

ANTIBIOTIQUES ET GROSSESSE

DUACAI
2022

Pr. Karine FAURE
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
OpInFIELD - U1019-UMR9017



ANTI-INFECTIEUX ET GROSSESSE

EVALUATION DES RISQUES

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)
- En réalité, peu d'AMM chez la femme enceinte
- En fait, peu de médicaments « réellement » dangereux = connus pour être tératogène ou toxique
- Débat relancé avec Depakine®

DE QUELS RISQUES PARLE-T-ON?

MÉCANISMES SUIVANT LA PÉRIODE

Quoi ?

- **Térogénicité** : risque malformatif au sens large (malformations, mutations...)
- **Toxicité** : concerne les fonctions : détoxification, anuries, ...

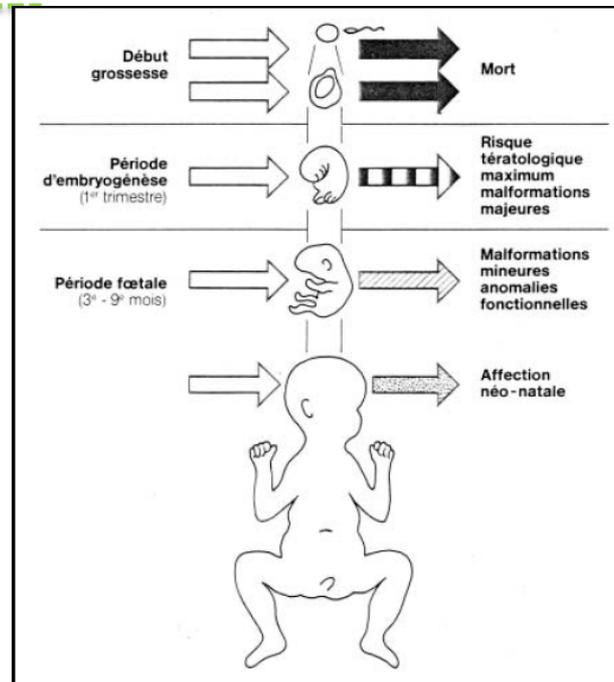
Plutôt avant 3 mois
(ex: Roaccutane, Lithium)

Plutôt à partir de 3 mois
(ex: AVK, tétracyclines)

Plutôt autour de la naissance
(ex : absence de détoxification maternelle (benzodiazépines)
(ex : toxicité supportée in utero, insupportable ex utero (Indocid, Lopril))

Quand ?

- **Risque foetal**: action sur le développement ou la maturation foetale (foetotoxicité)
- **Risque néonatal**: effet direct du produit administré avant l'accouchement
- **Risque à distance**: cancérogénèse, troubles du comportement ...

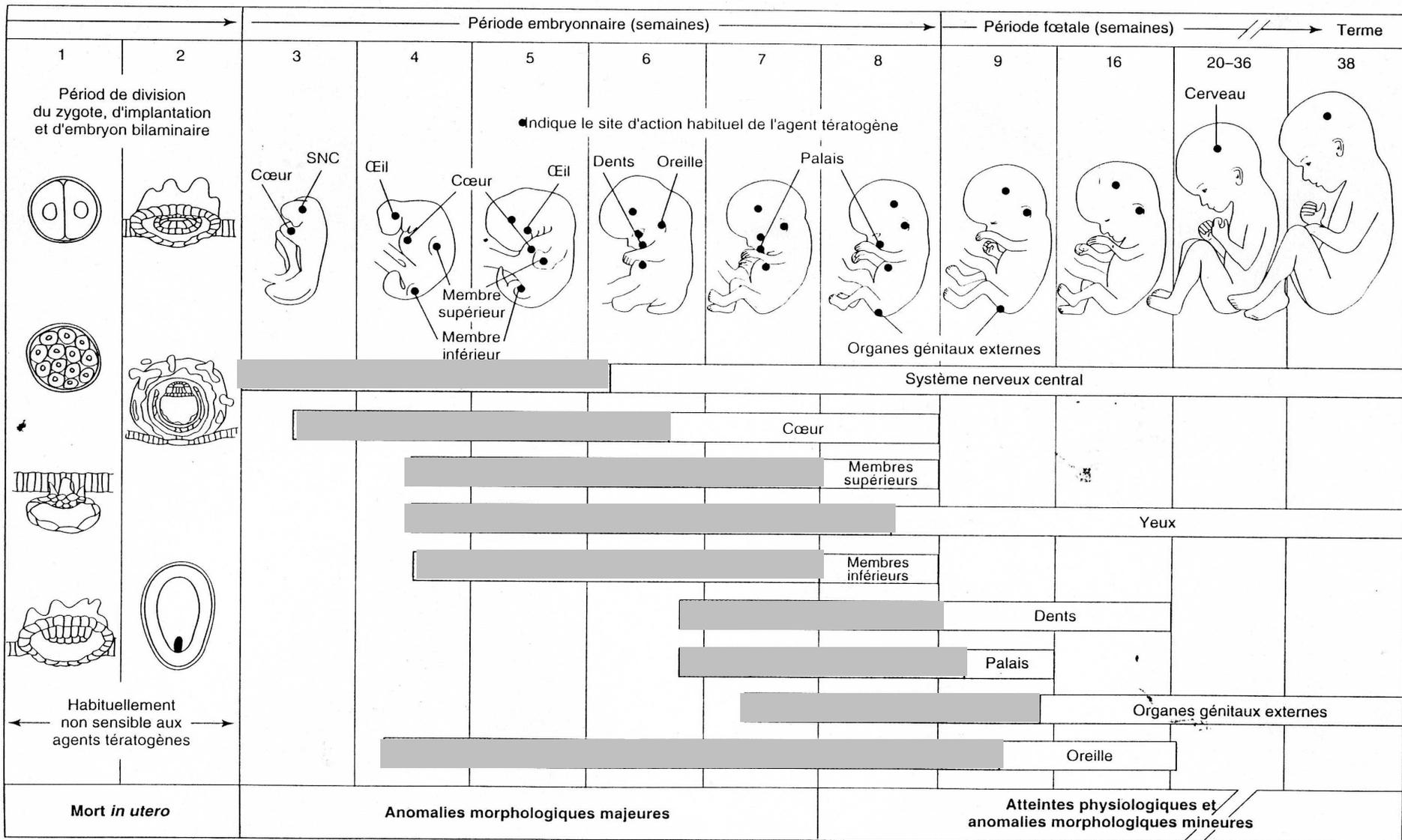


période de segmentation

période embryonnaire

période foetale

période néonatale



1- Période de segmentation :

- fécondation → 13ème jour

- loi du tout ou rien
(échanges materno-foetaux réduits)

2- Période embryonnaire

- 14ème jour → 8ème semaine

- différenciation +++

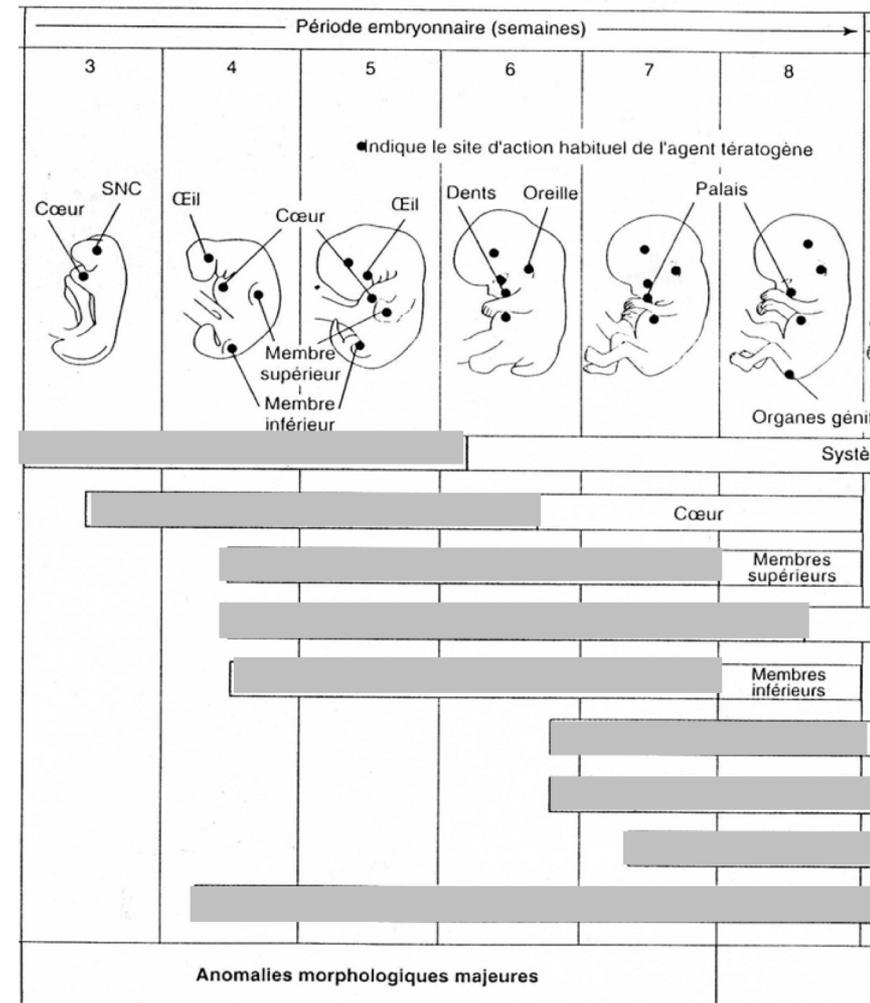
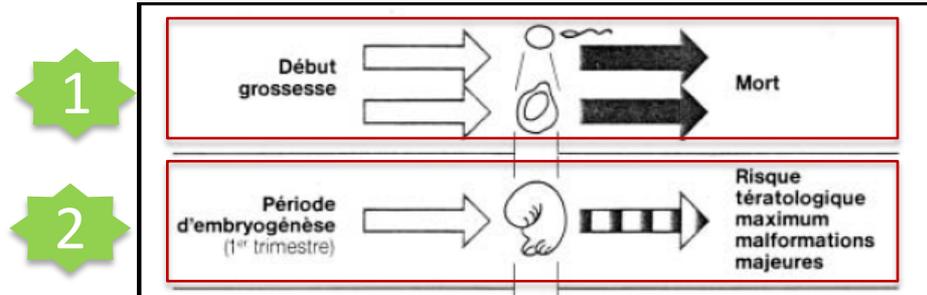
- risque morphotérogène +++

- sensibilité d'organes

- spécificité térogène

rubéole: cœur, œil, oreille

valproate de Na: SNC (spina bifida), crâne



3- Période foetale: 7 derniers mois de grossesse

- **Risque morphotérogène** → 12ème semaine

- oreille, œil (isotretinoïne)
- dents, palais (tétracyclines)

- **Risque fœtopathique +++**

• Anomalies du développement :

→ Développement psychomoteur

(VPA ?, antirétroviraux ?)

→ Retard de croissance intra-utérin (corticoïdes ?)

• Toxicité fœtale (mécanisme d'action des médicaments)

→ AINS: fermeture du canal artériel (HTAP, IC)

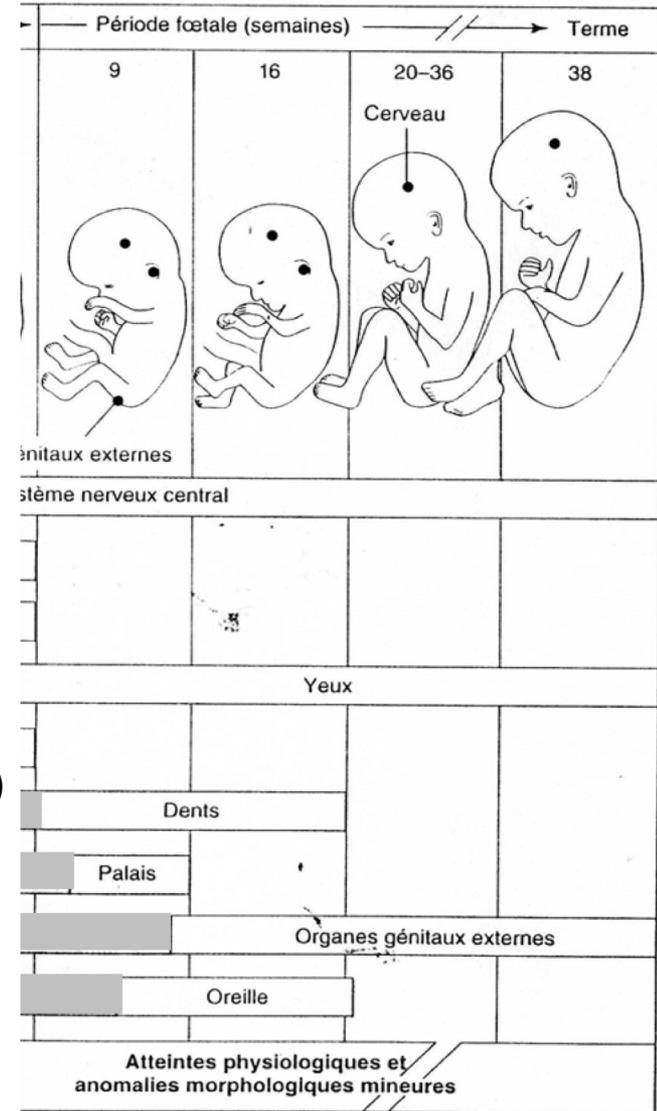
→ AINS, IEC, antagonistes AgII: anurie, oligoamnios

→ Syndromes de sevrage (opioïdes)

→ Hémorragies néo-natales (barbituriques, AVK)

→ Bradycardies, hypoglycémies (bêta-bloquants)

→ Toxicité mitochondriale : Anti-rétroviraux (INTI)



4- Accouchement et période post-natale

Conséquences de l'exposition (mécanisme et demi-vie +++)

**Une exposition à risque
ne conduit pas
à 100% de malformations
(20 à 30 % au pire)**

DE QUELLES DONNÉES DISPOSE-T-ON?

- Etudes animales
- Etudes de phase II et III
- Etudes de phase IV

Données disponibles

LIMITES

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

A- Données animales

1. Principes des études animales

- 2 espèces, dont une non rongeur
- 3 segments : fertilité, tératogénèse, péri/post-natalité

2. Données de tératogénèse (in vitro et in vivo)

In vivo: choix de l'Animal

- Rongeurs, et en particulier le rat (fréquence de malformations spontanées de 1 ‰)
- Lapin malgré un taux de malformations spontanées de 1,7 %

Extrapolation à l'espèce humaine difficile:

- ① en l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet tératogène n'est pas attendu chez l'Homme
- ② en présence d'effets tératogènes chez l'Animal = ?

si tous les Médicaments tératogènes chez l'Homme se sont révélés tératogènes chez l'Animal, l'inverse n'est pas vrai !!!

B- Données chez l'Homme

1. Données issues de cas isolés

- Données publiées ou non
- Signal de valeur si concordance :
 - dans le temps (par rapport à l'organogénèse)
 - en terme de syndrome malformatif

2. Données épidémiologiques : +++ (rares)

- registres
- cohortes prospectives (exposés / non exposés)
- cas-témoins rétrospectifs (consommation Maternale)

Attention :

Fréquence des malformations
dans la population générale

= 2 à 4%

dont 3 à 4% causées par des
médicaments/agents chimiques

European Network Teratology Information: www.entis-org.com/

European Surveillance of Congenital Anomalies: www.eurocat-network.eu

QUELS SONT LES GRANDS PRINCIPES?

Traiter efficacement la mère ET ne pas être délétère pour le fœtus et le nouveau-né

- Choisir les médicaments pour lesquels l'efficacité est démontrée uniquement
- Choisir des médicaments anciens (+ de données) ou selon pharmacocinétique (terrain particulier, ...)
- Peser la balance bénéfices / risques : un médicament toxique/térogène peut parfois être prescrit s'il est indispensable
- Prescrire le plus tard possible au cours de la grossesse (NA pour les anti-infectieux le plus souvent)
- Tenir compte de la durée d'exposition (la + courte possible sans compromettre l'efficacité)
- Consulter les données des réseaux de surveillances
- S'aider des données pharmaceutiques (bases de données, industrie pharmaceutiques) et des collègues

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

Durée d'exposition à la molécule
= élément déterminant

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

Les expositions pouvant justifier d'une interruption de grossesse sont très rares

(dérivés de synthèse de la vitamine A (Roaccutane, Soriatane*), alcoolisme maternel, thalidomide, chimiothérapie anticancéreuse, radiothérapie)*

=> Surveillance +++ diagnostic ante-natal

Pathologie aiguë

= Traitement ponctuel

Bien codifié le plus souvent

- ATB (pénicillines)
- Antihistaminiques (loratadine, cetirizine)
- Antalgiques (paracétamol)
- Antiémétiques, antidiarrhéiques
- ...

Pathologie chronique

= Traitement durant toute la grossesse

- Comment évolue la pathologie pendant la grossesse ?
- Anticiper la grossesse : modifier le traitement
- Traiter au meilleur rapport bénéfice / risque

- Une trentaine de MTs clairement « tératogènes »
 - . IEC, AINS, antagonistes de l' Ag II
 - . Anticholinergiques
 - . ATS : thiamizole, neomercazole ?
 - . Antidiabétiques oraux
 - . Bêtabloqueurs ?
 - . Valproate, phénytoïne, CBZ
 - . Cyclophosphamide, busulfan, MTX ...
 - . Penicillamine
 - . Iode, amiodarone et iodures
 - . Streptomycine, kanamycine...
 - . Danazol et hormones à propriétés androgéniques
 - . Lithium
 - . Misoprostol (abortif)
 - . Psychotropes (opioïdes, BZD, barbituriques, ATD) : sevrage
 - . Rétinoïdes (isotrétinoïne, etrétinale)
 - . Cyclines
 - . Anticoagulants oraux
 - . Thalidomide, DES
 - . Mycophénolate mofétil

ANTI-INFECTIEUX ET GROSSESSE

**MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES AU
COURS DE LA GROSSESSE**

Pharmacocinétique du médicament chez la femme enceinte

Grossesse = trois « compartiments »

- la mère
- le placenta
- le fœtus

Modifications pharmacocinétiques

Variations possibles de la biodisponibilité

Modifications de la distribution

Absorption

Diffusion

Élimination

> ↗ Tps transit intestinal
↗ Débit cardiaque

↗ Débit cardiaque
↗ Volume plasmatique 50%
↘ [prot. plasm] ↗ forme libre

↗ Filtration glomérulaire
↗ Élimination rénale

< Vomissements
↗ pH gastrique

↘ Cytochromes hépatiques

Augmentation de la diffusion

Augmentation de l'élimination rénale

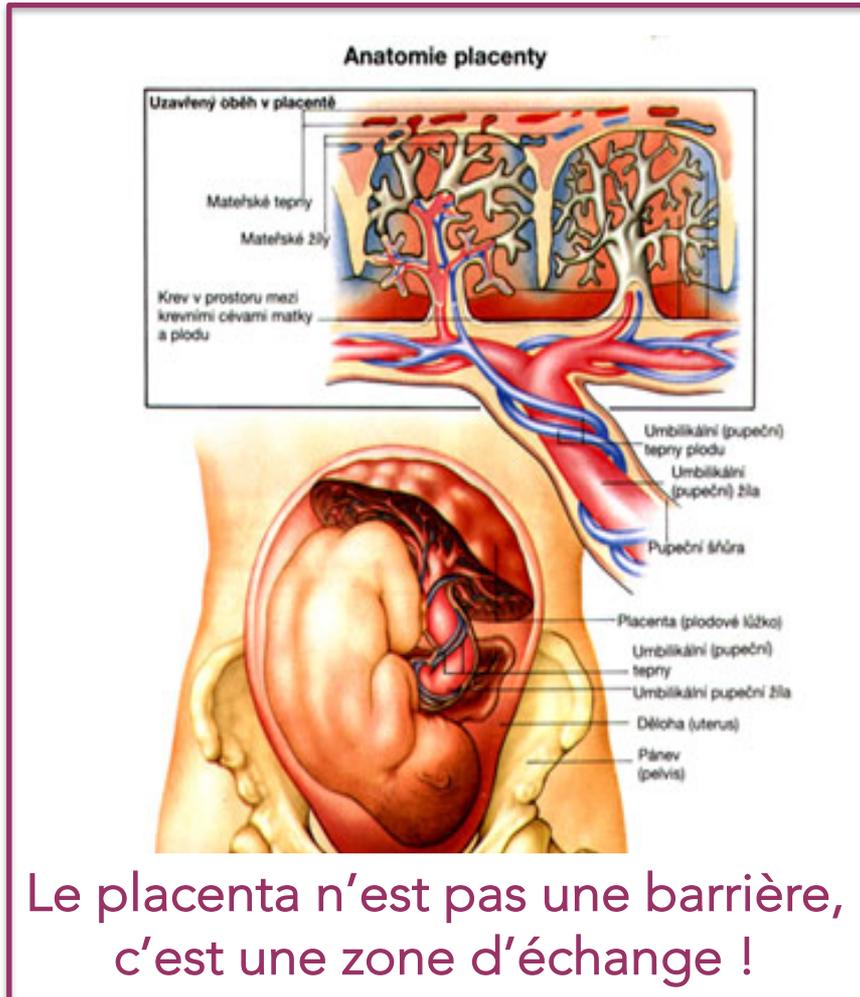
Modification de l'action des cytochromes hépatiques

Pas de recommandations posologiques hors certains antiprotéases

Pharmacocinétique du médicament chez la femme enceinte

Grossesse = trois « compartiments »

- la mère
- le placenta
- le fœtus



1. Anatomie : évolution au cours de la grossesse :

- Épaisseur : ↓ de 25 à 2 μ mètres
- Surface : ↑ de 7 à 12 m²
- ↑ du débit

Il est plus difficile aux médicaments de franchir le placenta en début de grossesse

2. Mécanisme : diffusion passive (selon gradient)

3. Condition du transfert :

- PM < 500, liposolubilité, ionisation, fraction libre
- facteurs extérieurs : diabète, toxémie gravidique ↓ flux sanguin placentaire

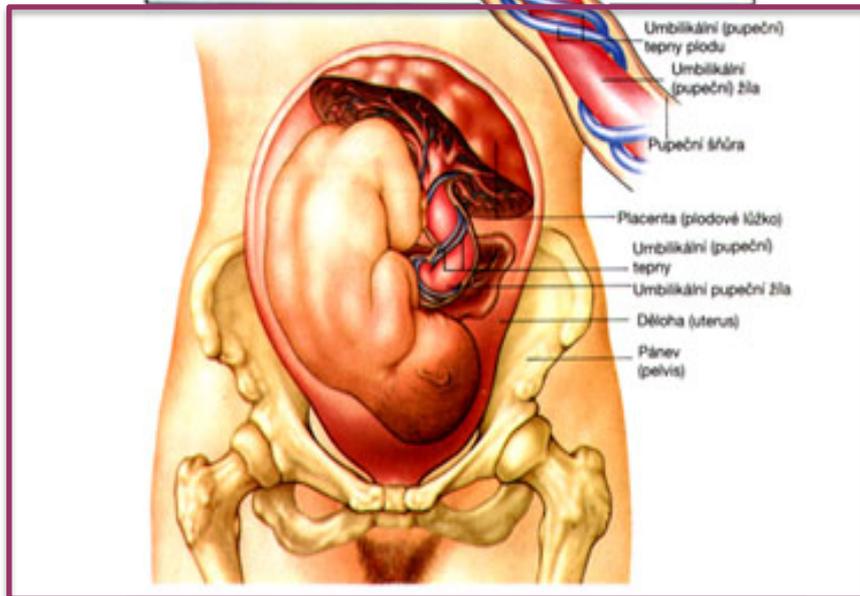
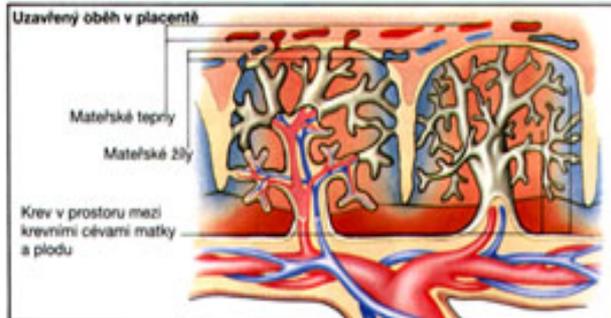
4. Métabolisme placentaire : faible (exceptions : certains corticoïdes)

Pharmacocinétique du médicament chez la femme enceinte

Grossesse = trois « compartiments »

- la mère
- le placenta
- le fœtus

Anatomie placenty



Le fœtus concentre/subit les médicaments différemment

- Circulation différente (2 shunts, déglutition du liq. amniotique)
- Distribution des volumes aqueux différente ++
- Cellules en perpétuelle croissance +++
- Systèmes de détoxification/élimination immatures (foie-reins)

ANTI-INFECTIEUX ET GROSSESSE

ANTIBIOTIQUES: QUELQUES EXEMPLES

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

Antibiotiques anti bactériens autorisés

- **Beta lactamines (ac. Clavulanique)**
- **Macrolides : pas de passage foetal**
- **Synergistines : OK**
- **Furanes : à éviter pour certains si risque de déficit G6PD chez l'enfant (10 cas anémies de NN exposés en anténatal)**
- **Fosfomycine : OK**

OK grossesse quelque soit le terme

ÉLÉMENTS DE DISCUSSION

- Exemple : péni G
 - Demi-vie d'élimination :
 - 6 fois plus longue chez le nouveau-né à terme que chez l'adulte
- Ancienneté des bétalactamines
 - Pas de données sur les nouvelles molécules

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**

FOCUS AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE



ETAT DES CONNAISSANCES

Grossesse

- Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'acide clavulanique sont très nombreuses et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour.
- Les résultats d'une étude établissant un lien de causalité entre la prise de l'association acide clavulanique-amoxicilline avant l'accouchement et la survenue d'une entérocolite nécrosante (ECN) chez le nouveau-né ne peuvent être pris en compte pour plusieurs raisons :
 - L'absence de stratification sur le terme et le poids de naissance des enfants dans l'analyse des ECN.
 - Le rapport de dose amoxicilline/acide clavulanique différent de celui de la spécialité Augmentin® (2/1 au lieu de 8/1).
 - Ces résultats n'ont pas été confirmés par 3 autres études.

MACROLIDES

ETAT DES CONNAISSANCES

Malformations observées chez l'animal

Données nombreuses et rassurantes chez l'homme.

EN PRATIQUE

Erythromycine > Azithromycine > Clarithromycine

(du fait de l'ancienneté et du nombre d'observations)

Si la clarithromycine présente un avantage (mycobactéries atypiques), son utilisation est possible, quel que soit le terme de la grossesse.

Antibiotiques anti bactériens si indication maternelle

- **Vancomycine** : passage placentaire 76% T3; monitorer taux plasmatiques pour éviter le risque théorique oto/néphrotox fœtale
- **Fluoroquinolones** : passage placentaire 30% préférer ciprofloxacine*
- **Sulfamides** (éviter T3)
- **Triméthoprime** (éviter T1)
- **Aminosides** : gentamicine/ amikacine en cure courte

OK grossesse si bénéfice maternel

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 **ciprofloxacine (Ciflox[®])** reste **déconseillée mais possible** quel que soit le terme de la grossesse.
 - 1er: ciprofloxacine
 - 2ème: oflo/levofloxacine (si cipro impossible ou non adapté)
 - 3ème: moxifloxacine (si réel intérêt par rapport aux autres)

SULFAMIDES:

TRIMÉTHOPRIME-SULFAMÉTHOXAZOLE (BACTRIM*)



- **Effet tératogène** (triméthoprimine)
- **Foetotoxicité** (sulfamides)
 - ictère néonatal jamais rapporté chez l'homme

ETAT DES CONNAISSANCES

- **Aspect malformatif**
 - Les données chez les femmes exposées au cotrimoxazole au 1er trimestre de la grossesse sont très nombreuses.
 - Un doublement de la fréquence globale des malformations par rapport à la population générale a été évoqué.
 - Les malformations retrouvées sont principalement des anomalies de fermeture du tube neural et dans une moindre mesure des cardiopathies.
 - Ces données doivent être confirmées.
 - Le mécanisme en cause pourrait être l'action anti-folates du triméthoprimine.
- **Aspect néonatal**
 - Aucun ictère néonatal n'a été rapporté chez les nouveau-nés de mères exposées au sulfaméthoxazole en fin de grossesse.

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, si bénéfice maternel, en traitement court**

Antibiotiques anti bactériens

Contre indiqués

- Streptomycine, kanamycine
- Tétracyclines après 20SA
- Chloramphénicol
- Colimycine

Non quel que soit le terme

Tétracyclines

- Bonne diffusion foétale (sérum F/M 60%)
- Chélation avec les ions calcium osseux
 - Coloration brune et hypoplasie de l'émail des dents de lait >M4
 - Doxycycline < autres cyclines (Einarson 2001)
 - Lésions osseuses : retard de croissance osseuse

CYCLINES



ETAT DES CONNAISSANCES

- **Aspect malformatif**
 - Les données chez les femmes enceintes exposées à la doxycycline au 1er trimestre sont très nombreuses et rassurantes.
- **Coloration des dents de lait**
 - Les cyclines administrées au 3ème trimestre et pendant une durée d'au moins 15 jours sont susceptibles de colorer les dents de lait du futur enfant, sans hypoplasie de l'émail ni de prédisposition aux caries. En théorie ceci pourrait se produire à partir de 14 semaines d'aménorrhée mais les observations ne sont rapportées que pour des expositions au-delà de 28 semaines d'aménorrhée.
 - Ce risque ne concerne pas les dents définitives dont la calcification ne commence qu'après la naissance.

EN PRATIQUE

- **En prévision d'une grossesse**
 - Le plus souvent, un traitement chronique par doxycycline peut être interrompu en prévision d'une grossesse.
- **Traiter une femme enceinte**
 - Au 1er trimestre, il est possible d'utiliser la doxycycline.
 - Au-delà du 1er trimestre :
 - en raison du risque de coloration des dents de lait (cf. Etat des connaissances), on préférera si possible un autre antibiotique, surtout si le traitement doit être prolongé,
 - dans les situations où la doxycycline présente un réel avantage, son utilisation est envisageable même au-delà du 1er trimestre, le seul risque pour l'enfant étant celui d'une coloration des dents de lait.
- **Découverte d'une grossesse pendant le traitement**
 - **Rassurer** quant au risque malformatif de la doxycycline.

Antituberculeux et grossesse

- **Quadrithérapie 2 mois**
- **Bithérapie 4 mois**
- **B6 25 mg/j**
- **Allaitement OK sauf si bacillifère**

RMP et RFB: vitamine K1
10 mg/j à la mère 2 à 3
semaines avant
accouchement et 0,5 à 1
mg en IM au Nné en salle
de naissance

Pyrazinamide

Pas de donnée animale

Pas d'effet toxique maternel rapporté

Tératogénicité : Données humaines publiées limitées, mais large expérience clinique

→recommandé par OMS et IUATLD

→optionnel pour ATS

Antifongiques et grossesse

- **Amphotéricine B est l'antifongique systémique de référence**
 - Passage fœtal 30%
 - OK dérivés lipidiques
- **Azolés topiques autorisés**
- **Azolés systémiques tératogènes**
 - Fluconazole : dose maximale 150 mg cumulés
- **5FC : conversion en 5FU → Contre indiquée**
- **Echinocandines : pas de données → Contre indiquées**



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

Antiparasitaires et grossesse

- **Ivermectine dose unique après T1 : OUI**
- **Albendazole dose unique après T1 : OUI**
- **Praziquantel : OUI**

Expositions accidentelles campagnes de masse onchocercose

Dose unique après T1 OUGANDA

2507 femmes : bénéfice NN d'un déparasitage maternel pdt grossesse

625 albendazole/ 626 praziquantel/ 625 ivermectine/ 625 placebo

Aucun effet sur poids de naissance, mortalité néonatale ou malform. néonatales

Pacque Lancet 1990

Ndyomugenyi AJTMH 2008

Paparacone NEJM 1996

Ndibazza CID 2010

Antiviraux et grossesse

- **ACV et VACV**
 - large expérience clinique rassurante
 - passage foetal 20%
- **Anti-CMV : très peu d'options**
 - Foscarnir : 1 cas publié
 - Ganciclovir : 5 cas publiés (passage foetal 20%)
 - Cidofovir : tératogenité animale, pas de données humaines
- **Ribavirine : tératogène, contre indiqué**

GANCICLOVIR



Mutagenèse, tératogenèse, cancérogenèse, fertilité et contraception

Chez l'animal, le ganciclovir s'est révélé mutagène, tératogène, aspermatogène et cancérogène et a altéré la fertilité.

Le ganciclovir doit donc être considéré comme potentiellement tératogène et cancérogène chez l'Homme, avec un risque d'induire des malformations congénitales et des cancers.

Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 30 jours après le traitement. Il faut conseiller aux hommes d'utiliser une méthode de contraception mécanique pendant le traitement et pendant au moins 90 jours après le traitement.

OSELTAMIVIR

Traitement recommandé devant toute grippe chez la femme enceinte quel que soit le trimestre

ETAT DES CONNAISSANCES

- Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'oseltamivir en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes.
 - L'oseltamivir et son métabolite passent le placenta (étude sur cotylédon perfusé et un seul dosage au cordon).
-

EN PRATIQUE

- **Traiter une femme enceinte**
 - L'utilisation de l'oseltamivir est possible quel que soit le terme de la grossesse, en traitement préventif et en traitement curatif de la grippe.
- **Découverte d'une grossesse pendant le traitement**
 - **Rassurer** la patiente quant au risque malformatif de l'oseltamivir.
 - L'oseltamivir pourra être poursuivi pendant la durée prévue, quel que soit le terme de la grossesse.

Vaccins et grossesse

Risque ?

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

VVA

- contre-indiqués, contraception post-vaccination (ex: varicelle)
- risque consenti : fièvre jaune (fièvre maternelle < risques encourus si exposition virale, discuter intérêt du voyage +++)

Vaccins inertes

- de principe pas pendant la grossesse, mais possible si nécessaire (exposition, risque, etc ...)

Anti-infectieux 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

Anti-infectieux et allaitement

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

ALLAITEMENT

- Recommandé par l'OMS
- Recommandé par l'HAS (≥ 6 mois)
- 50 % des femmes allaitent
- Mais 66 % arrêtent avant 3 mois

... souvent → prescription MTeuse

Allaitement / antibiotiques

	Vidal	Lactmed	Crat
Pénicillines, céphalosporine s	<i>oui</i>	<i>oui</i> (mai-14)	<i>oui</i>
Clindamycine	<i>CI</i> (colite)	<i>éviter</i> (sept-13)	<i>CI</i>
Clarithromycin e	<i>oui</i>	<i>oui</i> (mai-14)	<i>oui</i>
Erythromycine	<i>à éviter</i>	<i>oui</i> (mai-14)	<i>oui</i>
Azithromycine	<i>à éviter</i>	-	<i>oui</i>
Birodogyl (métronidazole/ spinaemycine)	<i>à éviter</i>	<i>à éviter</i> (janv-14)	<i>oui (courte durée)</i>

Allaitement / antifongiques

	Vidal	Lactmed	Crat
Fluconazole	<i>CI</i>	<i>possible</i> <i>(sept-13)</i>	<i>envisageable</i> <i>si B/R +</i>
Voriconazole	<i>CI</i>	-	-
Caspofungine	<i>CI</i>	-	-
Amphotéricine B	- <i>(déconseillé en</i> <i>forme injectable)</i>	<i>oui</i> <i>(sept-13)</i>	<i>oui</i> <i>(déconseillé en</i> <i>forme injectable)</i>