

# ANTIBIOTIQUES ET GROSSESSE

DUACAI  
2026

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



ANTI-INFECTIEUX ET GROSSESSE

**GÉNÉRALITÉS ET ÉLÉMENTS AIDANT A LA  
RÉFLEXION**

# POSITION DU PROBLÈME

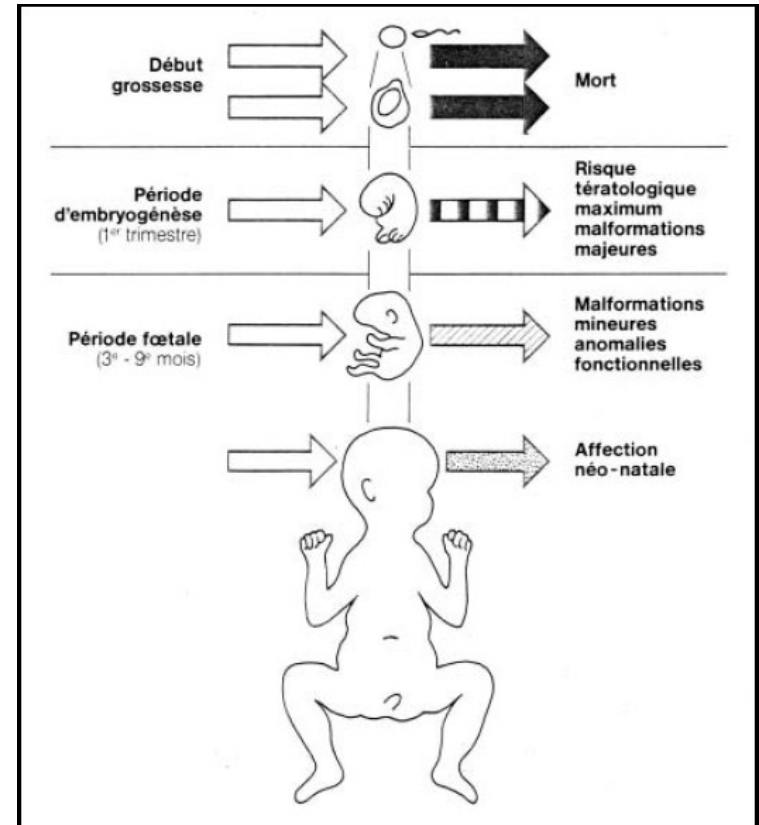
- Inquiétude depuis le Thalidomide
  - Utilisé entre les années 1950 et 1960
  - En particuliers contre les nausées chez la femme enceinte
  - Conduisant à des interruptions de grossesse (malformations congénitales graves)
- Peu d'AMM chez la femme enceinte
- En fait, peu de médicaments « dangereux »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

# 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)



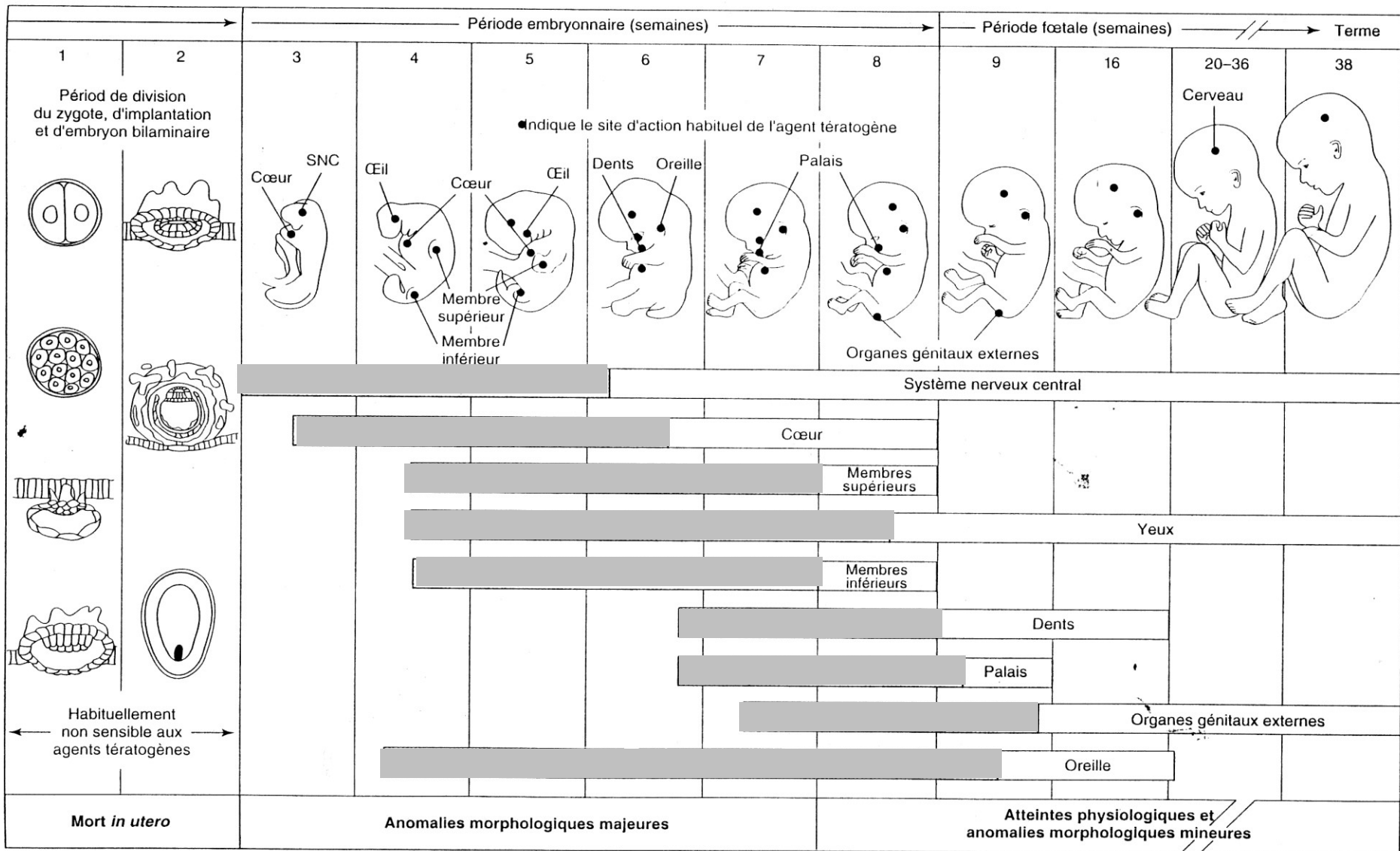
- Grossesse : quatre périodes**
- période de segmentation
  - période embryonnaire
  - période fœtale
  - période néonatale

## 1- Période de segmentation :

- fécondation → 13ème jour
- loi du tout ou rien (échanges materno-fœtaux réduits)

## 2- Période embryonnaire

- 14ème jour → 8ème semaine
- différenciation +++
- risque morphotérogène +++
- sensibilité d'organes
- spécificité tératogène:
  - rubéole: cœur, œil, oreille
  - valproate de Na: SNC (spina bifida), crâne



### 3- Période fœtale: 7 derniers mois de grossesse

- Risque morphotérogène → 12ème semaine

  - oreille, œil (isotretinoïne)

  - dents, palais (tétracyclines)

- Risque foetopathique +++

- 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)

# MÉCANISMES DE L'ATTEINTE FŒTALE

- La barrière placentaire
  - Le placenta n'est pas une barrière!
  - 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

# Données disponibles

## A- Données animales

### 1. Principes des études animales

- 2 espèces, dont une non rongeur
- 3 segments : fertilité, tératogénèse, péri-postnatalité

### 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 est 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 Mts 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 : signal

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

### 2. Données épidémiologiques : +++ (rares)

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

# DE QUELLES DONNÉES DISPOSE-T-ON?

- Etudes de phase IV

- Pharmacovigilance: 2 à 4 % de 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/](http://www.entis-org.com/)
- **European Surveillance of Congenital Anomalies:**  
[www.eurocat-network.eu](http://www.eurocat-network.eu)

# EN DÉFINITIVE

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 (+ de données)
- Peser la balance bénéfices / risques
- Prescrire le plus tard possible au cours de la grossesse (NA pour les anti-infectieux le plus souvent)
- Consulter les données des réseaux de surveillances
- S'aider des données pharmaceutiques (vidal, industrie pharmaceutiques) et des collègues

# LE VIDAL (GROUPE GROSSESSE DE L'AFSAPPS)

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

# PRESCRIPTIONS PENDANT LA GROSSESSE

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

# Durée d'exposition à la molécule

Déterminant

# Pathologie aiguë

= Traitement ponctuel

Bien codifié actuellement

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

Toujours évaluer le bénéfice / risque du TT  
Privilégier les molécules anciennes

# Pathologie chronique

= Traitement durant toute la grossesse

- Comment évolue la pathologie pendant la grossesse ?  
(maladies auto-immunes, lupus, asthme, ...)
- Anticiper la grossesse : modifier le traitement  
(épilepsie, hypertension, diabète, ...)
- Traiter au meilleur rapport bénéfice / risque  
(dépression, ...)

- 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

# MÉDICAMENTS ET GROSSESSE

## Deux problématiques :

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

## Facteurs à prendre en compte :

- Pharmacocinétique du médicament /terrain particulier
- Stade de développement du placenta et du fœtus
- Pouvoir tératogène ou toxique de la molécule
- Durée d'exposition au médicament.

# DONNÉES GÉNÉRALES

- Taux de base des malformations congénitales: 2 à 3%, dont 4 à 5 % causées par les médicaments et agents chimiques.
  - La plus dangereuse des expositions ne provoque jamais 100% de malformations (au pire: 20 à 30%).
  - 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 et radiothérapie)
- => Surveillance +++ diagnostic ante-natal

ANTI-INFECTIEUX ET GROSSESSE

**MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES AU  
COURS DE LA GROSSESSE**

Premier facteur :  
Pharmacocinétique du médicament  
chez la femme enceinte

Grossesse : trois « compartiments »

- la mère
- le placenta
- le foetus

# Pharmacocinétique maternelle

## 1. Absorption

- Digestive: aucune règle
  - Augmentation du pH gastrique
  - Vidange gastrique et péristaltisme intestinal ralenti
  - Nausées, vomissements
- Autres voies (IM, percutanée, pulmonaire, péridurale)
  - ↑ débit sanguin
  - Vasodilatation } ⇒ ↑ biodisponibilité

*Attention aux médicaments en topique cutané*

⇒ variation possible de la biodisponibilité

## 2. Distribution

- ↑ de l'eau totale (7 à 8 L):
  - ↑ du volume plasmatique +++
  - ↑ de l'eau extracellulaire +++
  - ↑ de l'eau intracellulaire +

⇒ ↑ VD/Mts Hydrosolubles ⇒ ↓ des Cp
- ↑ des graisses (3kg) → ↑ VD/Mts lipoS ⇒ ↓ des Cp
- ↓ sérum albumine → ↑ fu des médicaments

⇒ modification de la distribution

3. Métabolisme : peu de modification

4. Elimination rénale:

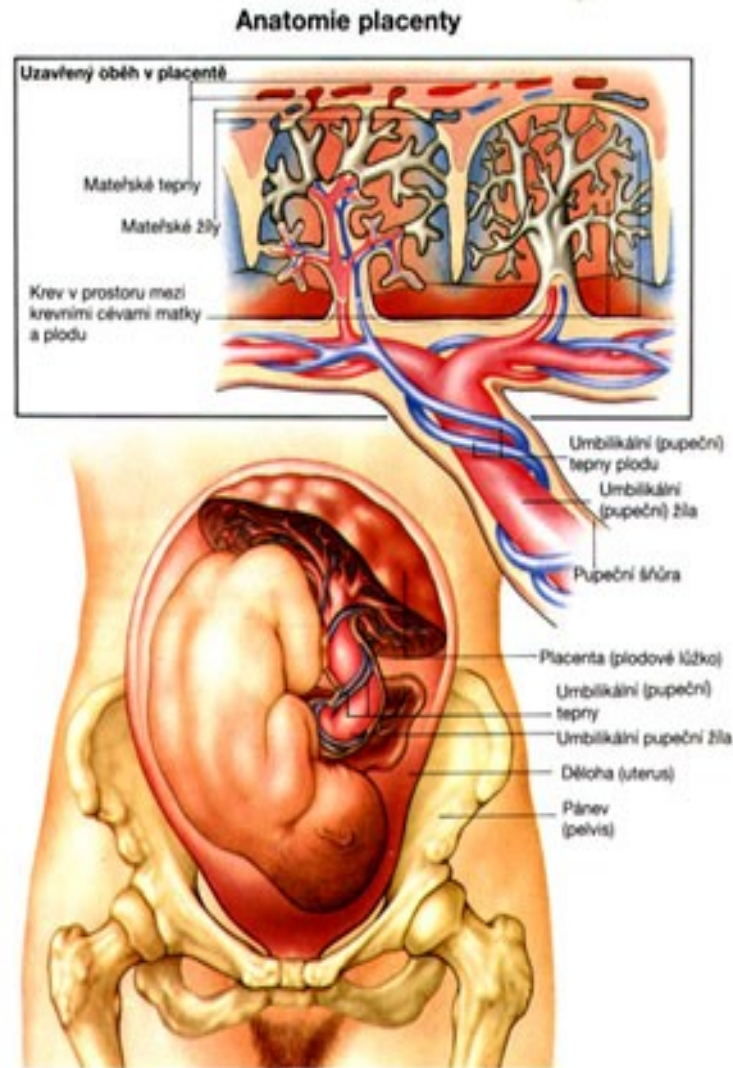
↑ clairance des médicaments:

- ↑ débit sanguin rénal (50%)
- ↑ de la filtration glomérulaire

**Modifications pharmacocinétiques maternelles  
⇒ CONSEQUENCES IMPREVISIBLES**

# Pharmacocinétique placentaire

→ Concept de « barrière foeto-placentaire »



⇒ Zone d'échange

# 1. Anatomie

- Évolution du placenta avec la grossesse :
  - Épaisseur : ↓ de 25 à 2  $\mu\text{mètres}$
  - Surface : ↑ de 7 à 12  $\text{m}^2$
  - ↑ du débit
- Il est plus difficile aux médicaments de franchir le placenta en début de grossesse (mais ce n'est pas une « barrière »)

## 2. Mécanisme de transfert: diffusion passive (en fonction du gradient)

### 3. Condition du transfert :

- PM < 500 (héparines, insuline ne passent pas)
  - liposolubilité
  - état d'ionisation
  - fraction libre (fu)
  - facteurs extérieurs :
    - Diabète
    - Toxémie gravidique
- } ↓ flux sanguin placentaire

### 4. Métabolisme placentaire

Faible

Exceptions : certains corticoïdes → métabolisme ++

⇒ Conséquences ?

# PARAMÈTRES MATERNELS

## Modifications pharmacocinétiques

Absorption

Diffusion

Élimination

>	↗ Tps transit intestinal	↗ Débit cardiaque	↗ Débit cardiaque	↗ Volume plasmatique 50%	↘ [prot. plasm]	↗ forme libre	↗ Filtration glomérulaire	↗ Élimination rénale
	↗ Débit cardiaque							
<	Vomissements						↘ Cytochromes hépatiques	
	↗ pH gastrique							

Augmentation de la diffusion

Augmentation de l'élimination rénale

Modification de l'action des cytochromes hépatiques

Pas de recommandations posologiques hors certains antiprotéases

# PARAMETRES PLACENTAIRES

## EN RESUME

- **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**

# Pharmacocinétique foetale

## 1. Distribution

### 1.1 Circulation foetale : 2 shunts

- 1 shunt hépatique : canal d'Arantius
  - Sang oxygéné de la veine ombilicale → VCI
  - Shunt à haut débit +++
- 1 shunt pulmonaire : canal artériel AP → aorte

### Conséquences :

- Pas d'effet de premier passage hépatique
- Oxygénation cérébrale préférentielle
- BHE immature : vulnérabilité aux xénobiotiques

## 1. 2 Liquide amniotique

- Diurèse foetale
- Déglutition foetale : résorption digestive du médicament

## 1.3 Protéines plasmatiques :

- Sérum Albumine foetale :  $\downarrow \Rightarrow \uparrow$  fu du médicament
- Affinité différente

## 2. Métabolisme (dès la 10 SA)

2.1 Enzymes de Phase I: maturation progressive (ox/red)

2.2 Enzymes Phase II: faibles (sauf glutathion)

2.3 Activités enzymatiques : rein, poumon parfois > foie

### Conséquences :

- Demi-vie plus longue chez le foetus
- Métabolisme parfois orienté vers un métab.toxique

### 3. Élimination : totalement dépendante de la mère

- foie maternel
  - rein maternel
  - autres voies
- } = organes « épurateurs » du foetus

⇒ Risque d'accumulation de certains mdts

#### Pharmacocinétique du nouveau-né

- Fonctions d'épuration partiellement matures
- $t_{1/2}$  des Mts: ↑↑ chez le nouveau-né

⇒ Surveillance du bébé pendant grossesse mais aussi à la naissance

# ANTI-INFECTIEUX ET GROSSESSE

## **ANTIBIOTIQUES: QUELQUES EXEMPLES**

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

# PENICILLINES: EXEMPLE DE RAISONNEMENT

- 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 Péni 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.

# 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®).

# 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 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**

# Antibiotiques anti bactériens autorisés

## Beta lactamines

Modifications pharmacocinétiques grossesse

- Ceftazidime : filtration glomérulaire augmentée de 100%\*

## Limites

- **Risque théorique de modification de la flore du nouveau-né**
- **Eviter acide clavulanique en peripartum**
- **risque accru entérocolite ulcéronécrosante x 1.5 \*\***
- **OK aztréonam , Ok pivmecillinam**

\*Nathorst-Boos AJOG 1995

\*\*Kenyon Lancet 2001

# 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.

# METRONIDAZOLE

- Non tératogène chez le rat, la souris, le lapin, le cobaye, à très fortes doses

## ETAT DES CONNAISSANCES

- Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au métronidazole en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes.
- 

## EN PRATIQUE

- **Traiter une femme enceinte**
  - L'utilisation du métronidazole est possible quel que soit le terme de la grossesse.
- **Découverte d'une grossesse pendant le traitement**
  - **Rassurer** la patiente quant au risque malformatif du métronidazole.
  - Si un traitement doit être poursuivi, le métronidazole pourra être utilisé quel que soit le terme de la grossesse.

# AUTRES

- Nitrofuranes
  - Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la nitrofurantoïne en traitement aigu sont très nombreuses et rassurantes (*hors deficit G6PD*).
- 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.

# 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**

# 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®)** reste **déconseillée mais possible** quel que soit le terme de la grossesse.
  - 1er: ciprofloxacin
  - 2ème: oflo/levofloxacin (si cipro impossible ou non adapté)
  - 3ème: moxifloxacin (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 si indication maternelle

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

**OK grossesse si bénéfique maternel**

# 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.

# 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

# 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



# 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<sup>o</sup> 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 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**

# 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 : tératogénicité 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.

# CONCLUSION

- Ne pas surestimer les risques
- Ne pas décider seul, travail coopératif, surtout lorsque le risque est mal connu, discutable, variable, etc ...
- Certains anti-infectieux clairement à risque
- Selon la période d'exposition, le risque diffère

# 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 ...) – **ça c'était avant !!!**

**Vaccins pendant la grossesse : grippe, covid, DTPCoq, VRS**

# 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 ( $\geq 6$  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/ spinelmycine)	<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 (sept-13)</i>	<i>envisageable si B/R +</i>
Voriconazole	<i>CI</i>	-	-
Caspofungine	<i>CI</i>	-	-
Amphotéricine B	- <i>(déconseillé en forme injectable)</i>	<i>oui (sept-13)</i>	<i>oui (déconseillé en forme injectable)</i>