

ANTIBIOTIQUES ET GROSSESSE

DUACAI
Avril 2013

Karine Faure
Maladies Infectieuses
CHRU - Faculté de Médecine
Lille

Damien Subtil
Obstétrique
CHRU - Faculté de Médecine
Lille

ANTI-INFECTIEUX ET GROSSESSE

**GENERALITÉS ET ÉLEMENTS AIDANT A LA
REFLEXION**

POSITION DU PROBLÈME

- Inquiétude depuis le Thalidomide
 - Utilisé entre les années 1950 et 1960
 - En particuliers contre les nausées chez la femme enceinte
 - Conduisant à des interruptions de grossesse (malformations congénitales graves)
- Peu d'AMM chez la femme enceinte
- En fait, peu de médicaments « dangereux » = connus pour être tératogène ou toxique

DE QUELS RISQUES PARLE-T-ON?

- **Tératogénicité** : risque malformatif au sens large (malformations, mutations...)
- **Toxicité** : concerne les fonctions : détoxification, anuries, ...
- **Risque foetal**: action sur le développement ou la maturation foetale (foetotoxicité)
- **Risque néonatal**: effet direct du produit administré avant l'accouchement
- **Risque à distance**: cancérogenèse, troubles du comportement...

MÉCANISMES SUIVANT LA PÉRIODE

- Avant 3 mois: plutôt tératogénéicité (ex: Roaccutane, Lithium)
- A partir de 3 mois: plutôt toxicité (ex: AVK, tétracyclines)
- Autour de la naissance: toxicité
 - absence de détoxification maternelle (benzodiazépines)
 - toxicité supportée in utero, insupportable ex utero (Indocid, Lopril)

MÉCANISMES DE L'ATTEINTE FŒTALE

- La barrière placentaire
 - est franchie par la plupart des médicaments
 - n'empêche pas "forcément" la toxicité
- Le fœtus concentre/subit les médicaments différemment
 - distribution des volumes aqueux différente ++
 - cellules en perpétuelle croissance +++
 - systèmes de détoxification/élimination immatures (foie-reins)

DE QUELLES DONNÉES DISPOSE-T-ON?

- **Etudes animales**

- sensibilité d'espèce
- tératologie du comportement difficile à explorer
- doses et conditions de traitement non transposables à l'homme

- **Etudes de phase II et III**

- Aucune femme enceinte n'a reçu les nouveaux médicaments

DE QUELLES DONNÉES DISPOSE-T-ON?

- Etudes de phase IV

- Pharmacovigilance: 2 à 4 % malformations dans la population générale

- Etudes épidémiologiques: Phénomènes *invisibles*, sauf si :

- effet spécifique (ex: phocomélie sous thalidomide)
- prescription fréquente et effet fréquent
- effet pas trop lointain !..

DE QUELLES DONNÉES DISPOSE-T-ON?

- **Bases nationales des centres de pharmacovigilances**
- **Registres:** 4 registres en France: le registre de Paris, le registre d'Alsace, le registre des malformations en Rhône-Alpes (Remera) et le Centre d'études des malformations congénitales en Auvergne (CEMC-Auvergne) (Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire du 8 juillet 2008 / n°28-29: Numéro thématique - Registres de malformations congénitales)
- **European Network Teratology Information:**
www.entis-org.com/
- **European Surveillance of Congenital Anomalies:**
www.eurocat-network.eu

EN DÉFINITIVE

- Il est impossible d'être certain qu'un médicament n'est pas nocif
- Tout médicament inutile est potentiellement dangereux.
- Un médicament toxique/térogène peut parfois être prescrit s'il est indispensable (balance bénéfice risques)

QUELS SONT LES GRANDS PRINCIPES?

- Choisir les médicaments pour lesquels l'efficacité est démontrée uniquement
- Choisir des médicaments anciens
- Peser la balance bénéfices / risques
- Prescrire le plus tard possible au cours de la grossesse
- Consulter les données des réseaux de surveillances
- S'aider des données pharmaceutiques (vidal, industrie pharmaceutiques, collègues)

LE VIDAL (GROUPE GROSSESSE DE L'AFSAPPS)

	Tératogénicité animale	Données humaines	Exemple
Peut être utilisé	NON	Études épidémio	Paracétamol
Peut être utilisé si besoin	NON	> 1000 gross. exposées ss pb	Rovamycine
Ne doit être envisagé au cours de la grossesse que si nécessaire	NON	100-1000 gross.	Amoxiclav
Il est préférable de ne pas utiliser	?	< 100 grossesses	Josacine
L'utilisation est Déconseillée. Contraception	OUI, mais dose / espèce	?	Zeclar
Contre-indication absolue. Contraception	OUI	OUI	Théralithe
	OUI	OUI	Ro-accutane

TABLE 1. FDA Categorization of Drug Risk to a Fetus⁵

Pregnancy Category	Definition
Category A	Controlled studies in women fail to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters); the possibility of fetal harm appears remote
Category B	Either animal-reproduction studies have not demonstrated a fetal risk but there are no controlled studies in pregnant women, or animal-reproduction studies have shown an adverse effect (other than a decrease in fertility) that was not confirmed in controlled studies in women in the first trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters)
Category C	Either studies in animals have revealed adverse effects on the fetus (teratogenic or embryocidal or other) and there are no controlled studies in women, or studies in women and animals are not available. Drugs should be given only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus
Category D	There is positive evidence of human fetal risk, but the benefits from use in pregnant women may be acceptable despite the risk (eg, if the drug is needed in a life-threatening situation or for a serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective)
Category X	Studies in animals or human beings have demonstrated fetal abnormalities, or there is evidence of fetal risk based on human experience or both, and the risk of the use of the drug in pregnant women clearly outweighs any possible benefit. The drug is contraindicated in women who are or may become pregnant

PRESCRIPTIONS PENDANT LA GROSSESSE

Catégorie du risque	Caractéristique du risque
A	Absence de risque fœtal Sécurité non démontrée au cours de la grossesse
B	Risque fœtal non démontré au cours d'expérimentations animales ou d'études menées chez l'homme
C	Risque fœtal inconnu ; absence d'études concluantes chez l'homme
D	Plusieurs arguments en faveur de la présence d'un risque fœtal : le produit n'est à utiliser qu'en dernier recours
X	Risque fœtal important démontré : produit contre-indiqué au cours de la grossesse

Classification de la FDA des risques iatrogènes pour le fœtus.

EN PRATIQUE, TROIS SITUATIONS

- « Autoriser » une grossesse chez une patiente traitée
- Choisir un traitement « acceptable » en cours de grossesse et/ou d'allaitement
- Donner un avis en cas
 - d'intoxication
 - d'absorption d' un médicament à risque

DONNEES GENERALES

- Taux de base des malformations congénitales: 2 à 3%, dont 4 à 5 % causées par les médicaments et les toxiques chimiques.
- La plus dangereuse des expositions ne provoque jamais 100% de malformations (au pire: 20 à 30%).
- Les expositions pouvant justifier une interruption de grossesse sont très rares (dérivés de synthèse de la vitamine A (Roaccutane*, Soriatane*), alcoolisme maternel, thalidomide, chimiothérapie anticancéreuse et radiothérapie)

DONNEES GENERALES

- Certaines expositions peuvent présenter un risque malformatif ou foetotoxique,

Mais

- Le problème posé est celui des **thérapeutiques aiguës ou chroniques indispensables,**
- Le diagnostic anténatal peut permettre de dépister d'éventuelles anomalies en cours de grossesse pour ces expositions (lithium, anti-convulsivants, anticoagulants oraux)

ANTI-INFECTIEUX ET GROSSESSE

**MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES AU
COURS DE LA GROSSESSE**

PARAMETRES MATERNELS GENERAUX

■ Absorption

□ Gastro-intestinale

- Augmentation du temps de vidange et du pH gastrique
- Vomissements

□ Pulmonaire

- Paramètres physiologiques modifiés pendant la grossesse d'où:
 - ✓ Quantités totales inhalées augmentent pendant la grossesse

□ Cutanée

- Modifications de la peau et des flux sanguins locaux (mains et pieds) favorisant le passage cutané

PARAMETRES MATERNELS GENERAUX

- **Débit cardiaque**
 - Augmenté de près de 50 % dès la fin du 1^o trimestre
 - Augmentation des débits régionaux (peau, reins, poumons, utérus)
 - => entraînement plus rapide dans la circulation par contact local (peau, poumons)

- **Distribution**
 - Augmentation du volume circulant de 40 à 50 % (maximum à 30-34 SA)
 - Accroissement du compartiment aqueux intra et extra-cellulaire.
 - => dilution des substances et augmentation du volume de distribution

- **Elimination**
 - Elimination rénale augmentée (accélération de la filtration glomérulaire)

Certains auteurs recommandent d 'augmenter les posologies et les fréquences d 'administration des médicaments chez la femme enceinte

Diapo adaptée de C. Vauzelle, CRAT

PARAMETRES PLACENTAIRES

- **Le placenta n'est pas une barrière**
 - Surface d'échange augmente tout au long de la grossesse
 - Identiques aux autres passages transmembranaires : diffusion simple essentiellement.

Donc le passage augmente avec : le petit poids moléculaire, le faible degré d'ionisation, la liposolubilité

- **Rôle métabolique du placenta est limité**

PARAMETRES FOETAUX

- **METABOLISME**

- Oxydo-réduction en place tôt (5^{ème} – 6^{ème} semaine)
- Glycuroconjugaison presque nulle jusqu'au terme
 - » problème des métabolites actifs
 - » problème de l'immaturité de conjugaison

- **DISTRIBUTION**

- Circulation particulière d'où distribution rapide aux organes cibles
 - » shunt partiel du foie
 - » court circuit de la circulation pulmonaire.

- **ELIMINATION**

- Passe essentiellement par la mère

ANTI-INFECTIEUX ET GROSSESSE

ANTIBIOTIQUES

« De principe, aucun antibiotique n'est formellement contre-indiqué durant la grossesse »

PENICILLINES

- Pas de risque malformatif ni foetoxique particulier

- attention toutefois à l'immaturité des fonctions rénales du nouveau-né (en particulier chez le prématuré)

- ex : 1/2 vie d'élimination de la Pénicilline G = 30 minutes chez l'adulte, et 3 heures chez le nouveau-né à terme

- recul moindre pour P. antistaphylococciques et antipseudomonas, mais bénéfice maternel évident: traiter si besoin.

NB: Préférer le Bristopen*(oxacilline) à l'Orbénine*(cloxacilline) en raison d'un plus grand recul.

PENICILLINES

- Cinétique

- Pour la mère: augmentation de l'élimination rénale
- En tenir compte pour l'adaptation des posologies
- 20 à 30% de passage transplacentaire pour les pénicillines en général (rôle de la fixation protéique)
- Amoxicilline:
 - 1/2 vie diminue en cours de grossesse
 - bon passage transplacentaire:
 - [foetus] = 65% [mère]
 - [liquide amniotique] = 87% [mère]

Conclusion: antibiotiques sûrs en cours de grossesse a priori

FOCUS AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE

2 études randomisées double aveugle contre placebo chez des femmes enceintes < 37 SA

4 bras, durée de 10 jours ou jusqu 'à l 'accouchement :

{1g/j Augmentin}{1g/j érythromycine}{association des 2}{placebo}

4826 patientes ayant une rupture prématurée des membranes:

- augmentation significative des entérocolites ulcéronécrosantes prouvées chez les nouveaux-nés dans le groupe amox/acclav seul (x 4)
- augmentation significative des entérocolites ulcéronécrosantes suspectées ou prouvées dans le groupe groupe amox/acclav seul ou associé à de l'érythromycine

6295 patientes ayant une MAP suspectée ou formelle:

- plus de cas d'entérocolites ulcéronécrosantes, mais non significatif

CEPHALOSPORINES

a-Usage répandu

- mais pas d'étude de tératovigilance
- pas d'effet foetoxique spécifique rapporté

b-Cinétique

- concentrations en général inférieures pendant la grossesse
- 1/2 vie tend à diminuer
- passage placentaire ~20-25%
- sauf Rocéphine* = 100% sans accumulation chez le fœtus

CEPHALOSPORINES

- **C1G**: quel que soit le terme
 - Céfalexine (Keforal[®])
 - Céfadroxil (Oracéfal[®])
 - Céfazoline (Céfacidal[®])

- **C2G**: quel que soit le terme
 - Céfuroxime (Zinnat[®]) de préférence
 - céfoxitine (Mefoxin[®])
 - céfamandole

CEPHALOSPORINES

- **C3G PO**

- On préférera si possible un antibiotique mieux connu chez la femme enceinte (par exemple amoxicilline seule ou associée).
- Si les céphalosporines de 3ème génération présentent un réel avantage, leur utilisation est envisageable quel que soit le terme de la grossesse :
 - **Céfixime** (Oroken®)
 - **Céfotiam** (Taketiam®)
 - **Cefpodoxime** (Orelox®)

CEPHALOSPORINES

- C3G /V

- L'utilisation des molécules suivantes est possible quel que soit le terme de la grossesse en raison de leur intérêt thérapeutique :
 - Cefotaxime (Claforan®)
 - Ceftriaxone (Rocéphine®)
 - Ceftazidime (Fortum®)
- Si ces molécules ne sont pas adaptées à une patiente en particulier (efficacité moindre, mauvaise tolérance), on peut envisager les suivantes : cefpirome (Cefrom®), cefsulodine (Pyocéfal®), céfépime (Axepim®).

FLUOROQUINOLONES

- Effet sur le cartilage articulaire:
 - effet postnatal chez le rat et le chien: ofloxacine, ciprofloxacine
 - effet in vitro chez la souris et le poulet: ofloxacine, ciprofloxacine
- Données cliniques:
 - pas d'atteinte articulaire décrite en transplacentaire

“Si exposition par mégarde en début de grossesse, pas d'inquiétude”

FLUOROQUINOLONES

- L'utilisation de la **ciprofloxacin** (**Ciflox[®]**) est possible quel que soit le terme de la grossesse.
- Si cette option n'est pas adaptée, l'**ofloxacin** (**Oflocet[®]**) ou la **lévofloxacin** (**Tavanic[®]**) peuvent être utilisées quel que soit le terme de la grossesse.
- Si la **moxifloxacin** (**Izilox[®]**) présente un réel avantage, son utilisation est envisageable

SULFAMIDES:

TRIMÉTHOPRIME-SULFAMÉTHOXAZOLE (BACTRIM*)

- Cinétique
 - TMP [foetus]=[mère]=[LA] - SMX [LA]<[mère]
- Effet tératogène
 - l'association est malformative chez l'animal
 - chez l'homme:
 - aucun risque particulier sur séries de patientes traitées (~400 femmes publiées), et recul clinique important.
 - Mais données récentes sur la possibilité d'AFTN et de cardiopathies avec le TMP en début de grossesse sur 2 cas-témoins. A confirmer.
- Foetotoxicité:
 - ictère néonatal jamais rapporté

CYCLINES

- **Cinétique**
 - franchissent le placenta
 - se déposent sur les matrices calcifiées
- **Pas de risque tératogène pour les expositions précoces:**

sur environ 840 patientes exposées en début de grossesse
- **Coloration des dents**
 - La minéralisation des dents de lait débute vers 14 semaines de grossesse et se termine 2 à 3 mois après la naissance.
 - Le risque ne concerne que les dents de lait puisque la calcification des dents définitives ne commence qu'après la naissance.
 - Il ne s'agit que de coloration des dents, pas d'hypoplasie de l'émail, ni de prédisposition aux caries.
 - La période à risque concerne essentiellement le dernier trimestre, pour des durées de 15 jours de traitement (tétracycline ou oxytétracycline).

Fiche OMS

Inhibe la calcification du squelette fœtal et peut provoquer des anomalies de l'ostéogenèse et une hypoplasie de l'émail dentaire.

AMINOSIDES

- **Cinétique**
 - chez la mère: concentrations 50% plus basses pendant la grossesse pour la gentamicine
 - passage transplacentaire ~ 30-40% en moyenne
- **Retentissement embryo-foetal**
 - aucun effet malformatif suspecté
 - ototoxicité décrite pour SM ou DHS (tuberculose) et pour kanamycine (~10 cas)
 - pas d'effet-dose, pas de période sensible spécifique
 - oto-émissions souhaitables à la naissance
- **Conclusion: prescription possible avec prudence**

MACROLIDES

Erythromycine

- assez peu de données:
 - quelques cas isolés de malformations sans significativité
 - pas de foetotoxicité rapportée
- cinétique:
 - passe le placenta, mais taux foetaux bas (5 à 20%)
 - concentrations dans le foie foetal > sang foetal

Prescription possible mais problème de tolérance.

MACROLIDES

Spiramycine

- taux fœtaux ~ 50% des taux maternels au 2^otrimestre
- passage supérieur chez les fœtus atteints de toxoplasmose
- pas d'accumulation fœtale

Prescription possible.

MACROLIDES

Roxythromycine: Rulid*, Claramid*

Azythromycine: Zythromax*

Télithromycine: Ketek*

- Absence d'effet tératogène chez le rat, la souris, le lapin
- Peu ou pas de données cliniques

MACROLIDES

Clarithromycine: Naxy*, Zeclar*

- Dose Humaine Thérapeutique: 8-15 mg/kg/j
- Données expérimentales uniquement:
 - lapin: T- 125 mg/kg/j
 - souris: T+ 1000 mg/kg/j: fentes palatines
 - rat: T- Wistar 160/mg/kg/j
 - rat: T+ Sprague-Dawley: cardiopathies, situs inversus
 - singe: T- 30-70 mg/kg/j
- Métabolite 14-OH chez l'homme et le singe; pas chez le rat
- Profil de toxicité: oreille, rein à très fortes doses, foie, œil.

MACROLIDES

Préférer l'érythromycine en 1^o intention en particulier au 1^o trimestre.

Azythromycine envisageable si pas d'alternative adaptée, en particulier aux 2^o et 3^o trimestres.

METRONIDAZOLE

a. animal: pas tératogène chez le rat, la souris, le lapin, le cobaye à très fortes doses

b. clinique: nombreux travaux

- 500 à 750 mg/j, 7-10 jours
- en cumulant les données de séries non contrôlées, d'études épidémiologiques et de cas isolés: 2864 femmes exposées pendant la grossesse dont 1348 au premier trimestre

c. prescription possible tout au long de la grossesse si besoin

ANTI-TUBERCULEUX

Le schéma thérapeutique doit être identique à celui de tout adulte ++

1) Aspect malformatif:

- Rifampicine, isoniazide, éthambutol: pas de risque tératogène retenu dans l'espèce humaine
- Pyrazinamide: peu de données, mais pas de contre-indication de principe
- Streptomycine: contre-indiquée (ototoxicité irréversible chez l'enfant)

ANTI-TUBERCULEUX

2) Aspect foetotoxique:

- Passage transplacentaire:

RMP: 10 à 30%; INH: 60-70%; EMB: 75%

PRL: ?; RFB: ?

- RMP et RFB: Vitamine K1 10 mg/j per os à la mère 2 à 3 semaines avant l'accouchement et au nouveau-né en salle de travail 0.5 à 1 mg en IM

- INH: Pyridoxine 50 mg/j

AUTRES

- Nitrofuranes
 - Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la nitrofurantoïne en traitement aigu sont très nombreuses et rassurantes.
- Vancomycine
 - RAS
- Fosfomycine
 - Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la fosfomycine sont peu nombreuses mais aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour.

FLUCONAZOLE

Homme

- Pas de malformation pour les prises ponctuelles (150 mg en prise unique ou éventuellement renouvelée une fois) sur un total de plus de 800 patientes au 1^o trimestre
- 5 cas isolés d'enfants malformés de mères traitées pour coccidioidomycose méningée par 400 mg/j ou plus pendant plusieurs semaines, très proches du syndrome d'Antley-Blixler
 - fusion huméro-radiale, os longs incurvés, fractures spontanées, ostéopénie diffuse, anomalies des doigts
 - dysmorphie crânio-faciale: crâniosténose, hypoplasie des os de la face, fente palatine
 - 2 cardiopathies, 1 trachéomalacie

Antifongiques - APS- Antiviraux

Antifongiques

FUNGIZONE AmphotéricineB

 OUI

(surveillance liquide amniotique, fonction rénale du nouveau-né)

NIZORAL Kétoconazole

 NON, mais...

TRIFLUCAN Fluonazole

 NON, mais...

VFEND Voriconazole

 NON

CANCIDAS Caspofungine

 NON

Antipaludéens de synthèse

NIVAQUINE

 OUI

LARIAM

 OUI, mais...

MALARONE

 OUI, mais...

PALUDRINE Proguanil

 OUI, mais...

SAVARINE Proguanil, Chloroquine (24h avant départ)

 OUI, mais...

Antiviraux

ZOVIRAX



Vaccins et grossesse

Trois grands types de vaccins

- Vivants atténués
- Tués
- Sous-unités

Risque

- tératogène nul jusqu' à preuve du contraire
- (aucune indication d'IMG +++)

- consenti : fièvre jaune (fièvre maternelle < risques)

Indications

- Fièvre jaune
- Grippe
- Tétanos +++
- Autres : rage, méningocoque,

☞ *efficacité identique à celle des femmes non gravides*

Contre-indications

- BCG (préférer chimioprophylaxie INH)
- Polio buvable (préférer injectable)

1. Virus ou bactéries atténuées

VVA :

- (variole)
- Polio buvable (SABIN)
- Rubéole
- Varicelle
- Anti amarile
- Rougeole
- Oreillons

Bactérie:

- BCG

Passage trans-placentaire

☞ plutôt **NON**

☞ **contraception après prescription**

☞ pas logique (utiliser virus tué)

☞ Si nécessaire (risque fièvre < fièvre jaune)

☞ risque BCGite

2. Virus ou bactéries tués ("inactivés")

V.inactivés : - Polio injectable (# buvable)  si nécessaire

- Grippe  OUI

- Rage

- Hépatite A  OUI si nécessaire

B. inactivées - Coqueluche

- T.A.B.

- Choléra

Sans risque propre au microbe
 possibles

3. Vaccins "sous-unités"

Anatoxines : - Tétanique
- Diphtérique

☞ OUI

Fraction "recombinée" :- Hépatite B

☞ OUI si nécessaire

Polysaccharides: - Pneumocoque

- Méningocoques A et C

☞ OUI si nécessaire

- Hémophilus influenzae de type b

- Antityphoïdique de type Vi

☞ OUI si nécessaire

Sans risque propre au microbe
☞ possibles

Médicaments et allaitement

Notions générales

1. Le passage des médicaments dans le lait dépend

- présence dans la circulation générale
- liposolubilité (TENORMINE 0.015 AVLOCARDYL 20.2)
- non liaison aux protéines plasmatiques (AVLOCARDYL 93 %, SOTALEX 0 %)
- forme non ionisée

2. Presque tous les médicaments passent dans le lait

- pourcentage
- quantité / 24 heures

Notions générales

3. Risques assez voisins de ceux de la grossesse (T3)

4. Dans l'immense majorité des cas
bénéfices de l'allaitement > risques

5. Limiter les risques

- choix du médicament dans la classe
- horaire : ttt juste après la tétée

MERCI!

QUESTIONS?