



www.lecrat.org



Médicaments anti-infectieux et Grossesse

Dr Catherine Vauzelle

**Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)
Hôpital Armand Trousseau**

www.lecrat.org

CEMI 18 Institut Pasteur 15 mars 2013



La nature du risque varie selon la période de grossesse

- **Risque tératogène**

- Malformatif au sens classique (morphotératogène)
- Période à risque : 2 premiers mois de grossesse (ex: cotrimoxazole Bactrim®)
 - Calendrier organogenèse très précis
 - Tenir compte de la demi-vie des molécules
- Malformations dans la population générale, 2 à 3% - Médicament tératogène, jamais 100%

- **Risque foetal et/ou néonatal**

- Action toxique sur la croissance ou la maturation foetale (Ex: cyclines)
- Action pharmacologique du traitement maternel pris avant l'accouchement sur le nouveau-né (Ex: amphotéricine B)
- Période à risque : 7 derniers mois de grossesse

- **Risque à distance**

- Cancérogénèse, troubles du comportement
- Période à risque : toute la grossesse



Balance bénéfique/risque

- **Certaines expositions peuvent présenter un risque malformatif ou fœtotoxique mais sont indispensables à la mère**
 - Bénéfice maternel +++
 - Absence d'alternative thérapeutique
 - Perte de chances si abstention thérapeutique
- **Donc médicament « à risque » ne veut pas forcément dire « contre-indiqué » en cours de grossesse**
 - Le diagnostic anténatal peut permettre de dépister d'éventuelles anomalies en cours de grossesse
- **Situation susceptible de se rencontrer en infectiologie**

Bêta-lactamines

- **Globalement pas de risque malformatif ni fœtotoxique particulier (quantités de données varie selon les molécules)**
- **PK exemples**
 - Amoxicilline (*Andrew 2007*)
 - ↑ Clairance et sécrétion rénale
 - ↓ T1/2 et Cmax.
 - Ceftriaxone (*Bourget 1993*)
 - PK inchangée en cours de grossesse
- **Amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin®)**
 - Une étude (*Kenyon 2001 ORACLE I*): entérocolite nécrosante (ECN) chez le nouveau-né quand amoxicilline-acide clavulanique avant l'accouchement mais:
 - Absence de stratification sur le terme et le poids de naissance des enfants dans l'analyse des ECN
 - Rapport de dose amoxicilline/acide clavulanique différent de celui de la spécialité Augmentin® (2/1 au lieu de 8/1)
 - Résultats non confirmés par 3 autres études => prescription possible quel que soit le terme de grossesse (*Ehsanipoor 2008, Al-Sabbagh 2004, Kenyon 2001 ORACLE II*)

Fluoroquinolones (1)

- **Animal**

- Pas d'effet malformatif avec les FQ
- Effet sur le cartilage articulaire uniquement en exposition postnatale (et in vitro sur bourgeons de membres d'embryons de souris et de poulet)
- Pas décrit lors de l'administration pendant la gestation

- **Données cliniques**

- Données plus nombreuses avec norfloxaciné et ciprofloxacine
- Ciprofloxacine (Ciflox®) (*Cooper 2009, Schaefer 1996, Lobstein 1998*) :
 - ~700 grossesses au 1er trimestre: pas d'↑ du taux de malformations
 - ~ 200 grossesses 2ème trimestre et/ou 3ème trimestre: pas d'effet foetal ou néonatal particulier
- Pas d'atteinte foétale articulaire décrite en transplacentaire (quelle que soit la FQ)

Fluoroquinolones (2)

- **En pratique**

- Pas d'inquiétude si découverte d'une grossesse exposée à une FQ
- Si nécessité de prescrire une FQ :
 - En 1^{ère} intention: prescription possible de ciprofloxacin (Ciflox®) quel que soit le terme de la grossesse
 - En 2^{ème} intention : ofloxacin (Oflocet®), lévofloxacin (Tavanic®) peuvent être utilisées
 - En 3^{ème} intention : l'utilisation de moxifloxacin (Izilox®), péfloxacin (Péflacine®) est envisageable
- Quelle que soit la durée du traitement

«Nouveaux» Macrolides (et apparentés)

- **Azithromycine (Zithromax®)**
 - Données très nombreuses et rassurantes (1^{er} tri \approx 850 grossesses, 2^{ème} /3^{ème} tri $>$ 1000)
 - Bénéfice thérapeutique au 1^{er} plan: efficacité, tolérance et observance
 - Prescription possible quel que soit le terme de la grossesse
- **Clarithromycine (Naxy®, Zéclar®)**
 - \approx 800 grossesses exposées au 1^{er} trimestre: pas d'augmentation des malformations
 - Non tératogène chez le singe et le rat W, tératogène chez la souris (fentes palatines) et chez le rat SD (anomalies cardiovasculaires)
 - Possible si érythro ou azithro ne conviennent pas
- **Kétolide: Télithromycine (Ketek®)**
 - Pas de donnée humaine
 - Non tératogène chez l'animal
 - Envisageable seulement si autres macrolides ne conviennent pas



Cyclines d'usage courant

(doxycycline, lymécycline, métacycline, [minocycline])

Les cyclines franchissent le placenta et se déposent sur les matrices calcifiées

1^{er} trimestre

- **Rassurer en cas d'exposition en début de grossesse**
 - ~ 2500 patientes exposées en début de grossesse RAS (doxycycline +++, *Cooper 2009*)
- **Utilisation possible (y compris prophylaxie paludisme)**

Au-delà du 1^{er} trimestre

- Risque de coloration des dents, qui ne concerne que les dents de lait (la calcification des dents définitives ne commence qu'après la naissance)
 - Minéralisation des dents de lait débute vers 14 semaines de grossesse
 - Pas d'hypoplasie de l'émail ni de prédispositions aux caries
 - Essentiellement au 3^{ème} trimestre, traitements d'au moins 15 jours
- Préférer si possible un autre antibiotique, surtout si le traitement doit être prolongé
- Si réel avantage d'une cycline, utilisation envisageable, le seul risque pour l'enfant étant celui d'une coloration des dents de lait

Aminosides

(gentamicine, netilmicine, tobramycine, amikacine)

- **Retentissement embryo-fœtal**

- Aucun effet malformatif suspecté
- Ototoxicité
 - Quelques cas de surdité chez des enfants exposés in utero à streptomycine ou DHS (tuberculose) et à kanamycine
- Aucun cas de toxicité rénale chez des enfants exposés in utero

- **En pratique**

- Voie parentérale
 - Utilisation possible avec prudence (surveillance fonction rénale maternelle,...)
 - Sauf Streptomycine et Kanamycine qui sont contre-indiquées
 - Bilan auditif chez le nouveau-né (otoémissions) en particulier si tt prolongé ou répété
- Voie auriculaire
 - Utilisation possible en raison des faibles quantités utilisées (de même pour la polymyxine B et la néomycine)

Antituberculeux « 1^{ère} ligne » (1)

- **Le schéma thérapeutique doit être identique à celui de tout adulte +++**
- **Aspect malformatif**
 - Rifampicine, isoniazide, éthambutol: pas de risque tératogène retenu dans l'espèce humaine
 - Pyrazinamide (Pirilène®): très peu de données publiées, mais recul important (recommandé par l'OMS) et pas d'élément inquiétant retenu
 - 21 patientes traitées toute la grossesse pour tuberculose multi-résistante , et 1 à partir de 25 SA
 - *Streptomycine: contre-indiquée (risque d'ototoxicité irréversible chez l'enfant exposé in utero)*

Antituberculeux « 1^{ère} ligne » (2)

- **Aspect foetal/néonatal**
 - Rifampicine en fin de grossesse: Vitamine K1
 - à la mère 10 mg/j pendant les 15 derniers jours de grossesse
 - au nouveau-né en salle de travail, à la posologie de NNé à risque hémorragique majoré
 - Isoniazide: pyridoxine (vitamine B6) 50 mg/j à la mère
- **Rifampicine, isoniazide, éthambutol et pyrazinamide peuvent être utilisés quel que soit le terme de la grossesse (avec les précautions sus-citées)**



Tuberculose multi-résistante

- **45 grossesses avec Tt de 2^{ème} ligne détaillé**
 - 39 enfants vivants (1 malformation testiculaire), 1 MFIU, 5 FCS
 - Grossesse survenue en cours de traitement n= 41
- **Poursuite du traitement en cours de grossesse**
 - FQ : 37 sur 41
 - Cyclosérine : 30 sur 36
 - Etionamide/prothionamide : 19 sur 33
 - PAS: 21 sur 28
 - Pyrazinamide : 21 sur 21
 - Amikacine : 3 sur 6
 - Clarithromycine: 3 sur 3
 - ...
- **=> CAT au cas par cas**

(Lessnau 2003, Tabarsi 2007 et 2011, Palacios 2009)



Sulfaméthoxazole-triméthoprimine : Cotrimoxazole (Bactrim®)

- **Effet tératogène**

- Données nombreuses: ≈ 500 grossesses exposées au 1^{er} trimestre
 - doublement du risque malformatif global avec en particulier anomalies de fermeture du tube neural et cardiopathies, rapporté dans une cohorte de ≈ 350 grossesses (*Matok 2009*)
 - ces anomalies avaient été signalées dans 2 études cas-témoins (*Hernandez-Diaz 2000, 2001*)
- Mécanisme évoqué: effet anti-folate du triméthoprimine
- A confirmer

- **Aspect néonatal**

- Aucun cas d'ictère néonatal avec le sulfaméthoxazole

- **En pratique**

- Avant 10 semaines d'aménorrhée (SA), choisir un autre antibiotique
- En l'absence d'alternative, prescription envisageable en lui associant une supplémentation en acide folique (5 mg/j). Prévoir une surveillance échographique ciblée
- Au delà de 10 SA: prescription possible

Pentamidine inhalée (Pentacarinat®)

- **Animal**

- Non tératogène par voie IV chez le rat. Pertes embryonnaires ↑ à 4 mg/kg/j (dose humaine IV)

- **Aérosol**

- Résorption systémique faible : C° plasmatique ≈ 5% de celle par voie IV

- **Données cliniques:**

- Tt préventif voie inhalée: bonne tolérance maternelle et fœtale chez 15 femmes HIV au 2^{ème} et 3^{ème} trim (*Nanda 1992 [abst congrès]*), et usage probable en cours de grossesse (*CDC 2009**)

- **=> Pentamidine inhalée envisageable quel que soit le terme de la grossesse**

**Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents*



Antifongiques: Amphotéricine B (Fungizone®, Ambisome®, Abelcet®)

- **Non tératogène chez l'animal**
- **Données humaines peu nombreuses, mais**
 - Pas d'élément inquiétant au plan malformatif
 - Nouveau-né: 2 cas d'élévation modérée et transitoire de la créatinine après exposition en fin de grossesse à Amphotéricine B non liposomale (IV)
 - Foetus: si atteinte rénale ⇨ diminution du liquide amniotique
- **Voie IV (classique ou liposomale)**
 - Possible quel que soit le terme de la grossesse, en surveillant le liquide amniotique, voire la fonction rénale du nouveau-né (en particulier si traitement prolongé)
- **Voie orale**
 - Passage systémique très faible : usage possible sans surveillance particulière



Antifongiques azolés

Fluconazole (Béagyne[®], Triflucan[®])

- **Traitement court à faible posologie : 150 mg/j en dose unique (candidose vaginale)**
 - 1^{er} trimestre ≈ 1600 grossesses: RAS
- **Traitement prolongé, à doses élevées 400 à 800 mg/j**
 - 5 enfants malformés: 1^{er} trimestre exposé (tout ou partie)
 - craniosténoses, anomalies des membres
 - plusieurs mois de traitement
 - 7 enfants normaux : exposition au 2^{ème} et/ou 3^{ème} trimestre
 - 3 à 16 semaines de traitement
- **Animal**
 - Rat : fentes palatines, anomalies urinaires et anomalies de l'ossification à dose 10 fois supérieure à la dose max humaine

Antifongiques azolés

- **Tous sont tératogènes chez l'animal**
- **Itraconazole (Sporanox°)**
 - Traitements **brefs** (8 j en moyenne) au 1^{er} trimestre ≈ 400 grossesses
 - pas d'augmentation de la fréquence des malformations
 - Tt **prolongés**: 2 grossesses publiées
 - 100 g/j les 5 premiers mois: enfant RAS
 - 200 mg/j jusqu'à 4 SA +2j, repris de 12 à 14 SA (400mg/j), puis 200 mg/j de 14 à 15 SA+5j . Enfant RAS
 - CRAT: 3 enfants Nx (200 mg/j tte la grossesse - 400 mg/j de 28 à 38 SA - ? de 10 à 41 SA)
- **Voriconazole (Vfend°) et Posaconazole (Noxafil°)**
 - ≈ pas de grossesse exposée
 - voriconazole :1 enfant N^{al} - 400 mg/j de 19 à 35 SA (*Tehrani 2013*)

Autres antifongiques: Echinocandines

- Caspofungine (Candidas[°])
 - Anidulafungine (Ecalta[°])
 - Micafungine (Mycamine[°])
-
- **Pas de donnée clinique**
-
- **Animal données peu détaillées**
 - Anomalies de l'ossification chez rat et lapin + embryotoxicité pour caspofungine et anidulafungine
 - Anomalies urinaires, pulmonaires, cardiovasculaires chez le lapin + embryotoxicité pour micafungine

Antifongiques systémiques: en pratique

- **Candidose vaginale:**

- Fluconazole en prise unique 150 mg possible quel que soit le terme de la grossesse

- **Mycoses systémiques:**

- Préférer l'amphotéricine B (classique ou liposomale)
- Si ne convient pas (inefficacité ou problème de tolérance)
 - Plutôt itraconazole ou fluconazole (après le 1^{er} trimestre)
 - Avec surveillance échographique foetale adaptée
 - Au cas par cas (pathologie, chronologie, ...) => possibilité de nous contacter

Efavirenz (Sustiva®)

Animal

- Singe: anophtalmie unilatérale et anencéphalie, microphthalmie et fente palatine chez 3/20 fœtus à cc thérapeutique
- Rat et lapin: non tératogène

Données cliniques

- Méta-analyse (*Ford 2011*):
 - Pas d'augmentation du risque malformatif: 1290 enfants vivants efavirenz au 1^{er} T vs. 8122 expo ARV sans efavirenz
- Anomalies de Fermeture du Tube Neural
 - 1 seul cas en prospectif: myéloméningocèle
 - 2 cas isolés publiés rétrospectivement

- **Au vu de ces données**
 - Grossesse exposée: risque malformatif pas différent de celui de la population générale
 - Surveillance prénatale peut être orientée sur le tube neural car a fait l'objet d'une alerte, mais orientation de principe



Conclusion

- **Infectiologie: bénéfice maternel au 1^{er} plan**
- **Attention à ne pas « sous-traiter » les patientes enceintes**
- **Très peu de données de pharmacocinétique : à défaut, posologie basée sur le poids maternel**
- **Tout n'a pas été abordé ici => site Internet du CRAT, contact par tel, fax ou mail**
- **Ne pas hésiter à nous contacter:**
 - le suivi de grossesses du CRAT s'ajoute aux données de la littérature
 - contribution au choix thérapeutique et orientation de la surveillance de la grossesse



www.lecrat.org

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)

www.lecrat.org

Tel/fax : 01 43 41 26 22

Hôpital Armand Trousseau
26 av du Dr Arnold Netter
75012 Paris



TROUSSEAU
LA ROCHE-GUYON

CRAT
Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRAT - Hôpital Armand-Trousseau - PARIS

Le CRAT | Le Site | Contact | Liens

- MEDICAMENTS
- VACCINS
- DEPENDANCES
- PATHOLOGIES
- IMAGERIE
- EXPOSITIONS PATERNELLES

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)

Service d'information sur les risques pendant la grossesse et l'allaitement des médicaments, vaccins, radiations et dépendances.

Le site du CRAT est destiné aux professionnels de santé.

Le financement du CRAT est exclusivement public et indépendant de l'industrie pharmaceutique.

Les nouveautés sur le site
 >> Grossesse
 >> Allaitement

Vaccin grippe
 >> Vacciner pendant la grossesse et l'allaitement

Codéine et allaitement
 >> Prudence !

Lamotrigine et grossesse
 >> Analyse de données récentes

IEC et sartans
 >> Contre-indication aux 2e et 3e trimestres

Dépakine® Dépakote®
 Dépamide®
 >> Tout faire pour éviter le valproate chez la femme enceinte

Médicaments dangereux en cours de grossesse
 >> Cliquez ici

HON @ CODE
 Nous adhérons aux principes de la charte HONcode. Vérifiez ici.
 CERTIFIE 08/2008