

N°20

Mars  
2003

# VIGItoX

Comité de rédaction

J. Descotes  
C. Pulce  
C. Payen  
F. Testud  
T. Vial

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance  
Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03

## Editorial

Les menaces terroristes ont conduit les pouvoirs publics à mettre en place plusieurs plans destinés à répondre aux risques nucléaires et radiologiques (Piratome), biologiques (Biotox) et chimiques (Piratox), en abrégé : risques NRBC. Si les attaques biologiques paraissent les plus plausibles, l'importance de prévenir et gérer les risques chimiques est renforcée par la possibilité de catastrophes chimiques industrielles. Le plan Piratox suit le découpage des zones de défense du territoire français et un centre de référence a été désigné au sein de chaque zone. Les Hospices Civils de Lyon sont le centre de référence de la zone Rhône Alpes-Auvergne et le Centre Antipoison, leur interlocuteur privilégié en matière de risques chimiques. D'ores et déjà, des installations de décontamination, des équipements spéciaux de protection pour les personnels médicaux (SAMU) devant intervenir sur le terrain, des stocks d'antidotes sélectionnés sont disponibles. Au niveau national, une astreinte toxicologique a été créée pour permettre aux autorités sanitaires de disposer à tout moment d'experts prêts à recommander les mesures spécifiques appropriées en cas d'accident ou d'attentat chimique. Pour le toxicologue, ces risques posent une série de problèmes nouveaux, car jusqu'ici rarement abordés : compilation des données sur les produits ou armes chimiques pouvant être en cause, définition d'une stratégie commune pour évaluer les risques et élaboration de conduites à tenir pour la prise en charge immédiate et différée des personnes exposées. Si la gestion en urgence de ce type d'événements ne diffère en rien des missions habituelles des Centres Antipoison, les points indiqués plus haut s'inscrivent naturellement dans le cadre de la Toxicovigilance.

J. Descotes

## Question-Réponse : Benzidine et risque cancérigène

### Question

Plusieurs techniciennes de notre laboratoire d'hématologie utilisent une solution de benzidine pour colorer des lames de moelle osseuse, à raison de quelques gouttes par manipulation. La fiche de données de sécurité transmise par le fabricant fait état d'un risque cancérigène. Qu'en est-il exactement ?

### Réponse

La benzidine ou 4,4'-diaminobiphényle est une amine aromatique, utilisée autrefois dans la fabrication de colorants ; depuis 1989 en France, son emploi à des concentrations supérieures à 0,1 % n'est autorisé qu'à des fins exclusives de recherche ou d'analyse. La benzidine se présente sous forme d'une poudre cristalline grisâtre, non volatile, peu hydrosoluble mais soluble dans la plupart des solvants organiques. La pénétration percutanée est la voie de contamination prédominante en milieu professionnel.

La benzidine n'est pas irritante pour la peau et

les muqueuses mais peut s'avérer sensibilisante : quelques eczéma de contact ont été décrits en milieu industriel suite à la manipulation répétée sans protection. Sa toxicité aiguë est faible ; elle n'est notamment pas méthémoglobinisante, au contraire d'autres amines comme l'aniline. Plusieurs études ont démontré que l'exposition professionnelle à la benzidine dans le secteur des colorants est responsable d'une augmentation de l'incidence des cancers de la vessie. De fait, le CIRC classe la benzidine dans le groupe 1 des agents certainement cancérigènes pour l'homme.

Ce n'est pas la molécule mère qui est directement cancérigène mais ses métabolites hydroxylés. La période de latence entre le début de l'exposition et l'apparition de la tumeur vésicale est d'environ 15 à 20 ans. Il existe un effet synergique de la consommation de tabac. Aucun cas de cancer vésical survenu en milieu biomédical (laboratoire de recherche) n'a été publié.

## Dans ce numéro :

Question-Réponse :  
Benzidine et risque  
cancérigène 1-2

Intoxication histaminique  
d'origine alimentaire ou  
intoxication scombroïde 2

La ricine : une arme  
chimique potentielle 3

Clenbutérol et dopage 3-4

Héparine de Bas Poids  
Moléculaire (HBPM)  
et thrombocytose 4

Fiche technique  
de pharmacovigilance  
Prophylaxie du paludisme  
chez la femme enceinte  
ou qui allaite

Dans la situation de travail que vous décrivez, c'est l'opération de fabrication de la solution mère qui apparaît la plus exposante : bien qu'effectuée très ponctuellement (une fois tous les 3 ou 4 ans), elle doit être réalisée avec des moyens de protection adaptés, en particulier le port de gants.

En revanche, la manipulation occasionnelle de quelques gouttes de solution pour colorer les lames me paraît sans risque, à condition d'éviter les contacts avec la peau. Il reste que la benzidine est une substance étiquetée cancérigène et concernée par le décret dit CMR

(cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction) du 1<sup>er</sup> février 2001 : ce texte impose à l'employeur de rechercher activement un produit de substitution moins dangereux et de procéder chaque fois que possible au remplacement du composé étiqueté. De plus, les travailleurs exposés doivent être soumis à une surveillance médicale spéciale par le médecin du travail qui surveille l'établissement.

F. Testud

## Intoxication histaminique d'origine alimentaire ou intoxication scombroid

Cette intoxication est, dans la plupart des cas, liée à l'ingestion de poissons de la famille des scombroidés (thons, maquereaux, bonites...) d'où son nom. D'autres poissons tels le saury japonais, les sardines, les anchois sont aussi incriminés. D'autres aliments (le fromage, les volailles, certaines viandes) ont été mis en cause dans de rares cas. L'histamine est la substance responsable de l'intoxication. Ces intoxications ont été classées dès 1960 par Horeau comme appartenant aux toxi-infections alimentaires collectives. Les données épidémiologiques restent pauvres. Entre 1973 et 1996, le centre antipoison de Marseille a collecté 159 foyers d'intoxications correspondant à 462 patients.

Les aliments d'origine animale contiennent une quantité dite « physiologique » d'histamine. Les teneurs en histamine physiologique couramment retrouvées sont de l'ordre de 2 à 5 mg/100 grammes d'aliment. Lors de la dégradation de ces aliments, ces valeurs peuvent atteindre 15 mg/100 grammes. Ces quantités n'entraînent a priori aucune manifestation pathologique.

A l'état normal, la chair des scombroides est très riche en **histidine**. Cette substance résiste à la cuisson. Cette histidine libre peut subir une décarboxylation enzymatique grâce à une enzyme, l'histidine décarboxylase, qui la transforme en **histamine** thermorésistante. L'histidine décarboxylase est une enzyme retrouvée dans certaines bactéries : les enterobacters, (notamment la plupart des proteus), certaines clostridies et certains lactobacilles (*Lactobacillus buchneri*). Il est difficile de définir le niveau de production de ces espèces. Par ailleurs, l'activité de décarboxylation n'a vraisemblablement pas été testée chez toutes les bactéries, preuve en est l'identification, en 1982, comme producteur important d'histamine, d'un *Clostridium perfringens* isolé dans un thon. Ces bactéries ne sont pas nécessairement des bactéries usuelles de la microflore du poisson, mais essentiellement des contaminants post-pêche. Cette contamination peut survenir à différents niveaux : bateau de pêche, processus de conditionnement, système de distribution (chaîne du froid) et au niveau de l'utilisateur.

Trois conditions sont nécessaires à la formation de cette **histamine produite bactériologiquement** : un taux élevé d'histidine dans la chair ; la présence contaminante de bactéries (essentiellement *Proteus morganii* et *vulgaris* ; *Clostridium* ;

*E. coli* ; salmonelles ; shigelles) dans l'appareil digestif ou les écailles ; une rupture dans la chaîne du froid avec retard à la congélation, décongélation trop précoce... Des concentrations en histamine de l'ordre de 400 mg/100g de chair ont été mises en évidence dans des échantillons de thon.

L'histamine agit sur des récepteurs cellulaires membranaires de 3 types : récepteurs H1, H2 et H3. Cette action se traduit au niveau du muscle lisse (contraction), du système cardiovasculaire (vasodilatation périphérique) et du système nerveux central (neurotransmission). Cette action peut être potentialisée par d'autres amines (putrescine, cadavérine...) présentes dans la chair avariée. L'ingestion de poissons contenant de fortes concentrations d'histamine entraîne, après une latence de quelques minutes à 2 heures, des signes cliniques qui miment une réaction allergique : vasodilatation, flush, éruption de type urticarienne, céphalées, palpitation, malaise. Les signes digestifs sont usuellement peu intenses, voir absents. Une hypotension peut compléter le tableau. La symptomatologie évolue spontanément vers la guérison en quelques heures. Plus rarement elle pourra se prolonger pendant quelques jours. **Ce tableau clinique ne doit pas être confondu avec une réaction allergique.** Le caractère collectif permet usuellement de suspecter le diagnostic étiologique. Le dosage d'histamine dans l'aliment ou dans le plasma des patients (en phase précoce) en permet la confirmation.

La thérapeutique efficace est représentée par les anti-histaminiques anti H1 (diphenhydramine ou chlorphéniramine). Quelques publications rapportent l'efficacité thérapeutique de la cimétidine (antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine). Les corticoïdes n'ont aucune place dans le traitement de cette intoxication.

Une fois posé le diagnostic de toxi-infection alimentaire collective (apparition d'au moins 2 cas groupés ayant la même symptomatologie) et la prise en charge médicale effectuée, il faudra informer les autorités sanitaires compétentes (DDASS, services vétérinaires...). Une intoxication de grande ampleur nécessiterait l'information des autorités hospitalières et des médias.

C. Pulce

## La ricine : une arme chimique potentielle

La ricine pourrait être facilement utilisée comme toxique de guerre ou de terrorisme en raison d'une production aisée, d'un mode de dissémination multiple et d'une toxicité très élevée. Cette toxine d'origine végétale a d'ailleurs fait l'objet d'un développement comme arme possible par les USA, le Canada et la Grande-Bretagne au cours de la seconde guerre mondiale. Elle est donc traitée comme telle, dans le plan « Biotox » élaboré par les pouvoirs publics français. Son seul usage criminel connu à ce jour serait celui de l'assassinat à Londres, en 1978, d'un opposant bulgare (injection probable de ricine, réalisée en sous-cutané à l'aide d'un parapluie). Cependant, dans le cadre de la lutte anti-terroriste britannique, une interpellation en janvier 2003 s'est accompagnée de la découverte de ricine et plus récemment, à Paris, l'inspection systématique des consignes de la gare de Lyon (plan Vigipirate) a permis la saisie de deux fioles contenant un liquide où cette toxine aurait été détectée.

### Production de la ricine et voies de contamination

La ricine est une protéine provenant de la graine de ricin (castor beans) où sa concentration est de l'ordre de 5 %. Le ricin (*Ricinus communis*) est cultivé dans le monde entier pour assurer la production d'huile de ricin (castor oil) très largement utilisée dans l'industrie comme lubrifiant. La ricine se trouve dans les résidus fibreux du tourteau obtenu après pressage des graines pour en extraire l'huile dont elle est absente en raison de ses propriétés non liposolubles. Sa propre extraction fait appel à des techniques simples et peu onéreuses. Elle peut être obtenue sous forme liquide, cristallisée ou encore lyophilisée. Ceci permet d'envisager des voies de dissémination multiples en particulier la contamination de l'eau et des aliments ou la dispersion d'aérosol de ricine liquide ou de poudre lyophilisée.

### Toxicité

La ricine est un puissant toxique cellulaire agissant par inhibition de la réplication de l'ARN et de la synthèse protéique. Sa DL 50 estimée entre 3 et 5 µg/kg par voie respiratoire, 24 µg/kg par voie

sous-cutanée et 20 mg/kg per os, en fait la toxine la plus violente du règne végétal. En raison de son mode d'action, l'expression de sa toxicité est retardée, généralement de 4 à 8 heures par rapport à sa pénétration dans l'organisme. La fièvre est habituelle dans un contexte de polynucléose et le décès survient par défaillance multiviscérale. La symptomatologie clinique dépend de la porte d'entrée dans l'organisme. Par ingestion, la ricine provoque une gastro-entérite souvent hémorragique évoluant vers une déshydratation sévère avec collapsus puis décès. L'inhalation de ricine est à l'origine d'une irritation oculaire et pharyngée initiale suivie d'un oedème pulmonaire hémorragique avec détresse respiratoire.

### Prise en charge thérapeutique et prévention

Le traitement est symptomatique et doit être réalisé dans un service de réanimation. Il n'existe pas de traitement préventif ou d'antidote spécifique. La confirmation de l'intoxication peut être réalisée à l'aide d'une recherche radio-immunologique de la ricine dans les tissus. Des recherches sont en cours afin de mettre en place des moyens de détection rapide de la présence de ricine dans l'environnement.

### Conclusion

Dans une perspective d'usage terroriste, la ricine constitue une menace réelle en raison d'une large accessibilité, d'une extraction peu coûteuse, d'une dissémination aisée et d'une toxicité majeure notamment en inhalation. Il est à redouter que l'usage terroriste ne puisse être identifié qu'au terme d'une dramatique et brutale « épidémie » d'allure infectieuse enregistrée dans une zone géographique circonscrite. Il est donc primordial de signaler aux autorités de santé tout syndrome grave, principalement d'allure infectieuse, pour lequel la recherche d'une étiologie n'a pas été concluante. Toute saisie ou diffusion de poudre (ou de liquide) dans un contexte suspect devrait conduire à la recherche de ricine.

C. Payen

## Clenbuterol et dopage

Deux cas de dopage au clenbuterol notifiés récemment au Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance de Lyon (CEIP) confirment que le mésusage de ce produit, surtout connu pour avoir entraîné des intoxications alimentaires dans les années 1990, est toujours d'actualité.

Béta-mimétique de durée exceptionnellement prolongée (demi-vie de 34 heures) avec une excellente biodisponibilité orale (entre 70 et 80 %) en comparaison au salbutamol (demi-vie de 6 heures et biodisponibilité orale de 40 %), le clenbutérol se révèle pharmacologiquement actif chez l'Homme pour des posologies orales journalières moyennes totales de l'ordre de 40 µg/jour (0,25 mg/kg/j pour le salbutamol oral chez l'enfant). Chez l'Homme, malgré des propriétés thérapeutiques proches de celles du salbutamol, ce bêta2 agoniste sélectif n'a jamais bénéficié, seul ou associé à d'autres molécules, d'une autorisation de mise sur le

marché en France, à la différence d'autres pays européens. Cette molécule figure néanmoins sur la liste I des spécialités vétérinaires (Ventipulmin®), sous forme orale ou injectable.

Son usage est réservé uniquement au traitement des troubles respiratoires chez le cheval de sports équestres et est contre-indiqué chez les animaux destinés à la consommation humaine (animaux de rente). En effet, certains éleveurs peu scrupuleux ont administré de fortes doses de clenbuterol aux animaux de rente. Cette pratique est basée sur le potentiel d'agent répartiteur (action anabolisante et lipolytique) attribué à cette molécule, qui permettrait une augmentation rapide de la masse maigre des animaux de boucherie. Cet usage illicite a été à l'origine d'intoxications alimentaires associant de façon variable, céphalées, tremblements, vertiges, palpitations et sensation de malaise.

A ce jour, malgré le peu d'études animales ou humaines réellement convaincantes quant à ses propriétés d'agent répartiteur, le clenbutérol est utilisé comme produit de dopage chez le sportif de haut niveau. Ainsi, durant les Jeux Olympiques de Barcelone de 1992, deux athlètes ont été condamnés pour dopage au clenbutérol. En tant que bêta-mimétique « classique » le clenbutérol figure sur la liste des produits dopants, où les bêta-mimétiques sont largement représentés. Le salbutamol, à lui seul, a totalisé 22 % des substances détectées par les contrôles antidopages réalisés en France en 2000. Même si l'exercice physique pourrait créer une hyper-réactivité bronchique particulière dans certaines disciplines comme la natation, le cyclisme, l'aviron et la course, la prévalence croissante de sujets atteints d'asthme ou de pathologie apparentée reste néanmoins étonnante parmi les sportifs pratiquant ces disciplines déjà connues pour l'usage de produits dopants (60 % des cas de dopage aux J.O.). Ainsi, on observe un quasi doublement du nombre d'athlètes sous produits dopants, annoncés à titre thérapeutique, entre les J.O. d'Atlanta (1996) et de Sidney (2000), malgré une stabilité du nombre de participants.

Le cas particulier du clenbutérol, ne constitue qu'une illustration parmi d'autres du recours occasionnel ou chronique à des produits améliorant les performances. Différentes études montrent que désormais de telles pratiques d'usage détourné non seulement ne sont pas rares dans le cercle des sportifs amateurs, mais se pratiqueraient à des âges de plus en plus précoces. Par ailleurs, la promotion de nombreux produits (notamment via les sites internet et les magazines de body-building) n'hésite pas à emprunter le vocabulaire et la rhétorique du monde scientifique ou médico-scientifique sans qu'aucune étude ni référence ne soit citée, ce qui contribue à la confusion de l'information. Enfin l'achat de produits dopants, dont le clenbutérol, est possible par internet sur plusieurs dizaines de sites.

Les deux observations recueillies : dopage symptomatique chez un cycliste avec notion d'achat du produit via internet dans un cas, et dopage chez une jeune femme pratiquant le body-building et s'inquiétant des risques potentiels pour sa grossesse dans l'autre cas, illustrent tout particulièrement ces tendances nouvelles et inquiétantes en raison d'un risque potentiel de toxicité à court et long terme.

**B. Bellemin**

## Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) et thrombocytose

### Introduction

Les thrombopénies secondaires aux traitements hépariniques (héparine calcique et HBPM) sont notoirement connues. A l'inverse, la survenue d'une augmentation des plaquettes (thrombocytose) sous HBPM est exceptionnellement rapportée dans la littérature alors que plusieurs cas ont été déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de Lyon et Saint-Etienne. La répétition de ces déclarations a justifié l'analyse de toutes les notifications de thrombocytose sous HBPM enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance depuis sa création en 1985 jusqu'en juin 2000.

### Méthode

Dans un premier temps, une expertise individuelle de tous les cas mentionnant un taux de plaquettes supérieur à 500 000 /ml, a été réalisée. Dans un deuxième temps, la base de pharmacovigilance a été analysée sur le mode «cas-non cas» afin de confirmer ou non, l'existence du signal relevé par la notification spontanée. Cette analyse «cas-non cas» repose sur une comparaison interne des données de la base afin de rechercher une éventuelle association (quantifiée à l'aide de l'odd ratio OR) entre la prise d'un médicament et la survenue d'un événement.

### Résultats

L'expertise individuelle a porté sur 51 cas relevant une élévation des plaquettes au-delà de 500 000/ml au cours de traitements associant une HBPM. Tous ces cas étaient asymptomatiques. Dans un cas, une

réintroduction positive était fortement en faveur de la responsabilité de l'HBPM.

L'analyse sur le mode «cas-non cas» de la base de données de pharmacovigilance a permis de confirmer l'existence d'une association entre thrombocytose et traitement associant une HBPM (OR à 27,5 avec un IC<sub>95</sub> : 19,5-38,9).

### Discussion

La mise en évidence d'une relation causale entre une HBPM et la survenue d'une thrombocytose est complexe en raison du contexte clinique ayant conduit à la prescription de l'HBPM. Ce contexte pouvant être, dans la grande majorité des cas, un facteur favorisant la survenue d'une thrombocytose. Cependant, l'existence d'un cas avec réintroduction positive est en faveur du rôle potentiel des HBPM dans la survenue de ce type d'effet indésirable.

### Conclusion

L'analyse de la base nationale de données de pharmacovigilance montre qu'il existe une relation possible entre l'apparition d'une augmentation du taux des plaquettes et un traitement par HBPM. La connaissance de cet éventuel effet indésirable doit permettre d'aider le clinicien dans sa démarche diagnostique. La poursuite du traitement devrait être conditionnée par le contexte (facteurs de risque personnel d'une complication hémorragique ou thrombotique de la thrombocytose, alternatives thérapeutiques...) et par l'importance de l'augmentation du taux des plaquettes.

**C. Liautard**

**Ecrivez-nous**  
**Centre Antipoison**  
**Centre de Pharmacovigilance**  
**Hôpital Edouard Herriot**  
**Pavillon N**  
**Place d'Arsonval**  
**69437 Lyon cedex 03**  
**Tél : 04 72 11 00 12 Fax : 04 72 11 69 85**

**Appelez-nous**

**Centre Antipoison**  
**04 72 11 69 11**

**Toxicovigilance**  
**04 72 11 01 89**

**Pharmacovigilance**  
**04 72 11 69 97**

**Pharmaco**  
**Dépendance**  
**04 72 11 69 92**

**Pharmaco**  
**Epidémiologie**  
**04 72 66 64 38**



# La Fiche Technique de VIGItOX

VIGItOX n°20, Mars 2003

Fiche Technique de  
Teratovigilance

## Prophylaxie du paludisme chez la femme enceinte ou qui allaite

Le paludisme accroît le risque de décès chez la mère et le nouveau-né, de fausse-couche et de mortinatalité. Le risque de complications est majoré chez les patientes non immunisées et chez les primigestes. Les femmes enceintes (ou susceptibles de le devenir) devraient reporter leur voyage dans les zones impaludées. Si elles ne peuvent reporter leur déplacement, une attention plus particulière doit être portée à l'évaluation du risque de contracter le paludisme (itinéraire précis du voyage, condition de logement et de déplacement...) confiée aux spécialistes de médecine tropicale. Cette évaluation conclut sur la nécessité d'une éventuelle chimioprophylaxie antipaludéenne et sur sa nature. Celle-ci dépend du niveau de sensibilité pharmacologique du plasmodium, variable en fonction des pays, et du risque tératogène ou foetotoxique des molécules indiquées.

**Les précautions individuelles contre les piqûres de moustiques**, bien que d'efficacité non absolue, sont indispensables, particulièrement entre le coucher du soleil et l'aube. Elles reposent sur le port de vêtements couvrants imprégnés de pyréthrinoïdes de synthèse (perméthrine, deltaméthrine...), sur l'utilisation de

moustiquaires pré-imprégnées de ces mêmes substances et sur l'application de répellents au niveau des parties du corps restant exposées. Parmi les répellents disponibles sur le marché, ceux contenant du diéthyltoluamide (DEET) sont les plus efficaces. La concentration variable de cette substance détermine principalement la durée de protection. Au-delà de 50 %, la toxicité (risque d'encéphalopathie) devient significative alors que l'efficacité n'est pas majorée. Les données spécifiques d'utilisation des répellents chez la femme enceinte font défaut. En ce qui concerne le DEET, une seule publication rapporte un syndrome malformatif (retard mental et malformations cranio-faciales) et ceci malgré une très large utilisation (plus de 200 millions de personnes utiliseraient chaque année un répulsif contenant du DEET). L'utilisation de DEET chez la femme enceinte, sous réserve d'une application adéquate de produits concentrés à 30-35 %, n'apparaît donc pas contre-indiquée en regard de son efficacité.

Les recommandations sur la **chimioprophylaxie antipaludéenne** en fonction des pays a été récemment mise à jour

(Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, n°24, 11 juin 2002). La chloroquine (Nivaquine®), seule ou en association avec le proguanil (Savarine®), sont les molécules de référence pour la prophylaxie dans les zones 1 et 2. La méfloquine (Lariam®) constitue la prophylaxie de la zone 3. L'association proguanil-atovaquone (Malarone®) et dans certaines circonstances la doxycycline (Doxypalu®), constituent des alternatives possibles, particulièrement en cas de contre-indication aux antipaludéens de référence. Quelle est l'applicabilité de ces recommandations chez la femme enceinte ?

Avec un recul de plus de 50 ans, aucun lien n'a jamais été évoqué entre une prophylaxie par **chloroquine** au cours du premier trimestre de la grossesse et une majoration du risque de malformation. Après le premier trimestre de la grossesse, de nombreuses études contrôlées, souvent randomisées, ne retrouvent pas de foetotoxicité particulière ni d'augmentation du risque de prématurité ou de mortalité néonatale dans le groupe recevant la chloroquine.

Utilisé depuis 1948 dans la prophylaxie du paludisme, le **proguanil** bénéficie d'une ancienneté et d'une utilisation suffisantes pour considérer que ce médicament n'expose pas à un risque particulier pour le fœtus ou le nouveau-né en cas de traitement prophylactique pendant la grossesse. De plus, aucun effet tératogène n'a été démontré au cours de l'expérimentation animale. Les études ayant évalué l'association chloroquine-proguanil aboutissent aux mêmes conclusions quant à sa sécurité d'utilisation au cours de la grossesse. En raison d'un effet inhibiteur sur la dihydrofolate réductase, et donc d'un effet antifolique potentiel, certains auteurs anglo-saxons recommandent d'associer une supplémentation par de l'acide folique, au moins pour les traitements du premier trimestre. Il n'existe cependant aucune preuve de l'intérêt de cette supplémentation dans ce contexte.

La **méfloquine** est caractérisée par une longue demi-vie d'élimination, d'environ 21 jours, ce qui signifie qu'une patiente reste exposée à cette molécule pendant environ 100 jours après son arrêt. Cette

de la demi-vie est diminuée au cours du troisième trimestre de la grossesse (environ 11 jours). La méfloquine traverse le placenta à des taux relativement faibles, de l'ordre de 10 %. Une inquiétude initiale avait été soulevée par les résultats de certaines études animales qui retrouvaient différentes anomalies morphologiques dans la descendance des femelles gestantes traitées. Ces études ne semblent cependant pas être concluantes car cet effet tératogène potentiel n'a été retrouvé que dans une seule espèce et à de fortes doses. Par ailleurs, de nombreuses données rassurantes sur l'utilisation de doses prophylactiques de méfloquine au cours de la grossesse ont été publiées depuis sa commercialisation en 1985.

- Les laboratoires Roche ont réalisé un suivi prospectif de près de 1500 grossesses exposées au cours du premier trimestre (incluant les traitements interrompus au cours des deux mois précédant la conception) permettant l'évaluation de 646 naissances. Les résultats de cette évaluation ne sont pas en faveur d'un effet tératogène de la méfloquine en raison d'une part d'un taux de malformation (4 %) compatible avec celui attendu dans la population générale et d'autre part, de l'absence d'un tableau malformatif homogène. De même, le taux de fausse-couche spontané (8 %) a été comparable à celui généralement observé dans ce type d'étude prospective. D'autres séries avec des effectifs plus limités, ainsi que notre propre expérience, sont en accord avec ces résultats.

- Aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse, l'utilisation prophylactique de la méfloquine, en comparaison à la chloroquine ou à un placebo, a été évaluée dans quelques essais cliniques portant sur un total de plus de 5000 patientes (environ 1500 sous méfloquine). Ces études n'ont pas identifié de risque particulier attribuable à la méfloquine sur différents paramètres (mort in utero, poids de naissance, prématurité, caractéristiques biométriques des nouveau-nés). Une étude évaluant le suivi à 2 ans d'enfants exposés in utero, n'a pas montré de modification du taux de mortalité infantile ni d'anomalie du développement staturo-pondéral ou psychomoteur.

L'ensemble de ces données permet d'autoriser le recours à la méfloquine lorsqu'elle est nécessaire (prophylaxie en zone 3) et ceci, quel que soit le trimestre de la grossesse.

**L'atovaquone**, en association avec le proguanil, est le plus récent des principes actifs utilisés dans la prophylaxie du paludisme. Les études de reproduction animale n'ont pas identifié d'effet tératogène, ce qui constitue une présomption d'innocuité pour l'espèce humaine en cas de traitement au cours du premier trimestre de la grossesse. Malheureusement, il

n'existe à ce jour aucune donnée publiée permettant de confirmer formellement l'absence de risque dans l'espèce humaine. En conséquence, ce médicament ne devrait être prescrit en prophylaxie qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'utilisation des autres antipaludéens disponibles.

La **doxycycline** traverse bien le placenta alors que les risques de coloration dentaire avec les tétracyclines sont notoires. Cependant, si la mise en place des bourgeons dentaires a lieu à la fin de la 6<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (SA), leur minéralisation ne débute qu'après 14 SA. Ce n'est donc que pour une exposition au delà de cette période que pourrait se discuter un risque de coloration dentaire (dentition de lait uniquement). De plus, les cas rapportés ont généralement concerné des expositions plus tardives, au-delà de 29 SA et pour des durées d'exposition de plus de 15 jours. Enfin, les quelques études épidémiologiques disponibles ne permettent pas actuellement de retenir un risque malformatif de cette molécule en cas d'exposition au premier trimestre.

**En pratique**, et selon la destination choisie, la **prophylaxie du paludisme chez une femme enceinte** (ou susceptible de le devenir) fera appel, quel que soit le trimestre de la grossesse, à la **chloroquine en zone 1**, à l'association **chloroquine-proguanil en zone 2** et à la **méfloquine en zone 3**. En cas d'intolérance à la méfloquine ou de contre-indication (notamment psychiatrique) à son utilisation, l'association atovaquone-proguanil reste une alternative en zone 3, bien que tout séjour soit particulièrement déconseillé chez la femme enceinte dans cette zone à haut risque.

En cas d'**allaitement**, la chloroquine et le proguanil peuvent être poursuivis car aucun cas de toxicité néonatale n'a été publié avec ces molécules anciennes. Bien que la méfloquine passe faiblement dans le lait maternel (10-15 % des concentrations plasmatiques maternelles) ce médicament peut théoriquement s'accumuler après des prises répétées. Le risque d'effet indésirable neurologique et l'absence de donnée d'évaluation chez les nourrissons de moins de 5kg justifient, par prudence, d'interrompre l'allaitement en cas de traitement par méfloquine. Enfin, aucune expérience n'est actuellement disponible avec l'atovaquone.

**T. Vial, C. Payen**

Classez la Fiche Technique de  
chaque numéro de **VIGItox**