizine

[acrivastine, mizolastine, cyclizine,

dexchlorpheniramine: pas de données]

[éviter/prudence: clémastine (cas d'un enfant symptomatique, dimétindène (Fenistil<sup>®</sup>),

phenothiazines]

# Antihistaminiques topiques (I)

## Oculaire/ Nasal

**azélastine** (Allergodil<sup>®</sup>, Oculastin<sup>®</sup>, Otrivin<sup>®</sup>  
rhume des foins)

**levocabastine** (Levostin<sup>®</sup>)

## Oculaire

**olopatadine** (opatanol<sup>®</sup>)

**émédastine** (Emadine<sup>®</sup>)

**epinestine** (Relesta<sup>®</sup>)

**kétotifène** (Zaditen Ophta<sup>®</sup>)

# Antihistaminiques topiques (I)

Pas de données en dehors d'issue rassurantes d'études animales pour l'azélastine et l'olopatadine

azélastine: bas PM, métabolite actif, longue  $\frac{1}{2}$ -vie, mais F limitée (40% nasal, nettement moindre oculaire)

## ATTITUDE

Evaluation risque/ bénéfice

(efficacité ? Sensibilisation ?)

# Corticoïdes topiques (I)

## 1<sup>ère</sup> GENERATION

**budésonide**

(Rhinocort<sup>®</sup>,  
Cortinasal<sup>®</sup>)

**béclométhasone**

(Beclonarin<sup>®</sup>,  
Beconase<sup>®</sup>)

## 2<sup>ème</sup> GENERATION

**fluticasone** (Flutinas<sup>®</sup>)

**mométasone** (Nasonex<sup>®</sup>)

**triamcinolone** (Nasacort<sup>®</sup>)

**tixocortol** (Pivalone<sup>®</sup>)

# Corticoïdes topiques (II)

## ATTITUDE: GROSSESSE- ALLAITEMENT

Pas de C.I. aux corticoïdes topiques durant la grossesse, si indication

Choix des substances mieux documentées (premier trimestre!): budésonide, béclométhasone  
Fluticasone et mométasone ? peuvent être envisagées (faible résorption systémique), dans des circonstances choisies

Pas de contre-indication à l'utilisation de corticoïdes topiques durant l'allaitement;  
horaire

# Cromoglycates

**acide cromoglicique** (Allergo<sup>®</sup>-  
COMOD, Cromodyn<sup>®</sup>,  
Cromosol<sup>®</sup>, Opticrom, etc...<sup>®</sup>)  
nédocromil (Tilarin<sup>®</sup>, Tilavist<sup>®</sup>)

## ATTITUDE

Peut être donné dans la grossesse

Pas de données dans l'allaitement (mais  
F faible, recul))

# Antileucotriènes

**Montelukast** (Singulair<sup>®</sup>)

Zafirlukast (Accolate<sup>®</sup>)

## ATTITUDE

Evaluation risque/ bénéfice grossesse

Eviter le zafirlukast dans l'allaitement?  
(oncogène à haute dose chez l'animal)

# Théophylline

**Théophylline** (Unifyl<sup>®</sup>, Euphylline<sup>®</sup>, Théolair<sup>®</sup>)

## ATTITUDE

Passage placentaire accru en fin de grossesse, imprégnation fœtale/néonatale non exclue.

Risque/ bénéfique; le cas échéant, monitoring des taux

# Conclusion

Pas de tératogènes majeurs parmi les traitements de la rhinoconjonctivite allergiques (OH, tabac, ... !)

Prudence avec les antihistaminiques (systémiques).

Annoncer les effets indésirables: STIS ou centres régionaux de pharmacovigilance