

Nous vous proposons un article issu d'une lettre d'information du CRPV Centre-Val de Loire sur la thématique «antibiotiques et grossesse», ainsi que la référence bibliographique correspondante dans *la lettre du gynécologue*.

Vous pouvez retrouver l'intégralité de cette lettre d'information sur le site du RFCRPV (Réseau français des Centres régionaux de Pharmaco-Vigilance) <https://www.rfcrpv.fr/bulletins-des-crpv/> ou via le lien ci-dessous :

CRPV Centre - Val de Loire

<http://www.pharmacovigilance-tours.fr/notre-journal-dinformation.html>



JUILLET/NOVEMBRE 2024 • N°126

Les ACTUALITÉS en PHARMACOSURVEILLANCE

MÉDICAMENTS PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

• AP. Jonville-Béra



Antibiotiques et grossesse

La prescription d'un antibiotique pendant la grossesse est fréquente (environ 1 femme sur 3) et la question du choix de l'antibiotique chez la femme enceinte pose la difficulté de devoir traiter efficacement la mère sans nuire au bébé. En effet, la plupart des infections qu'elles soient bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires ont un impact potentiel sur l'issue de la grossesse (mort fœtale, retard de croissance, prématurité, ...). Ainsi, l'existence d'une grossesse en cours constitue habituellement un argument supplémentaire pour traiter l'infection.

Si de nombreux anti-infectieux peuvent être prescrits sans problème pendant la grossesse (amoxicilline, pivmecillinam, ceftriaxone, azithromycine, ...), certains sont à éviter en l'absence de donnée (clarithromycine, ...) d'autres sont d'indication formelle face aux risques maternels potentiels de l'infection (linézolide, ciprofloxacine,...) et enfin quelques-uns sont contre-indiqués (albendazole, streptomycine,...). Cette synthèse se propose de reprendre les principaux éléments à connaître en 2024 pour un bon usage des anti-infectieux pendant la grossesse et de classer les principaux anti-infectieux en fonction du niveau de risque.

A l'aide des données des RCP, d'un ouvrage de référence (1), de deux articles de synthèse (2,3) et d'une revue de la littérature actualisée et ciblée pour certains médicaments, nous avons classé les principaux anti-infectieux (hors VIH et hépatites virales) en 4 groupes en fonction du niveau de risque :

- utilisation possible sans restriction ou utilisation possible en seconde intention ;
- à éviter par prudence en l'absence de données suffisantes permettant d'éliminer tout risque malformatif ou foetotoxique ;
- déconseillés en raison de la suspicion d'un effet nocif
- contre indiqués.

Pour certains d'entre eux, une précision concernant le terme de la grossesse a été ajoutée en raison d'un risque spécifique se traduisant par une recommandation différente en fonction du terme. Les anti-infectieux pour lesquels une contraception est obligatoire ont été signalés. De même, ont été signalés les anti-infectieux réglementairement contre indiqués mais qui peuvent exceptionnellement être utilisés en cas d'infection maternelle sévère et en l'absence totale d'alternative.

Utilisation possible (données nombreuses et rassurantes, bénéfice thérapeutique important)	A éviter par prudence (absence d'éléments inquiétants mais peu de données)	Déconseillé (suspicion d'effet nocifs pendant la grossesse ou pas de données)	Contre-indiqué	Commentaires
Antibiotiques/Aminosides				L'utilisation des aminosides par voie parentérale doit être la plus courte possible, réservée aux pathologies infectieuses sévères en l'absence d'alternative. La concentration plasmatique maternelle doit être étroitement suivie afin d'adapter la posologie. Une évaluation de la fonction auditive (otoémission) et rénale du nouveau-né est à considérer.
		T1-T2-T3	T1-T2-T3	
	Néomycine (voie locale)	Amikacine Gentamicine Tobramycine	Streptomycine Kanamycine	
Antibiotiques/Antituberculeux				Pyrazinamide : effet génotoxique et données limitées chez la femme enceinte. Contre-indiqué en monothérapie pendant la grossesse mais utilisable en association à quatre antituberculeux si nécessaire. Isoniazide : nécessité d'une supplémentation maternelle en vitamine B6 et d'une surveillance mensuelle du bilan hépatique. Rifampicine : nécessité d'une supplémentation par vitamine K1 per os à la mère dans les 15 jours précédant l'accouchement et par voie injectable au nouveau-né (diminution des facteurs vitamine-K dépendants avec un risque de troubles hémorragiques chez le nouveau-né)
T1-T2-T3		T1-T2-T3		
<u>1^{ère} intention</u> : Isoniazide Rifampicine Ethambutol <u>2^{ème} intention</u> : Rifabutine		Pyrazinamide ^{a,c}		
Antibiotiques/Pénicillines				
T1-T2-T3				
<u>1^{ère} intention</u> : Amoxicilline Ampicilline Pénicilline G Pénicilline V				
Antibiotiques/Pénicillines				
T1-T2-T3				
<u>2^{ème} intention</u> : Amoxicilline / ac. clavulanique Ampicilline / sulbactam Cloxacilline Piperacilline Piperacilline / tazobactam Pivmecillinam Ticarcilline Ticarcilline / ac. Clavulanique				Amoxicilline / acide clavulanique : en fin de grossesse, risque à confirmer d'enterocolite nécrosante chez le nouveau-né (14)
Antibiotiques/Céphalosporines 1^{ère} génération				
T1-T2-T3				
<u>1^{ère} intention</u> : Cefadroxil Cefalexine <u>2^{ème} intention</u> : Cefaclor Cefazoline				
Antibiotiques/Céphalosporines 2^{ème} génération				
T1-T2-T3				
<u>1^{ère} intention</u> : Cefuroxime <u>2^{ème} intention</u> : Cefamandole Cefoxitine				
Antibiotiques/Céphalosporines 3^{ème} génération				
T1-T2-T3				
<u>1^{ère} intention</u> : Ceftriaxone <u>2^{ème} intention</u> : Cefixime Cefotaxime Ceftazidime Cefpodoxime Cefotiam				
Antibiotiques/Céphalosporines 4^{ème} génération				
T1-T2-T3				
<u>2^{ème} intention</u> : Cefipime				

Utilisation possible (données nombreuses et rassurantes, bénéfice thérapeutique important)	A éviter par prudence (absence d'éléments inquiétants mais peu de données)	Déconseillé (suspicion d'effet nocifs pendant la grossesse ou pas de données)	Contre-indiqué	Commentaires
Antibiotiques/Céphalosporines 5^{ème} génération				
	T1-T2-T3			
	Ceftaroline Ceftobiprole Ceftolozane			L'utilisation d'une autre céphalosporine avec plus de recul pendant la grossesse est à préférer. L'utilisation est envisageable si la pathologie maternelle le justifie quel que soit le terme.
Antibiotiques/Autres bêta-lactamines				
	T1-T2-T3			
<u>2^{ème} intention :</u> Aztreonam Ertapenem Imipenem /cilastine Meropenem				
Antibiotiques/Glycopeptides				
	T1-T2-T3			
<u>2^{ème} intention si pas d'alternative:</u> Vancomycine Teicoplanine				Utilisation possible si la pathologie maternelle le justifie. Risque potentiel d'ototoxicité et de néphrotoxicité : en cas d'utilisation prolongée, évaluation de la fonction auditive (oto émissions) et rénale du nouveau-né. Vancomycine : ne pas administrer à un débit trop rapide (risque d'histaminolibération avec hypotension). Voie orale possible sans réserve pour la prise en charge d'une colite à Clostridium difficile (décontamination intestinale).
Antibiotiques/Macrolides				
	T1-T2-T3	T1-T2-T3		
<u>1^{ère} intention :</u> Azithromycine Erythromycine Spiramycine	Clarithromycine Roxithromycine Telithromycine			Les résultats des études observationnelles sont contradictoires, certaines retrouvant une légère augmentation du risque malformatif cardiovasculaire à la suite d'une exposition aux macrolides (notamment à la clarithromycine) en début de grossesse (12).
Antibiotiques/Nitro-5 imidazolés				
	T1-T2-T3	T1-T2-T3		
<u>1^{ère} intention :</u> Metronidazole	Ornidazole Secnidazole Tindazole			
Antibiotiques/Oxazolidinones				
		T1-T2-T3		
		Linezolid Tedizolid		Les données animales suggérant un risque potentiel (effet sur le développement) et en l'absence de donnée clinique, les oxazolidinones ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité si le bénéfice maternel attendu est supérieur aux risques potentiels pour le fœtus (15).
Antibiotiques/Fluoroquinolones				
		T1-T2-T3		
		<u>si pas d'alternative :</u> Ciprofloxacine Norfloxacine Ofloxacine	(Levofloxacine) ^b (Moxifloxacine) ^b	Les dernières recommandations, les données cliniques insuffisantes et les risques non formellement exclus pour le cartilage fœtal conduisent à réserver les fluoroquinolones aux situations où il n'existe pas d'autre alternative (dans ce cas, préférer ciprofloxacine et norfloxacine qui ont le plus grand recul d'utilisation) (16)
Antibiotiques/Sulfamides				
<u>2^{ème} intention :</u> Sulfadiazine (T1-T2-T3) Cotrimoxazole (T2)	Cotrimoxazole (T3)	Cotrimoxazole (T1)		Cotrimoxazole : risque d'avortement spontané et de malformations congénitales (anomalies de fermeture du tube neural et fentes orales) (17). Si utilisation indispensable à T1 ou chez une femme envisageant une grossesse, compléter en acide folique (5 mg/jour) pendant la durée du traitement (même si effet préventif non démontré sur les malformations). A T2 l'utilisation peut être envisagée si besoin. A T3, à éviter autant que possible car risque d'ictère nucléaire chez le nouveau-né. Si déficit congénital en G6PD, hémolyse néonatale possible.
Antibiotiques/Tétracyclines				
	T1		T2-T3	
	Doxycycline Lymecycline Minocycline		Doxycycline Lymecycline Minocycline	A partir de T2, risque de dyschromie dentaire.

Utilisation possible (données nombreuses et rassurantes, bénéfice thérapeutique important)	A éviter par prudence (absence d'éléments inquiétants mais peu de données)	Déconseillé (suspicion d'effet nocifs pendant la grossesse ou pas de données)	Contre-indiqué	Commentaires
Antibiotiques/Autres antibiotiques				
T1-T2-T3	T1-T2-T3	T1-T2-T3	Accouchement	
Fosfomycine (per os) <i>2^{ème} intention:</i> Pristinamycine Acide fusidique	Daptomycine Fosfomycine IV Nitrofurantoïne	Colistine Thiamphenicol	Nitrofurantoïne	Daptomycine, Fosfomycine IV : ne doit être prescrite que si la pathologie maternelle le justifie et le bénéfice attendu prévaut sur les risques éventuels. Nitrofurantoïne : uniquement en l'absence d'alternative en raison du risque d'effets indésirables immunoallergiques maternels; En fin de grossesse, risque d'anémie hémolytique néonatale.
T2-T3	T1			
<i>2^{ème} intention:</i> Clindamycine	Clindamycine			

Principes de prescription des anti-infectieux chez la femme enceinte :

Une fois l'indication de l'anti-infectieux posée au regard du type et de la gravité de l'infection :

- tenir compte de la gravité de la pathologie et du terme (risque malformatif à T1 et risque fœtotoxique à T2/T3) et si la décision de traiter est prise, le médicament doit être donné à la posologie et à la durée efficaces habituelles.
- choisir l'anti-infectieux le mieux évalué pendant la grossesse et présentant le meilleur rapport bénéfice/risque pour le couple mère/enfant, ou à défaut celui pour lequel le recul est important, largement prescrit chez la femme en âge de procréer et sans signal identifié chez la femme enceinte, c'est-à-dire en priorité les médicaments d'utilisation « possible » ou « envisageable » pendant la grossesse et éviter les médicaments récents, sauf en l'absence d'alternative.
- en l'absence d'alternative si l'utilisation d'un médicament récent est indispensable, ne pas hésiter à demander l'avis de votre Centre Régional de Pharmacovigilance
- en cas de prescription en fin de grossesse, anticiper le risque néonatal éventuel et prendre en compte le désir ou non d'allaitement.
- et bien sûr, respecter les recommandations de bonnes pratiques en infectiologie (HAS, SPILF) pour éviter les résistances.

Niveau de risque des médicaments dans les Résumés des caractéristiques du Produit (AMM) :

L'utilisation du médicament est :

« **contre-indiquée** » durant toute ou partie de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace = en cas de médicament dont le risque tératogène ou fœtotoxique est prouvé chez l'homme ou avec des données animales en faveur d'un risque important et pour lesquels soit il existe une alternative thérapeutique, soit la pathologie maternelle ne nécessite pas de traitement au cours de la grossesse ;

« **déconseillée** » durant toute ou partie de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace = en cas de médicament pour lequel il existe une suspicion d'effet malformatif ou fœtotoxique ; la prescription est possible si le bénéfice thérapeutique est suffisamment important compte tenu des incertitudes ;

« **à éviter par prudence** » durant toute ou partie de la grossesse = en cas de médicament pour lequel les données disponibles, notamment animales, sont rassurantes mais les données en clinique absentes ou encore insuffisantes.

« **envisageable** » durant toute ou partie de la grossesse = en cas de médicament pour lequel les données disponibles sont globalement rassurantes mais doivent être enrichies ;

« **possible** » durant toute ou partie de la grossesse = en cas de médicament pour lequel les données disponibles sont rassurantes et permettent d'éliminer une augmentation du risque malformatif.

Gautier, S., and A. P. Jonville-Béra. "Quels anti-infectieux restent contre-indiqués chez la femme enceinte?" *La Lettre du Gynécologue* • N° 450 - mai-juin 2024

Jonville-Béra, A. P., & Vial, T. (2012). *Médicaments et grossesse: prescrire et évaluer le risque*. Elsevier Masson.

Jeanmougin, P., & Le Bel, J. (2013). *Antibiothérapie chez la femme enceinte et allaitante. EMC-Traité de médecine* Elsevier Masson.

Bookstaver, P. B., Bland, C. M., Griffin, B., Stover, K. R., Eiland, L. S., & McLaughlin, M. (2015). A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 35(11), 1052-1062.

Quels anti-infectieux restent contre-indiqués chez la femme enceinte ?

Which anti-infectives remain contraindicated in pregnant women?

S. Gautier*, A.P. Jonville-Bera**

Résumé

La question du choix de l'anti-infectieux chez la femme enceinte qui présente une infection est fréquemment posée, avec la difficulté de devoir traiter efficacement la mère sans nuire au bébé.

La prescription des anti-infectieux chez la femme enceinte reste complexe, entre les risques avérés ou potentiels pour l'enfant, l'absence de données pour certains médicaments pendant la grossesse, la sévérité de l'infection, les recommandations des sociétés savantes d'inféctiologie et des autorités de santé sur la prise en charge spécifique de certaines infections ou l'attention particulière à certains anti-infectieux...

Cette mise au point reprend les principaux éléments à connaître pour un bon usage des anti-infectieux pendant la grossesse et classe les principaux anti-infectieux en fonction du niveau de risque.

Mots-clés

Médicaments
anti-infectieux

Grossesse

Risque materno-fœtal