

Antibiotiques et grossesse



M. Ennabit^{*(2)}, S. Salmi^{*(2)}, A. Benmouden^{***(1)},
H. Filali^{*(1)}, F. Hakkou^{****(1)}, N. Matar^{****(2)}**

Professeur assistant, **Résident, *Médecin pharmacologue,
***Professeur et chef de service*

⁽¹⁾Service de pharmacologie Clinique

⁽²⁾Service de gynéco-obstétrique, Maternité Lalla Meriem
CHU Ibn Rochd. Casablanca

L'efficacité thérapeutique et l'innocuité pour la mère et l'enfant sont les deux impératifs absolus qui guident le choix antibiotique à tous les stades de la grossesse. En effet, dans les infections nosocomiales graves, l'absence d'alternative thérapeutique peut conduire à l'emploi de molécules toxiques tandis que cette attitude serait incongrue pour une infection de moindre importance. Dans les premières semaines de la conception, le risque encouru est tératogène. Ultérieurement, les risques consistent en une interférence avec la croissance ou avec la maturation des organes fœtaux. Pendant les dernières semaines de la grossesse, le risque d'une naissance prématurée contre-indique l'emploi d'antibiotiques que l'immaturité hépatique du nouveau-né rendrait toxique. Après des rappels généraux sur la pharmacologie des antibiotiques pendant la grossesse, ceux-ci seront présentés selon leur possibilité d'utilisation en précisant leur spectre d'action.

EFFETS DE LA GROSSESSE SUR LA PHARMACO-CINETIQUE DES ANTIBIOTIQUES

Au cours de la grossesse, l'augmentation progressive de la masse sanguine plasmatique, de 40 à 50%, provoque une diminution de la concentration des protéines plasmatiques ⁽¹⁾.

L'augmentation du débit cardiaque et de la filtration glomérulaire entraîne par ailleurs une augmentation de la clairance des antibiotiques excrétés par voie rénale.

L'imprégnation en progestérone induit une augmentation du métabolisme hépatique, une diminution de la motilité intestinale, un retard à la vidange gastrique. L'absorption des antibiotiques, donnés par voie orale, se fait souvent de manière imprévisible.

L'augmentation de poids, notamment par la création d'un compartiment fœto-placentaire, modifie également les paramètres influant la demi-vie ou la concentration sanguine des antibiotiques ⁽²⁾.

Le passage transplacentaire des antibiotiques, qui varie selon le terme de la grossesse, détourne un pourcentage important de l'antibiotique du compartiment maternel vers le compartiment fœtal. Ce passage se fait sans intervention énergétique.

Le placenta se comporte comme une membrane semi-perméable laissant passer les molécules de poids moléculaires assez faible selon une loi de diffusion où interviennent : la surface placentaire, l'épaisseur du placenta, la concentration de part et d'autre des membranes ainsi que les caractéristiques physico-chimiques du médicament.

La majorité des antibiotiques traversent ainsi facilement la barrière placentaire. Les macrolides font exception à cette règle: l'*érythromycine*, l'*azithromycine* et la *roxithromycine* ont un transfert transplacentaire à terme évalué entre 2,6 et 4 % ⁽³⁾.

Ces notions restent, néanmoins très théoriques car il n'existe que peu de données qui évaluent les concentrations sériques et tissulaires des différents antibiotiques au cours de la grossesse. En effet, la pharmacocinétique des antibiotiques étudiée lors de cordocentèse ou du travail, peut être perturbée par une maladie foetale sous-jacente, par des contractions utérines ou la sénescence placentaire ⁽⁴⁾. Quoi qu'il en soit, **il semble que les taux sériques des antibiotiques soient inférieurs à ceux qui sont obtenus en dehors de la grossesse** et le corollaire est que les doses devraient être augmentées, ce qui est rarement le cas, par inquiétude vis-à-vis de la mère et de son fœtus. Seule la *tobramycine* devrait voir sa posologie diminuée car pendant la grossesse, sa clairance diminue. Elle se concentre alors dans le compartiment foetal, sans atteinte toxique recensée ⁽⁵⁾. Il est néanmoins important de noter que **les taux sériques obtenus sont la plupart du temps supérieurs aux concentrations minimales inhibitrices** et peu de publications relatent des échecs dus à des doses insuffisantes d'antibiotiques.

DIFFÉRENTES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES ET CONSÉQUENCES FŒTALES PENDANT LA GROSSESSE

Les études des centres de pharmacovigilance n'ont pas décrit de malformations chez le nouveau-né par prise d'antibiotiques en début de grossesse.

Même si ces résultats contrastent avec les études effectuées chez l'animal, il ne semble pas que la prise d'antibiotiques, quelle qu'elle soit, puisse justifier une interruption médicale de grossesse. Il est d'ailleurs difficile d'affirmer la tératogénicité d'un médicament tant les facteurs qui interfèrent sont nombreux et rendent impossible la mise en évidence d'une rela-

tion de cause à effet (variations individuelles, effet-dose, moment de l'administration, effet possible d'une affection intercurrente, fréquence des multimédications...).

Le seul agent anti-infectieux dont la tératogénicité a été tristement célèbre est la *thalidomide*. Elle est encore utilisée dans certaines parties du monde dans le cadre du traitement de la lèpre ⁽⁵⁾.

Les embryopathies provoquées par la prise de cet antibiotique (notamment la phocomélie) furent très médiatisées et certainement à la base de l'angoisse que certains praticiens éprouvent devant toute prescription médicamenteuse chez la femme enceinte.

LES AMINOSIDES

Ces médicaments passent rapidement le placenta vers la circulation foetale et le liquide amniotique. La grossesse n'est pas une contre-indication absolue à leur prescription, mais les risques potentiels d'oto-toxicité et de néphrotoxicité ne doivent pas les faire prescrire en première intention. Cela est démontré pour la *streptomycine* et la *kanamycine* qui sont formellement contre-indiquées au cours de la grossesse. **Seules la gentamycine ou l'amikacine peuvent être prescrites, si nécessaire, au cours de la grossesse.**

LES BÉTALACTAMINES

Les pénicillines sont les antibiotiques les plus fréquemment prescrits. Elles traversent le placenta et donnent des taux élevés dans le cordon ombilical et le liquide amniotique. Si elles diminuent la néphrogenèse chez le rat, sans répercussion sur la taille finale du rein, les bêta-lactamines ont fait **la preuve de leur innocuité** chez l'homme ⁽⁶⁾.

Les céphalosporines (1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} générations) sont également considérées comme sans danger.

LES FLUOROQUINOLONES

Les études sur l'animal ont montré que les quinolones se déposent au niveau des cartilages et entraînent des lésions dégénératives

provoquant des arthropathies irréversibles. Très peu de données existent concernant l'exposition aux fluoroquinolones pendant la grossesse dans l'espèce humaine. Si quelques rares études ou expositions accidentelles n'ont rapporté aucun effet tératogène à ce jour, elles restent **réservées aux cas exceptionnels d'infections graves où aucune alternative n'est envisageable.**

LES MACROLIDES

Ils ne présentent pas de toxicité majeure, mais certains produits apparentés comme la *lincomycine* peuvent se trouver à des concentrations élevées au niveau hépatique.

L'*érythromycine* n'a pas d'effet secondaire chez le fœtus, mais sa tolérance est plus ou moins bonne. Elle entraîne en effet des manifestations digestives (nausées, gastralgies, diarrhées) et peut donner lieu chez la mère à des phénomènes d'induction enzymatique. L'*érythromycine* étant fortement liée aux protéines, **son passage transplacentaire est faible.**

Elle est principalement utilisée dans le traitement des infections à Chlamydia et également des mastites puerpérales pour son efficacité sur le staphylocoque doré.

L'étude du passage transplacentaire de la *spiramycine* a montré que les concentrations sériques diffèrent chez la mère et chez le fœtus. Chez la mère, elles sont relativement stables au cours de la grossesse mais semblent peu élevées en fin de grossesse. Chez le fœtus, ces concentrations sont significativement plus basses que chez la mère, mais il apparaît que le passage transplacentaire est meilleur en fin de grossesse et en cas d'infestation confirmée du fœtus par *Toxoplasma gondii*.

AMINOSIDES, RETENIR :

• **Jamais en première intention (ototoxicité, néphrotoxicité)**

• **Si besoin, seules la gentamycine et l'amikacine sont préconisées**

LES NITRO-IMIDAZOLÉS

Le *métronidazole* traverse le placenta quel que soit le stade de la grossesse. Cet antibiotique est retrouvé dans le sang du cordon et dans le liquide amniotique à des taux élevés. De plus, les imidazolés interfèrent avec la synthèse de l'ADN et se sont révélés carcinogènes chez les rongeurs. Ce médicament doit donc être évité au cours du **premier trimestre** même s'il n'y a pas eu de malformations décrites au cours des grossesses.

LES NITROFURANES

Ils sont largement prescrits comme traitement de première intention de la bactériurie asymptomatique ou de la cystite aiguë. Ils peuvent provoquer une anémie hémolytique chez une patiente porteuse d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). De même, le nitrofurane peut causer des hémolyses et par conséquent une hyperbilirubinémie et une anémie chez les enfants atteints d'un déficit en G6PD.

Aucune atteinte tératogène n'a été révélée lors de l'emploi de nitrofuranes.

LES PHÉNICOLÉS

Ils peuvent provoquer chez le fœtus une aplasie médullaire par accumulation de la substance et par effet inhibiteur des synthèses protéiques dans les cellules immatures. En fin de grossesse, l'accumulation de *chloramphénicol* peut entraîner chez le prématuré un "syndrome gris" avec collapsus vasculaire dont l'issue peut être fatale par défaut d'excrétion et de conjugaison. Ils sont donc **formellement contre-indiqués**.

LES SULFAMIDES

Les sulfamides traversent le placenta quel que soit le stade de la grossesse. Leur effet tératogène, constant en expérimentation animale, n'a pas été prouvé chez l'homme. Ils sont **contre-indiqués au pre-**

mier trimestre de la grossesse, près du terme et en cas de déficit en G6PD chez la mère du fait d'une fréquence accrue d'ictère et d'anémie hémolytique⁽⁴⁾.

En effet, les sulfamides favorisent la diffusion de bilirubine dans les tissus et par conséquent l'ictère nucléaire.

Ce mécanisme augmentant le risque de souffrance cérébrale est particulièrement dangereux chez les prématurés dont les fonctions hépatiques et rénales encore immatures sont à l'origine d'une hypoalbuminémie et d'une hyperbilirubinémie.

LE TRIMÉTHOPRIME-SULFAMÉTHOXAZOLE

Aucune atteinte tératogène n'a été relevée lors de l'emploi de l'association *triméthoprim-sulfaméthoxazole*. Néanmoins, il s'agit d'un antibiotique peu utilisé pendant la grossesse car il est un antagoniste des folates. Il est employé, essentiellement **en cas d'infection résistante à d'autres traitements, au second trimestre de la grossesse**.

LE SULFAMIDE-PYRIMÉTHAMINE

Ces deux agents sont des antagonistes de l'acide folique et il est donc réconisé d'associer de l'acide folinique en cas de traitement par cette association médicamenteuse.

LES TÉTRACYCLINES

Les tétracyclines traversent le placenta et se déposent au niveau des dents et des épiphyses des os longs. Elles chélatent le calcium au niveau des structures osseuses et dentaires en développement. Il peut en

résulter une dysplasie de l'émail dentaire des dents de lait avec une coloration jaune ou brune, voire un retard de croissance⁽⁷⁾. Si la prescription d'une tétracycline se révèle indispensable, alors **la doxycycline doit être préférée du fait de l'absence d'effet tératogène relevé rétrospectivement⁽⁸⁾**.

On doit donc retenir qu'en dehors de rares cas, **les tétracyclines ne doivent pas être prescrites**.

LES ANTIFONGIQUES

La *griséofulvine* est utilisée dans le traitement des teignes de la peau glabre et des phanères, elle est cependant contre-indiquée durant la grossesse.

Les *dérivés azolés* présentent un large spectre antifongique et sont efficaces, à forte dose (en application locale), sur les cocci Gram-positifs. Lors des études expérimentales, certains de ces dérivés (*itraconazole*, *kétoconazole*, *fluconazole*) ont démontré leur tératogénicité. Par ailleurs, aucune étude n'est disponible concernant les femmes enceintes aussi, ils ne doivent être administrés que **si le pronostic vital maternel est mis en jeu⁽¹⁰⁾**.

Les β-lactamines ont fait la preuve de leur innocuité chez la femme enceinte

Le métronidazole est à proscrire pendant le 1er trimestre de grossesse

Les sulfamides sont contre-indiqués au 1er trimestre de grossesse, près du terme et en cas de déficit en G6PD chez la mère (risque d'ictère et d'anémie hémolytique chez le nouveau-né)

En l'absence d'une alternative, les antifongiques ne sont prescrits que si le pronostic vital de la parturiente est en jeu

Le *miconazole* est aussi déconseillé en cas de grossesse vu le manque de données en clinique humaine.

La *terbinafine* est efficace pour le traitement des dermatophytoses cutanées et phanériennes. Elle n'a pas montré d'effet tératogène chez l'animal, mais la prudence est de mise et l'administration chez la femme enceinte doit être évitée sauf si les bénéfices potentiels contrebalancent le risque encouru ⁽¹⁰⁾.

L'*amphotéricine B* est parfois utilisée dans le traitement des candidoses chez les patientes immunodéprimées.

Les études n'ont pas révélé de toxicité fœtale. Des précautions d'emploi identiques à celles qui s'appliquent à la *terbinafine* doivent être prises avec ce produit ⁽¹⁰⁾.

Si le *kétoconazole* local est contre-indiqué pendant la grossesse, d'autres anti-

fongiques locaux semblent sans danger : *miconazole*, *éconazole*, *clotrimazole*, *ciclopiroxolamine*, *lanystatine*.

LES ANTIVIRAUX

L'*aciclovir* est indiqué chez la femme enceinte pour le traitement de l'herpès de et parfois en cas de varicelle. De plus en plus d'études montrent l'absence de malformations cependant, le risque de fausses couches a été rapporté, surtout lors de l'exposition à l'*aciclovir* prescrit par voie systémique durant le premier trimestre de la grossesse ^(11,12). La prudence est donc de mise en ce qui concerne les indications. Des précautions doivent également être prises en ce qui concerne la forme topique vu l'absence d'études, même si elle ne semble pas contre-indiquée ⁽¹³⁾.

Le *valaciclovir* et le *famciclovir* : même s'ils ne présentent pas de tératogénicité chez l'animal, on ne peut certifier qu'ils ne peuvent avoir d'effets indésirables sur la grossesse et il est plus sage de les éviter.

CONCLUSION

Hormis la *thalidomide*, aucun antibiotique n'a une tératogénicité reconnue et prouvée. Contrairement aux idées reçues, les posologies chez les femmes enceintes doivent être au moins égales à celles administrées en dehors d'une grossesse, voire supérieures du fait des modifications physiologiques de la grossesse. Certaines classes d'antibiotiques ont montré, avec un recul clinique suffisant, une innocuité de leur administration pendant la grossesse. Le praticien peut donc les utiliser sans crainte.

RÉSUMÉ : Les infections sont une cause importante de morbidité en pratique obstétricale. Le choix d'un antibiotique implique de connaître les mécanismes infectieux et la sensibilité des germes responsables, ce choix thérapeutique dépend aussi du comportement pharmacocinétique de l'antibiotique durant la grossesse avec ses effets secondaires et de leurs conséquences sur la mère et le fœtus. Certaines classes d'antibiotiques ont montré, avec un recul clinique suffisant, une innocuité de leur administration pendant la grossesse, d'autres seront à éviter vu leurs conséquences fœtales.

SUMMARY : Infections are a major cause of morbidity in obstetrical practice. The choice of an antibiotic requires knowledge of the mechanisms of infection and susceptibility of the causative organisms, the choice of treatment also depends on the pharmacokinetics of antibiotics during pregnancy with its side effects and their consequences on the mother and fetus. Some classes of antibiotics have shown, with sufficient clinical experience, a safety administration during pregnancy, others will avoid having their consequences fetal.

REFERENCES

1- Rolland M, Tricoire J, Assouline C, Damase-Michel C. Médicaments et allaitement maternel. EMC Obstétrique, 5-111-A-10, 1995 : 10p.
2- Chow AW, Jewesson PJ. Pharmacokinetics and safety of antimicrobial agents during pregnancy. Rev Infect Dis 1985; 7:287-313.
3- Heikkinen T, Laine K, Neuvonen PJ, Ekblad U. The transplacental transfer of the macrolid antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. BJOG 2000; 107:770-5.
4- Fournié A, Berberi A. Antibiotiques et grossesse. EMC Gynécologie-Obstétrique, 5-041-C-10, 1996.
5- Bossens M. Antibiotiques et grossesse. Rev Med Brux 2001;22: A260-A263.

6- Nathanson S, Moreau E, Merlet-Benicbou C, Gilbert T. In utero and in vitro exposure to betalactams impair kidney development in the rat. J Am Soc Nephrol 2000;11:874-84.
7- Dashe JS, Gilstrap LC. Antibiotic use in pregnancy. Obstet Gynecol. Clin North Am 1997;24:617-29.
8- Czeizel AE, Rockenbauer M. A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;88:27-33.
9- Tchobroutsky C, Oury JE. Prendre en charge et traiter une femme enceinte. Paris : Arnette Blackwell. 1995
10- Compendium 2003;21e édition. Bruxelles, Association Générale de l'Industrie du Médicament (AGIM), 2003.

11- Ratanajamit C, Vintber Skirver M, Jepsen P, Chongsuvivatwong V, Olsen J, Sorensen HT. Adverse pregnancy outcome in women exposed to acyclovir during pregnancy: a populationbased observation study. Scand J Infect Dis 2003;35:255-9.
12- Eldridge RR, Eppross SA, Heffner CR, Tennis PS, Stender DM, White AD. Monitoring pregnancy outcomes after drug exposure through prospective pregnancy registries and passive surveillance: a pharmaceutical company commitment. Prim Care Update Ob Gyns 1998;5:190-1.
13- Machet L, Vaillant L, Lorette G. Les risques des traitements topiques au cours de la grossesse. Ann Dermatol Venerol 1992;119:503-8.