

[Un aperçu avec des recommandations thérapeutiques actuelles](#)

# Traitement des maladies allergiques pendant la grossesse

Tobias Murer<sup>a</sup>, médecin diplômé; Dr méd. Caroline Dürr<sup>a</sup>; Dr méd. Christina Bürgler<sup>b</sup>; PD Dr Dr méd. Martin Müller<sup>c</sup>; Prof. Dr méd. Arthur Helbling<sup>a</sup>

Inselspital, Bern

<sup>a</sup> Universitätsklinik für Rheumatologie, Immunologie und Allergologie; <sup>b</sup> Universitätsklinik für Dermatologie; <sup>c</sup> Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Les maladies allergiques et leur traitement jouent un rôle central dans la médecine de premier recours. Notamment lorsque des symptômes se présentent pendant la grossesse, il se pose la question d'un traitement qui soit toléré.

## Introduction

Les patients atopiques présentent une prédisposition génétique à réagir par une réponse excessive du système immunitaire à des substances de l'environnement en réalité inoffensives. Les maladies atopiques, parmi lesquelles figurent l'asthme allergique, la dermatite atopique [DA] ou encore la rhinoconjonctivite allergique, continuent de gagner du terrain [1]. Parallèlement à une prévalence très fluctuante à l'échelle internationale, il est estimé qu'en Suisse, jusqu'à 23% des femmes adultes souffrent de rhinite allergique, 8% d'asthme et 4-10% de DA [2-4]. En 2017, il y a eu 87381 naissances vivantes en Suisse [5]. Compte tenu de la prévalence mentionnée ci-dessus, il peut être parti du principe que chaque année, jusqu'à 20000 femmes souffrent d'une maladie allergique pendant leur grossesse.

Jusqu'à 50% des femmes enceintes prennent un médicament soumis à ordonnance pendant le premier trimestre de grossesse, et ce chiffre atteint jusqu'à 90% sur l'ensemble de la grossesse [6]. Du fait de l'organogénèse, notamment le premier trimestre constitue une période particulièrement délicate en termes d'influences exercées sur l'embryon. Nous aborderons les différentes affections dans la première partie de cet article et les médicaments usuels dans la seconde partie.

## Affections allergiques

### Rhinite

Environ un cinquième des femmes enceintes développent une rhinite de grossesse transitoire et non allergique, dont l'étiologie n'est jusqu'à présent pas déterminée. Elle peut se manifester à tout moment de la grossesse. Une relation avec les œstrogènes endogènes

est présumée [7]. Dans les formes sévères, des vasoconstricteurs topiques peuvent être utilisés pour le traitement. Il existe néanmoins un risque de rhinite médicamenteuse en cas d'utilisation prolongée. Les vasoconstricteurs oraux, tels qu'ils sont contenus dans certains médicaments antigrippaux, doivent préférentiellement être évités en raison du risque potentiel de malformations (cœur, oreilles, sténoses du pylore) [8]. Les corticostéroïdes topiques ne se sont pas montrés efficaces pour cette forme de rhinite [9].

La rhinite allergique ne représente en soi pas de risque pour l'enfant à naître [10]. Néanmoins, un traitement peut être nécessaire en cas de symptômes. L'anamnèse permet dans la plupart des cas de faire la distinction entre la rhinite allergique et la rhinite de grossesse.

Les corticostéroïdes intranasaux constituent le traitement de choix en cas de rhinite allergique (tab. 1). L'utilisation des phytothérapies pendant la grossesse est mal étudiée. Il convient en conséquence d'utiliser ces méthodes avec réserve [11-13].

### Asthme

Dans l'asthme allergique, des réactions inflammatoires excessives à des substances naturelles de l'environnement conduisent à une hypersensibilité/hyperréactivité de la muqueuse bronchique. Il peut en résulter un trouble ventilatoire obstructif, l'asthme. En présence d'une hyperréactivité bronchique, des déclencheurs non spécifiques, tels que l'air froid, la poussière, les odeurs, la fumée ou l'effort physique, peuvent également induire un asthme. Un asthme non contrôlé pendant la grossesse est associé à un risque significativement accru d'avortement spontané, d'accouchement prématuré et de prééclampsie [14-16]. Chez environ un tiers des patientes, une aggravation de l'asthme est



Tobias Murer

**Tableau 1:** Médicaments pouvant être prescrits durant la grossesse en cas d'indication correspondante.

Indication	Médicaments recommandés
<b>Rhinite allergique</b>	Corticostéroïdes topiques, de préférence budésonide Antihistaminiques topiques Acide cromoglicique topique Voie orale: antihistaminiques de deuxième génération, de préférence cétirizine ou loratadine
<b>Conjonctivite allergique</b>	Antihistaminiques topiques Acide cromoglicique topique Voie orale: antihistaminiques de deuxième génération, de préférence cétirizine ou loratadine
<b>Asthme</b>	Corticostéroïdes inhalés, de préférence budésonide β-2-mimétiques d'action courte, de préférence salbutamol Association d'un corticostéroïde inhalé et d'un β-2-mimétique d'action longue (comme β-2-mimétique, de préférence salmé-térol ou formotérol)
<b>Urticaire aiguë et chronique spontanée</b>	Voie orale: antihistaminiques de deuxième génération, de préférence cétirizine ou loratadine
<b>Dermatite atopique</b>	Emollients Dermocorticoïdes topiques de classe II ou III Inhibiteurs de la calcineurine topiques
<b>Anaphylaxie</b>	Adrénaline i.m. 0,3–0,5 mg Voie veineuse, expansion volémique et administration d'O <sub>2</sub> Antihistaminiques i.v. (par ex. clémastine 2 mg) Corticostéroïde i.v. (par ex. méthylprednisolone 125 mg) Fin de grossesse: positionnement sur le côté gauche

**Tableau 2:** Médicaments qui ne devraient pas être administrés durant la grossesse pour le traitement de maladies allergiques.

Indication	Traitement	Nom commercial (exemple)
Rhinite allergique/ urticaire/prurit	Clémastine par voie orale	Tavegyl®
Rhinite allergique/ conjonctivite allergique/ asthme allergique	Initiation d'une immunothérapie spécifique allergénique avec des aéroallergènes	
Rhinite allergique	Vasoconstricteurs (phényléphrine, pseudoéphédrine)	Voie orale: Rinoral®, Rhinocap®, Triofan® Rhinitis retard caps Voie topique (uniquement à court terme): Otriduo®, Vibrocil®
Asthme	Théophylline Médicaments biologiques (actuellement pas recommandés): anti-IL-5; anti-IL-4/13	Unifyl® Fasenra®, Cinquaero®, Nucala®, Dupixent®
Dermatite atopique (formes sévères avec traitement systémique)	Mycophénolate mofétil Méthotrexate Médicaments biologiques (anti-IL4/13)	Dupixent®

observée pendant la grossesse, les exacerbations survenant la plupart du temps pendant le deuxième trimestre [17, 18]. La majorité des lignes directrices recommandent un contrôle mensuel des patientes atteintes d'asthme pendant la grossesse (médecin de famille, pneumologue, allergologue) [19]. Si l'asthme est bien

contrôlé, le traitement ne doit être adapté ou réduit qu'après l'accouchement [20]. En principe, le traitement de l'asthme chez les femmes enceintes doit être conduit de la même façon que chez les patientes qui ne sont pas enceintes [21].

### Dermatite atopique

La DA est la maladie cutanée prurigineuse la plus fréquemment observée chez les femmes enceintes. Dans une étude européenne, 49% des dermatoses gravidiques ont été classées en tant qu'eczéma de grossesse («atopic eruption of pregnancy») [22]. Dans la plupart des cas, il s'agit de la première manifestation d'une DA en présence d'une atopie déjà connue ou d'une récurrence survenant après une rémission de plusieurs années. Dans environ 20% des cas, il s'agit d'une exacerbation d'une DA le plus souvent déjà connue depuis l'enfance. Les zones de prédilection typiques sont les plis des coudes et les creux poplités, mais le reste de la peau peut également être touché.

En cas de DA, l'utilisation régulière d'émollients en tant que soin de base est essentielle, y compris pendant la grossesse. Lorsqu'un traitement anti-inflammatoire est nécessaire, l'utilisation de corticostéroïdes topiques est recommandée. Il n'existe pas d'études sur l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine topiques (ICT) pendant la grossesse. Néanmoins, dans la prise de position actuelle de l'«European Task Force on Atopic Dermatitis» (ETFAD), l'utilisation des ICT pendant la grossesse est également classée comme étant sûre [23]. En cas de nécessité d'un traitement systémique, la ciclosporine ou les corticostéroïdes (à court terme) sont disponibles [24]. Les médicaments off-label pour les DA sévères, tels que méthotrexate ou le mycophénolate mofétil, sont absolument contre-indiqués pendant la grossesse en raison de leur effet tératogène (tab. 2).

### Urticaire

Concernant l'urticaire, il convient de faire la distinction entre la forme aiguë (<6 semaines) et la forme chronique (>6 semaines) [25]. Les causes de l'urticaire aiguë sont multiples, mais elles peuvent souvent facilement être identifiées (par ex. infections, réactions à des médicaments, piqûres d'hyménoptères ou aliments). Les déclencheurs doivent, dans la mesure du possible, être évités. L'urticaire chronique peut être subdivisée en une forme spontanée et en une forme inducible. Dans la forme spontanée ou idiopathique (UCS), aucune cause ne parvient à être identifiée, tandis que dans la forme inducible, des facteurs mécaniques ou physiques (pression, frottement, différences de température) sont responsables des manifestations cutanées [26]. Des maladies thyroïdiennes, des maladies

auto-immunes ou des infections sont parfois associées en tant que cause de l'UCS [27]. Il est estimé que 0,5–1,0% de la population est atteint d'une UCS [28].

En cas d'UCS durant la grossesse, il convient d'opter pour des antihistaminiques à faible dose (10 mg de cétirizine ou de loratadine 1× par jour) comme traitement de première ligne. En cas de réponse insuffisante aux antihistaminiques, l'omalizumab représente la meilleure alternative, tout en sachant que le traitement peut être poursuivi durant la grossesse mais qu'il ne doit pas être initié durant cette période [25].

### Anaphylaxie

La prévalence vie-entière d'une réaction généralisée sévère et potentiellement fatale, qu'elle soit d'origine immunologique ou non immunologique, est comprise entre 0,05 et 2,0% [29]. L'étiologie des événements anaphylactiques est la même chez les femmes enceintes qu'en l'absence de grossesse, autrement dit que dans la population générale. Chez les adultes, les piqûres d'insectes et les médicaments, suivis des aliments, représentent les causes les plus fréquentes de réaction anaphylactique. Durant le péripartum, l'antibioprophylaxie en cas de césarienne ou de colonisation des femmes enceintes par des streptocoques du groupe B constitue une cause fréquente d'anaphylaxie [30, 31].

Le traitement du choc anaphylactique durant la grossesse est exactement le même qu'en l'absence de grossesse. L'adrénaline (0,3–0,5 mg i.m.), pour laquelle il n'existe pas de contre-indications absolues, est considérée comme le principal médicament et comme le médicament le plus efficace en situation d'urgence [32]. Parmi les autres traitements d'urgence de l'anaphylaxie figurent la mise en place d'une voie veineuse, l'expansion volémique, l'administration d'O<sub>2</sub>, les antihistaminiques i.v. (par ex. clémastine 2 mg), ainsi que les corticostéroïdes i.v. (par ex. méthylprednisolone 125 mg). Par ailleurs, il convient de veiller à ce que la femme enceinte soit allongée sur le côté gauche, afin que l'utérus ne bloque pas le retour veineux vers le cœur.

### Immunothérapie spécifique allergénique

L'immunothérapie spécifique allergénique est un procédé qui consiste à induire une tolérance en administrant de façon répétée de petites quantités d'allergènes. En cas de grossesse, il convient de ne pas initier d'immunothérapie spécifique allergénique ou de ne pas en augmenter la dose en raison du risque d'effet indésirable allergique sévère. Lorsqu'une grossesse est découverte durant une immunothérapie spécifique allergénique, la dose utilisée jusqu'alors peut néanmoins continuer à être administrée en cas de bonne tolérance

et après évaluation du rapport bénéfice-risque [33]. Il convient tout particulièrement de veiller à bien informer les femmes enceintes. Des malformations congénitales, des avortements ou des accouchements prématurés en lien avec l'immunothérapie spécifique allergénique n'ont pas été constatés [34].

## Médicaments antiallergiques

### Classification des médicaments

En Suisse, il n'y a plus de classification du risque des médicaments depuis 2003 [35]. En lieu et place de cette classification, les éventuels risques en cas d'administration de médicaments durant la grossesse et l'allaitement sont mentionnés dans l'information professionnelle. Pour l'évaluation de la tolérance durant la grossesse, Swissmedic se base sur les données de sécurité cliniques, ainsi que sur l'expérience clinique avec les médicaments en question. En cas d'expérience clinique insuffisante, l'évaluation se base sur les données issues d'études chez l'animal portant sur la toxicité pour la reproduction [36]. Si, pour une demande d'autorisation de médicaments, cette demande s'appuie sur une autorisation déjà octroyée à l'étranger, la documentation correspondante est également prise en compte dans l'évaluation [37]. En raison d'interprétations erronées et de confusions, la «Food and Drug Administration» (FDA) a elle aussi renoncé aux catégories de grossesse depuis 2015 [38].

### Antihistaminiques

En Suisse, les antihistaminiques sont disponibles dans une multitude de formes galéniques des plus variées. Étant donné que de nombreuses préparations sont disponibles sans ordonnance, il peut être parti du principe qu'un nombre non négligeable de grossesses sont menées à terme sous traitement par antihistaminiques. Toutefois, aucun antihistaminique ne peut être classifié comme sûr pour l'enfant à naître sur la base des données d'études disponibles [39]. Certaines méta-analyses n'ont pas identifié de lien entre la prise d'antihistaminiques durant la grossesse et un effet tératogène [40]. Parmi les antihistaminiques, la cétirizine et la loratadine sont considérées comme les médicaments de choix durant la grossesse. En s'appuyant sur un nombre élevé de femmes enceintes exposées, des effets tératogènes n'ont pas été constatés en cas de prise une fois par jour [41]. Il n'existe pas d'études sur les antihistaminiques à doses plus élevées durant la grossesse. Dans la mesure où l'administration de fexofénadine a été associée à un plus faible poids de naissance dans des études chez l'animal, la fexofénadine

ne devrait de préférence pas être prescrite durant la grossesse [39]. La clémastine, un antihistaminique sédatif de première génération qui est commercialisé depuis des décennies, est le seul antihistaminique pouvant être administré par voie parentérale qui est autorisé en Suisse. La clémastine est avant tout injectée dans les situations d'urgence, comme en cas de choc anaphylactique. D'après les informations professionnelles suisses, la clémastine aurait toutefois des effets pharmacologiques potentiellement nocifs sur le fœtus ou le nouveau-né, raison pour laquelle le médicament ne doit pas être administré, du moins pas sur une période prolongée, durant la grossesse et l'allaitement [42]. En cas de réaction anaphylactique généralisée sévère, la clémastine doit cependant être administrée sans délai. Il n'existe pas d'études sur la tolérance des antihistaminiques topiques, tels que la lévocabastine ou l'azélastine, durant la grossesse. Ces principes actifs doivent dès lors uniquement être utilisés avec réserve.

#### Acide cromoglicique

L'acide cromoglicique est un stabilisateur des mastocytes et il empêche la libération d'histamine à partir des cellules sensibilisées. Dans plusieurs études, aucun lien n'a été établi entre le principe actif et des effets tératogènes, et l'acide cromoglicique présente dès lors un excellent profil de risque [43]. Il est en particulier utilisé en cas de symptômes légers. L'acide cromoglicique a une courte durée d'action, il a une action locale et son absorption systémique est insignifiante.

#### Corticostéroïdes topiques

Dans la plupart des études, aucun lien n'a été constaté entre l'utilisation de corticostéroïdes inhalés [CSI] et la survenue de malformations fœtales [44–46]. Une seule méta-analyse européenne a évoqué un risque accru d'atrésies anales en cas d'utilisation de CSI [47]. Etant donné qu'une dose plus élevée de CSI est utilisée dans le traitement antiasthmatique inhalé par rapport à l'utilisation intranasale, les valeurs empiriques du traitement antiasthmatique sont utilisées pour l'évaluation des sprays nasaux topiques. Seule la triamcinolone administrée durant le premier trimestre a été soupçonnée de favoriser la survenue d'anomalies du tractus respiratoire, telles que des atrésies choanales, des malformations du larynx ou des anomalies de la trachée. Par conséquent, la triamcinolone ne doit pas être prescrite ou administrée durant le premier trimestre de grossesse [48]. A l'échelle mondiale, le budésonide est considéré comme le médicament de choix pour toutes les indications durant la grossesse [49]. Pour l'heure, aucun risque tératogène n'a été mis en évidence [46].

D'une manière générale, l'utilisation de corticostéroïdes topiques cutanés, quelle que soit leur puissance, est considérée comme sûre. Il existe néanmoins une association potentielle entre la survenue d'un retard de croissance intra-utérin et l'utilisation par la mère de corticostéroïdes topiques puissants et très puissants, en particulier en cas de dose cumulative élevée durant la grossesse [50]. Les lignes directrices européennes actuelles recommandent l'utilisation de corticostéroïdes topiques de classes II et III [51]. En raison de leur profil bénéfice-risque favorable, les nouveaux corticostéroïdes doublement estérifiés sont à privilégier.

#### Corticostéroïdes systémiques

Les corticostéroïdes systémiques sont rarement utilisés pour le traitement d'une maladie allergique. Néanmoins, il s'agit d'un groupe de substances bon marché, qui bénéficie à nouveau d'un plus grand engouement, y compris pour le traitement des allergies polliniques. La question de savoir si leur utilisation, en particulier au cours du premier trimestre, est associée à un risque accru de fentes palatines est sujette à controverses [52, 53]. Si l'utilisation de corticostéroïdes systémiques s'avère indispensable, il convient de choisir une dose aussi faible que possible mais aussi élevée que nécessaire. La prednisone et la prednisolone sont les principes actifs de choix [54].

#### $\beta$ -2-mimétiques inhalés

Les récepteurs  $\beta$ -2 sont avant tout présents sur les cellules des muscles lisses (bronches, utérus, tractus gastro-intestinal, cœur). Une activation du récepteur entraîne un relâchement des muscles lisses. Les  $\beta$ -2-mimétiques d'action courte sont souvent utilisés en vue d'obtenir un soulagement rapide en cas de symptômes asthmatiques. Pour le salbutamol, un  $\beta$ -2-mimétique d'action courte pour lequel nous disposons désormais d'un long recul d'utilisation, aucun effet tératogène n'a pu être constaté [55]. Concernant l'utilisation des  $\beta$ -2-mimétiques d'action longue durant la grossesse, il existe moins de données d'études. Leur utilisation n'est cependant pas associée à une survenue accrue spécifique d'infirmes congénitales [56]. Le salmétérol et formotérol sont considérés comme ayant une sécurité équivalente pour le fœtus [57].

#### Théophylline

Ce dérivé de la xanthine est encore utilisé dans certains pays pour le traitement de l'asthme, mais il n'a plus sa place dans le traitement moderne de l'asthme, y compris durant la grossesse [58].

Correspondance:  
Prof. Dr méd.  
Arthur Helbling  
Universitätsklinik für Rheu-  
matologie, Immunologie  
und Allergologie  
Inselspital  
CH-3010 Bern  
arthur.helbling[at]insel.ch

### Antagonistes des récepteurs des leucotriènes

Le montélukast est utilisé comme traitement adjuvant en cas de rhinite allergique et d'asthme allergique. Dans une étude cas-témoins, aucun risque accru de complications de grossesse ou d'anomalies congénitales n'a été observé en cas d'utilisation d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes par rapport au traitement par  $\beta$ -2-mimétiques d'action courte durant la grossesse [59]. Toutefois, dans la mesure où les données de sécurité sont dans l'ensemble limitées, une initiation du traitement par montélukast durant la grossesse n'est pas recommandée.

### Médicaments biologiques

Etant donné que les anticorps IgG traversent le placenta et sont excrétés dans le lait maternel, l'enfant est exposé aux principes actifs à la fois durant la grossesse et durant l'allaitement.

#### Anti-IgE

L'omalizumab, un anticorps monoclonal humanisé, est autorisé en Suisse depuis 2006 pour le traitement de l'asthme allergique sévère chez les patients à partir de six ans. Depuis 2014, l'anticorps anti-IgE peut également être utilisé dans l'UCS à partir de l'âge de douze ans si le traitement par antihistaminiques (à dose élevée) est inefficace [60]. L'indication d'un traitement par omalizumab en cas d'asthme sévère doit être posée par un médecin spécialiste en allergologie ou en pneumologie, et son indication en cas d'UCS doit être posée par un médecin spécialiste en allergologie ou en dermatologie. L'omalizumab réduit la quantité d'IgE libres circulantes. Dans une étude prospective conduite avec 188 patientes, aucun élément n'indiquait un nombre accru de malformations chez les nouveau-nés. De même, des avortements spontanés plus fréquents, un plus faible poids de naissance et une plus petite taille n'ont pas été constatés [61]. D'après l'état actuel des

connaissances, il convient de décider si l'omalizumab doit continuer à être administré durant la grossesse en se basant sur le rapport bénéfice-risque individuel. En raison du risque potentiel d'anaphylaxie, il ne devrait cependant pas être prescrit pour la première fois durant la grossesse.

#### Anti-interleukine-5

Le mépolizumab, le reslizumab et le benralizumab sont des anticorps monoclonaux humanisés qui peuvent être utilisés chez les patients atteints d'asthme éosinophilique sévère à partir de l'âge de 18 ans. L'interleukine-(IL-)5 entraîne une prolifération, une activation, un recrutement et une maturation des éosinophiles, et elle joue un rôle central dans la pathogenèse de l'asthme éosinophilique [62]. Les anticorps mépolizumab et reslizumab sont dirigés contre l'IL-5 et empêchent ainsi la liaison de l'IL-5 à son récepteur cible. L'anticorps benralizumab est dirigé contre la sous-unité  $\alpha$  du récepteur de l'IL-5 et en parallèle, il se lie avec une affinité élevée aux cellules immunitaires effectrices, ce qui entraîne l'apoptose des éosinophiles. L'indication de ces médicaments biologiques peut être posée par un médecin spécialiste en allergologie ou en pneumologie. Le mépolizumab est autorisé en Suisse depuis avril 2016, le reslizumab depuis novembre 2017 et le benralizumab depuis juin 2018 [60]. Les premières études de cohortes prospectives évaluant l'évolution de la grossesse chez l'être humain sont en cours [63].

#### Anti-interleukine-4/-13

Le dupilumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe les voies de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13. Le dupilumab est autorisé depuis 2017 aux Etats-Unis et en Europe pour le traitement de la DA modérée à sévère ne répondant pas suffisamment à un traitement topique. Depuis 2018, le dupilumab est également autorisé aux Etats-Unis pour le traitement de l'asthme modéré à sévère [64, 65]. En Suisse, le principe actif est autorisé pour le traitement de la DA depuis avril 2019 [60]. En fonction de l'organe concerné, l'indication du traitement est soumise à différentes règles et elle est posée par l'allergologue, le pneumologue ou encore le dermatologue. Il n'existe pas encore d'études sur sa tolérance durant la grossesse. Il convient dès lors de s'abstenir de prescrire du dupilumab durant la grossesse pour l'instant.

#### Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

#### Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2020.08478>.

## L'essentiel pour la pratique

- En cas de maladies des voies respiratoires d'origine allergique, il convient initialement d'utiliser un corticostéroïde topique, comme par exemple le budésonide (voie intranasale ou pulmonaire).
- En complément, il est possible d'utiliser par voie topique de l'acide cromoglicique ou des  $\beta$ -2-mimétiques d'action courte, tels que le salbutamol.
- En cas d'asthme bien contrôlé, le traitement médicamenteux doit en principe être poursuivi de manière inchangée.
- Parmi les antihistaminiques, il est possible d'administrer des préparations de 2<sup>e</sup> génération, telles que la cétirizine ou la loratadine (voie topique et orale).