

## 15.1. Antibiotiques

C. Damase-Michel, M.-J. Jean-Pastor, P. Jolliet, A.-P. Jonville-Béra, I. Lacroix, C. Louvigné, E. Parry

### **Aminosides : amikacine, gentamicine, nétilmicine, spectinomycine, streptomycine, tobramycine** (tableau 15.1)

Tous les aminosides traversent le placenta et les études animales montrent une atteinte rénale fœtale dose-dépendant, mais l'absence d'effet tératogène. Lors d'une exposition au 1<sup>er</sup> trimestre, deux cas d'anomalie rénale (hydronéphrose bilatérale et dysplasie rénale) ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées par gentamicine [1], mais une petite étude cas-témoins portant sur seulement 38 cas d'exposition à un aminoside (essentiellement gentamicine et néomycine) et une cohorte plus importante avec la streptomycine (n = 135) n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque malformatif [2, 3].

Des cas de surdité ont été rapportés chez des nouveau-nés exposés *in utero* à la streptomycine, à la kanamycine et à la gentamicine [4, 5], et deux études retrouvent une anomalie de l'audition chez six des 43 nouveau-nés exposés *in utero* à la streptomycine [6, 7]. Ces atteintes auditives ont été rapportées quelle que soit la période d'exposition. Avec la gentamicine, ce risque semble cependant moins important, et une étude rétrospective n'a pas retrouvé d'anomalie de l'audition chez 40 enfants de mères ayant reçu un court traitement par gentamicine (en moyenne 2,7 jours à 28 SA) [8]. Par ailleurs, les aminosides se concentrant dans le rein fœtal, il existe un risque théorique de néphrotoxicité fœtale.

Pendant la grossesse, l'utilisation des aminosides par voie parentérale doit être la plus courte possible, réservée aux pathologies infectieuses mettant en jeu le pronostic maternel, en préférant l'amikacine, la gentamicine, la nétilmicine, la spectinomycine ou la tobramycine, et en évitant la kanamycine et la streptomycine. La concentration plasmatique maternelle doit être étroitement suivie afin d'adapter la posologie et une évaluation de la fonction rénale et auditive (oto-émission) ultérieure de l'enfant est à envisager.

### **Antituberculeux : éthambutol, isoniazide, pyrazinamide, rifabutine, rifampicine** (tableau 15.1)

En raison de la gravité de la tuberculose, une femme enceinte doit être traitée de la même façon qu'en dehors de la grossesse, les cas de tuberculose congénitale étant rares mais associés à une mortalité néonatale d'environ 50 %. Le traitement comprend l'association de trois ou quatre antibiotiques selon le schéma choisi. Le passage transplacentaire est documenté pour l'isoniazide, la rifampicine et l'éthambutol, et non connu pour la pyrazinamide et la rifabutine. L'isoniazide et la rifabutine ne sont pas tératogènes chez l'animal, mais des anomalies sont rapportées avec la rifampicine (spina bifida, fente palatine, anomalie du squelette) et l'éthambutol (fente labiopalatine, réduction des membres). Ces données sont absentes pour le pyrazinamide.

### Au 1<sup>er</sup> trimestre

En clinique, les nombreuses données pour l'isoniazide, la rifampicine et l'éthambutol ne sont pas en faveur d'une augmentation du risque malformatif [4, 9]. Elles sont limitées pour le pyrazinamide avec seulement quelques grossesses exposées sans conséquence fœtale [10] et il n'y a pas de données avec la rifabutine.

### Aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres, et en période prénatale

Aucune toxicité fœtale particulière n'est décrite avec les antituberculeux [9]. La rifampicine, et dans une moindre mesure la rifabutine, étant des inducteurs enzymatiques, elles diminuent les facteurs vitamine K-dépendant avec un risque de troubles hémorragiques chez le nouveau-né, qui a été confirmé pour la rifampicine [11]. L'administration de vitamine K1 *per os* à la mère dans les 15 jours précédant l'accouchement et par voie injectable au nouveau-né est préconisée.

### Pendant toute la grossesse

Les besoins en pyridoxine étant accrus chez la femme enceinte, une supplémentation en vitamine B6 (50 mg/jour) est conseillée afin de prévenir les éventuels effets neurotoxiques de l'isoniazide. Dans une étude chez 3681 femmes enceintes traitées par isoniazide, cinq ont développé une hépatite (dont deux fatales) au cours ou au décours de leur grossesse, soit une incidence 2,5 fois plus élevée qu'attendue [12]. Ceci conduit à préconiser une surveillance mensuelle du bilan hépatique en cas de traitement pendant la grossesse.

Chez la femme enceinte, les données sont nombreuses pour l'isoniazide, la rifampicine et l'éthambutol. L'absence de données pour le pyrazinamide et la rifabutine doit conduire à les réserver aux situations où il n'existe pas d'alternative. Une supplémentation maternelle en vitamine B6 et une surveillance mensuelle du bilan hépatique sont nécessaires en cas de traitement par isoniazide, ainsi qu'une supplémentation par vitamine K en fin de grossesse et chez le nouveau-né pour les patientes traitées par rifampicine ou rifabutine.

### Bêtalactamines (tableau 15.1)

#### Pénicillines : amoxicilline, ampicilline, cloxacilline, oxacilline, pénicilline G et V, pipéracilline, ticarcilline

Aucune de ces pénicillines n'est tératogène chez l'animal. En clinique, l'innocuité de l'ampicilline, de l'amoxicilline et des pénicillines G et V au 1<sup>er</sup> trimestre a été montrée dans diverses études épidémiologiques comportant plusieurs milliers de patientes exposées [3, 4, 13], et il n'a pas non plus été retrouvé d'association spécifique entre la prise d'une pénicilline (en tant que classe) et diverses malformations spécifiques dans une étude cas-témoins [14]. Pour l'oxacilline, seule une petite étude cas-témoins ne comportant que 14 patientes exposées apporte des éléments rassurants [15]. En revanche, les données cliniques sont insuffisantes pour la cloxacilline et absentes pour la pipéracilline et la ticarcilline.

#### Inhibiteurs des bêtalactamases : acide clavulanique, sulbactam, tazobactam

Ces substances ne sont pas tératogènes chez l'animal. Dans deux études ayant suivi plus de 700 patientes, l'association amoxicilline-acide clavulanique n'augmentait pas le risque de malformation en cas d'exposition au 1<sup>er</sup> trimestre [4, 16]. Pour cette association, une étude avait suggéré une augmentation du risque d'entérocolite nécrosante chez des nouveau-nés de mères traitées pour une rupture prématurée des membranes [17], mais ceci n'a pas été confirmé dans une étude cas-témoins [18]. Plusieurs études chez des femmes traitées par l'association ampicilline-sulbactam au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres ne retrouvent pas d'effets délétères sur le fœtus [4]. Enfin, aucune donnée clinique n'est disponible pour le tazobactam.

Compte tenu du bénéfice attendu, l'utilisation des pénicillines associées ou non à un inhibiteur des bêtalactamases (acide clavulanique, tazobactam, sulbactam) peut être envisagée quel que soit le terme de la grossesse. Il faut préférer, si possible, les pénicillines les mieux connues telles que l'amoxicilline, l'ampicilline et les pénicillines G et V.

## Céphalosporines

Les céphalosporines sont divisées en trois groupes : première génération (céfador, céfadroxil, céfalexine, céfalotine, céfatrizine, céfazoline, céfradine), deuxième génération (céfamandole, céfoxitine, céfuroxime) et troisième génération par voie injectable (céfépime, céfotaxime, cefpirome, ceftazidime, ceftriaxone) ou orale (céfixime, céfotiam, céfodoxime).

Aucune céphalosporine n'est tératogène chez l'animal. Pour l'ensemble de la classe, deux études cas-témoins n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformation ou d'association avec des malformations spécifiques en cas de traitement maternel par une céphalosporine au 1<sup>er</sup> trimestre, l'une de ces études comportant essentiellement des expositions à la céfalexine [14, 19]. Pour le céfuroxime, trois études totalisant un peu plus de 160 grossesses exposées confirment ces données rassurantes [20, 21]. Dans la seule étude ayant évoqué une augmentation de l'incidence des malformations cardiovasculaires et/ou des fentes palatines après traitement par céfador, céfalexine, céfradine ou ceftriaxone, le rôle de la pathologie maternelle et la prise d'autres médicaments pouvaient également être en cause [4]. Cette même étude ne retrouve pas d'augmentation de l'incidence des malformations avec le céfadroxil, et d'autres données sur de petits effectifs apportent des résultats rassurant avec la céfradine et la ceftriaxone [22, 23].

Au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre, plusieurs études ont confirmé la bonne tolérance maternofoetale de plusieurs de ces céphalosporines, comme le céfador [24], la céfalexine [25], la céfazoline [25], le céfotiam [26], la ceftriaxone [23, 25] et le céfuroxime [20].

En revanche, aucune donnée clinique n'est disponible pour les autres céphalosporines (céfalotine, céfamandole, céfatrizine, céfépime, céfotaxime, céfoxitine, cefpirome).

Pendant la grossesse, l'utilisation d'une céphalosporine bien évaluée comme le céfadroxil, la céfalexine, le céfuroxime ou la ceftriaxone est à préférer. Toutefois, si la pathologie maternelle le justifie, compte tenu du bénéfice attendu, l'utilisation d'une autre céphalosporine peut être envisagée quel que soit le terme.

## Autres bêtalactamines : aztréonam, doripénème, ertapénem, imipénem–cilastatine, méro pénem

Il n'y a pas d'expériences cliniques publiées avec ces bêtalactamines non tératogènes chez l'animal, à l'exception d'une étude chez 100 femmes ne rapportant pas d'effets délétères pour le nouveau-né après administration d'imipénem–cilastatine dans le cadre d'une rupture prématurée de la poche des eaux [27].

Les données humaines étant quasi inexistantes avec ces bêtalactamines, on leur préfère si possible une autre (voir ci-dessus). Cependant, si la pathologie maternelle le justifie, compte tenu du bénéfice attendu, leur utilisation peut être envisagée si besoin quel que soit le terme.

## Glycopeptides : téicoplanine, vancomycine (tableau 15.1)

La vancomycine et la téicoplanine ne sont pas tératogènes chez l'animal. Ces glycopeptides, en particulier la vancomycine, traversent le placenta [28]. Aucune donnée ne permet d'évaluer le risque malformatif en clinique, mais aucun cas de malformation secondaire à l'utilisation de ces antibiotiques en début de grossesse n'a été publié. En raison de leurs effets indésirables, les risques redoutés pendant la grossesse sont, en théorie, une atteinte rénale foetale et une éventuelle atteinte auditive. Cependant, dans une petite série de dix femmes enceintes traitées par vancomycine pendant plus d'une semaine, le suivi des nouveau-nés n'a pas mis en évidence d'insuffisance rénale, ni de diminution de l'audition [29]. L'autre risque de la vancomycine est la survenue de manifestations d'histamino-libération avec notamment hypotension et éruption diffuse prurigineuse (*Red Man Syndrome*). Celles-ci ont été retrouvées chez sept des 13 femmes ayant reçu 1 g de vancomycine sur une heure au moment de l'accouchement, et ont été attribuées à une posologie trop élevée et/ou à une injection trop rapide [28]. En cas d'hypotension maternelle sévère, il existe alors un risque de bradycardie foetale [30]. Enfin, une posologie

plus élevée de vancomycine serait nécessaire chez la femme enceinte en raison d'une augmentation de sa clairance urinaire et de son volume de distribution [31].

Pendant la grossesse, si la pathologie maternelle le justifie, l'utilisation des glycopeptides est envisageable quel que soit le terme. Compte tenu du risque potentiel d'ototoxicité et de néphrotoxicité, une évaluation des fonctions auditive (oto-émissions) et rénale du nouveau-né peut être proposée en cas d'utilisation prolongée pendant la grossesse. En raison du risque d'histamino-libération, la vancomycine ne doit pas être administrée à un débit trop rapide.

Enfin, en raison d'une absorption digestive négligeable, le recours à la vancomycine par voie orale pour la prise en charge d'une colite à *Clostridium difficile* est sans risque.

Pour la lincomycine, une étude sur 302 femmes (dont environ 100 traitées au 1<sup>er</sup> trimestre) n'a pas mis en évidence de majoration du risque de malformation ou de complications fœtales par rapport à un groupe témoin [35].

Malgré des données cliniques insuffisantes, en raison du bénéfice attendu dans certaines indications, l'utilisation de la pristinamycine peut être envisagée au cours de la grossesse si la pathologie maternelle le justifie.

Au 1<sup>er</sup> trimestre, en raison des données très limitées, l'utilisation de la clindamycine et de la lincomycine est à éviter et à réserver aux situations où il n'existe pas d'alternative. Aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres, leur utilisation est envisageable si la pathologie maternelle le justifie, en raison du bénéfice attendu.

## Lincosamides et synergistines (ou apparentés aux macrolides)

(tableau 15.1)

### Synergistines : pristinamycine

Les études chez l'animal, anciennes et incomplètes, n'ont pas révélé de potentiel tératogène. Quelques cas isolés faisant état d'une utilisation pendant la grossesse sans conséquence pour le fœtus [32] et le recul important sans effet indésirable signalé pendant la grossesse sont les seuls arguments en faveur de l'absence d'effet délétère de la pristinamycine.

### Lincosamides : clindamycine, lincomycine

La clindamycine traverse le placenta. Il n'a pas été retrouvé d'incidence anormale des malformations chez 647 nouveau-nés dont les mères avaient reçu de la clindamycine par voie orale ou vaginale au cours du 1<sup>er</sup> trimestre [4]. Dans des études où la clindamycine a été utilisée par voie vaginale pour traiter la bactériose vaginale au-delà de 12 SA [33], ou par voie orale en association à la quinine pour un paludisme chloroquinorésistant [34], il n'a pas été rapporté de conséquences fœtales.

## Macrolides et kétolides : azithromycine, clarithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine, spiramycine, télithromycine

(tableau 15.1)

Parmi ces macrolides, seule la clarithromycine est tératogène chez l'animal à forte dose (fentes palatines, anomalies cardiovasculaires), alors que ces données sont difficilement interprétables pour la télithromycine, les effets observés (anomalie de l'ossification, malformation rénale) l'ayant été en présence d'une maternotoxicité. Leur passage placentaire est documenté, sauf pour la josamycine, la midécamycine et la télithromycine pour lesquelles il apparaît toutefois probable.

En clinique, aucune augmentation du risque de malformation n'a été identifiée avec l'azithromycine pour plus de 1500 grossesses exposées au 1<sup>er</sup> trimestre [36, 37].

Pour la clarithromycine, les données cliniques actuelles ne confirment pas les effets tératogènes observés chez l'animal, mais elles restent insuffisantes pour conclure. Dans trois études regroupées

pant plus de 300 patientes traitées au 1<sup>er</sup> trimestre, l'incidence des malformations majeures n'était cependant pas différente de celle d'un groupe témoin ou de la population générale [38–40].

Avec l'érythromycine, une étude avait initialement évoqué une augmentation du risque de malformation cardiovasculaire parmi les 1844 nouveau-nés exposés au 1<sup>er</sup> trimestre [41], mais ces résultats ne sont pas confirmés dans différentes études de plus grande ampleur ayant analysé plusieurs milliers de patientes traitées en début de grossesse [4, 14, 36, 42, 43]. Une augmentation du risque de sténose du pylore en cas de traitement en fin de grossesse a aussi été discutée [41], mais n'a pas été retrouvée dans une cohorte rétrospective et une étude cas-témoins [44, 45].

Les données relatives à la roxithromycine sont trop limitées pour conclure, avec mention de trois cas de malformations hétérogènes pour 48 grossesses exposées au 1<sup>er</sup> trimestre [40, 46].

Si la spiramycine est utilisée avec une bonne tolérance depuis de nombreuses années pour diminuer le risque de transmission maternofoetale de la toxoplasmose, aucune étude n'a spécifiquement évalué un éventuel risque malformatif en cas de traitement au 1<sup>er</sup> trimestre. De même, il n'existe pas de données cliniques avec la josamycine. Ces deux macrolides bénéficient toutefois d'un recul important sans malformation rapportée.

Enfin aucune information n'est disponible avec la midécamycine et la télichromycine.

Pour l'ensemble de ces macrolides, il n'a pas été décrit d'anomalie foetale ou néonatale particulière lors de leur utilisation aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres.

Si un macrolide est nécessaire pendant la grossesse, l'utilisation de l'azithromycine, de l'érythromycine, de la spiramycine et, éventuellement, de la josamycine est à privilégier. Il est préférable de ne pas utiliser la clarithromycine en raison d'un doute sur un éventuel effet malformatif chez l'animal, et la midécamycine, la roxithromycine ou la télichromycine en raison de données insuffisantes. En cas d'exposition à la clarithromycine en début de grossesse, un examen attentif de la face et du cœur peut être proposé lors de l'échographie morphologique.

## Nitro-5 imidazolés

Voir chapitre 15.2 : antiparasitaires systémiques, anti-amibiens tissulaires.

## Quinolones (tableau 15.1)

### Fluoroquinolones : ciprofloxacine, énoxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine

Les fluoroquinolones ne sont pas tératogènes chez l'animal, mais plusieurs sont embryotoxiques à dose maternotoxique en raison d'une sensibilité particulière de certaines espèces aux antibiotiques.

Toutes fluoroquinolones confondues, les données publiées portent sur plus de 1500 grossesses exposées pour lesquelles il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque de malformation majeure ou de FCS en cas de traitement au 1<sup>er</sup> trimestre [36, 47]. Ces résultats rassurants ont été confirmés dans une méta-analyse [48]. Les données les plus nombreuses concernent la ciprofloxacine et la norfloxacine qui doivent être privilégiées si le recours à une fluoroquinolone est nécessaire en début de grossesse.

Les quinolones altèrent le cartilage articulaire immature chez le jeune chien. Cet effet concerne essentiellement les articulations porteuses et est proportionnel à la dose, la durée de traitement et la concentration locale. Même s'il reste rare, ce risque a aussi été identifié chez de jeunes enfants traités et la question d'une toxicité articulaire après exposition *in utero* en période foetale reste donc naturellement posée. Il faut cependant souligner que la charge au niveau des articulations est très faible pendant la vie *in utero* et qu'aucun cas d'atteinte des cartilages secondaire à un traitement par une fluoroquinolone pendant la grossesse n'a été décrit à ce jour. Néanmoins, les conséquences à moyen ou à long terme d'une exposition *in utero* sur les cartilages restent encore méconnues. Enfin, le risque théorique d'hémolyse en cas d'administration en fin de grossesse en présence d'un déficit congénital en G6PD n'a jamais été rapporté.

En l'absence d'effet tératogène identifié, il convient d'être rassurant en cas d'exposition à une fluoroquinolone en début de grossesse. Bien que les données cliniques soient encore insuffisantes et que les risques pour le cartilage foetal ne puissent être formellement exclus, l'utilisation des fluoroquinolones est possible, en seconde intention, dans la pyélonéphrite ou la cystite aiguë gravidique, par exemple en cas de contre-indication à une bêtalactamine ou si les données de l'antibiogramme ne laissent que ce choix. Dans ces situations, l'utilisation de la ciprofloxacine ou éventuellement de la norfloxacine est préférable, en raison du plus grand recul clinique.

### Quinolones de première génération

Des effets tératogènes ont été observés chez l'animal avec l'acide nalidixique et la fluméquine, mais pas avec l'acide pipémidique.

#### Acide nalidixique

Une étude cas-témoins ne retrouve pas d'association entre un traitement par acide nalidixique au cours deux premiers mois de grossesse et le risque global de malformation, mais elle évoque un risque accru de sténose du pylore lors d'une exposition entre le 4<sup>e</sup> et le 9<sup>e</sup> mois de grossesse [49]. La pertinence de cette association est douteuse en raison du petit nombre de cas évalués et de la multiplicité des tests statistiques. Une autre étude portant sur 63 femmes (dont six exposées au 1<sup>er</sup> trimestre) n'a pas identifié de conséquence particulière pour le nouveau-né [50].

#### Acide pipémidique, fluméquine

Les données sont limitées à un suivi prospectif qui ne retrouve aucun cas de malformation chez 15 et 12 patientes ayant été traitées respectivement par acide pipémidique ou fluméquine au cours du 1<sup>er</sup> trimestre<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> T. Vial, communication personnelle.

En raison des données animales, il est préférable de ne pas utiliser l'acide nalidixique ou la fluméquine pendant la grossesse. L'acide pipémidique peut être envisagé si nécessaire en seconde intention au 1<sup>er</sup> trimestre. Il existe un risque théorique de toxicité articulaire et, en fin de grossesse, d'hémolyse chez le nouveau-né en cas de déficit congénital en G6PD.

### Sulfamides antibactériens

(tableau 15.1)

Les sulfamides inhibent la synthèse d'acide folique nécessaire à la croissance de certaines bactéries.

#### Sulfaméthoxazole, triméthoprime (cotrimoxazole)

Dans le cotrimoxazole, le sulfaméthoxazole est associé au triméthoprime, autre antagoniste de l'acide folique, afin d'éviter les résistances. Le risque potentiel de déficit en acide folique ne survient habituellement que pour une posologie élevée de cotrimoxazole, un traitement prolongé et/ou chez des patientes ayant déjà un déficit en folates. Expérimentalement, l'effet tératogène du triméthoprime (fente palatine, exencéphalie, atteinte des membres chez le rat) s'expliquerait par l'effet antifolique. Avec le sulfaméthoxazole, les études chez le rat ont aussi mis en évidence des fentes palatines.

#### Au 1<sup>er</sup> trimestre

Le sulfaméthoxazole et le triméthoprime traversent le placenta. Alors que des études anciennes n'indiquaient pas d'augmentation du risque tératogène [3, 51], plusieurs études récentes tendent à infirmer ces données. Ceci a été d'abord évoqué dans une étude de suivi, avec une incidence de malformations majeures de 5,5 % chez 2296 nouveau-nés exposés au 1<sup>er</sup> trimestre au cotrimoxazole, alors que l'incidence attendue était de 4,3 % [4], et plusieurs études cas-témoins ont depuis confirmé une association entre cotrimoxazole et diverses malforma-

tions. Ainsi, le risque de malformation cardiovasculaire ou multiple, incluant principalement des anomalies cardiovasculaires et du tractus urinaire, était significativement augmenté en cas de traitement maternel par cotrimoxazole au 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> mois de la grossesse, alors que celui de défaut de fermeture du tube neural était augmenté en cas d'exposition au cours du 1<sup>er</sup> mois [52]. Chez les patientes prenant le cotrimoxazole en association à de l'acide folique (en moyenne 6 mg/j), ce risque était diminué. Deux autres études cas-témoins, ont aussi retrouvé une association avec un risque de fente palatine et de malformations cardiaques lors d'une exposition au 1<sup>er</sup> trimestre à des médicaments antifoliques (dont le triméthoprim) [53] et une augmentation du risque d'anomalie de fermeture du tube neural a été plus spécifiquement associée au cotrimoxazole [54]. Là encore, les auteurs indiquent que ces risques paraissent minorés par une supplémentation maternelle en acide folique. Enfin, dans une étude récente, l'exposition à un sulfamide était associée à une augmentation du risque de plusieurs malformations, essentiellement anencéphalie, hypoplasie du cœur gauche, coarctation de l'aorte et atrésie des choanes [14]. Ces malformations pourraient s'expliquer par un déficit en acide folique induit par le triméthoprim. Il faut cependant souligner que, même si l'augmentation du risque malformatif est de 2 à 5, le risque individuel pour une grossesse reste modeste, ces malformations spécifiques ayant une incidence très faible dans la population générale.

### Aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres, et en période prénatale

Seul un cas de neutropénie a été publié chez un nouveau-né de mère traitée en fin de grossesse [55]. Les cas d'hyperbilirubinémie ou d'ictère nucléaire néonatal attribués à certains sulfamides en raison d'un déplacement de la bilirubine de son site de liaison sur l'albumine [4] semblent spécifiques aux sulfamides antibactériens ayant une demi-vie longue d'élimination, ce qui n'est pas le cas du sulfaméthoxazole avec lequel cet effet n'a jamais été rapporté. En revanche, en cas de déficit congénital en G6PD, la survenue d'une hémolyse néonatale reste possible [56].

Quel que soit le terme de la grossesse, le risque d'effets indésirables graves (syndrome de Lyell, agranulocytose...) liés aux sulfamides doit conduire à réserver le cotrimoxazole aux situations où son rapport bénéfice/risque est supérieur à celui des autres antibactériens disponibles. En raison des doutes sur un possible effet tératogène, il est préférable de ne pas le prescrire au 1<sup>er</sup> trimestre, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique dans les rares situations où l'indication maternelle le justifie (immunodépression). Une supplémentation en acide folique (p. ex. 5 mg/j) est alors préconisée pendant le traitement, surtout si sa durée prévisible est prolongée, et ce même si son efficacité dans la prévention des anomalies évoquées n'a pas été évaluée. En cas d'exposition au 1<sup>er</sup> trimestre lors d'une grossesse méconnue, il convient de rassurer la patiente en raison d'un risque individuel faible, mais une échographie morphologique orientée (cœur, face, tube neural) devra être proposée. Aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres, l'utilisation peut être envisagée si l'absence d'alternative thérapeutique le justifie. En cas de déficit congénital en G6PD, la survenue d'une hémolyse néonatale est possible.

### Sulfaméthizol

Dans une étude de cohorte comportant plus de 2000 femmes ayant eu une prescription de sulfaméthizol le mois précédent ou après la conception, le taux de malformations majeures était identique à celui de la population témoin non exposée [57]. Une étude cas-témoins au sein de cette cohorte retrouve seulement une tendance à l'augmentation du risque de FCS lorsque ce médicament avait été pris la semaine précédente, mais ceci pourrait être interprété comme une conséquence de l'infection urinaire ou d'une interprétation erronée de signes de FCS conduisant à prescrire cet anti-infectieux. Enfin, pour les patientes traitées par sulfaméthizol en fin de grossesse, le risque d'ictère néonatal n'était pas augmenté.

Le sulfaméthizol étant indiqué dans la cystite non compliquée, il n'est pas adapté à la prise en charge des infections urinaires de la femme enceinte. Il est officiellement déconseillé pendant la grossesse, mais en l'absence d'effet tératogène identifié, il convient d'être rassurant en cas d'exposition lors d'une grossesse méconnue.

## Sulfadiazine

En cas de séroconversion toxoplasmique pendant la grossesse, la sulfadiazine est habituellement prescrite en association à la pyriméthamine et à l'acide folinique en présence d'une infection fœtale confirmée. Les études chez l'animal retrouvent un effet tératogène (fentes palatines chez le rat), mais les données cliniques, limitées à de petits effectifs, n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif. Il n'a pas non plus été identifié de risque particulier lors d'un traitement au 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> trimestre. Comme pour le sulfaméthoxazole, le risque d'hyperbilirubinémie néonatale ou d'ictère nucléaire est théorique. Dans une étude ayant suivi 94 nouveau-nés de mères traitées par sulfadiazine jusqu'à l'accouchement l'incidence des hyperbilirubinémies et des ictères nucléaires n'était pas supérieure à celles des autres nouveau-nés [58]. En revanche, en cas de déficit congénital en G6PD, une hémolyse néonatale est possible [56].

En raison du bénéfice maternel attendu, l'utilisation de la sulfadiazine peut être envisagée si besoin, quel que soit le terme de la grossesse.

## Tétracyclines : doxycycline, lymécycline, métacycline, minocycline (tableau 15.1)

### Au 1<sup>er</sup> trimestre

Les données cliniques sont nombreuses et rassurantes pour la doxycycline, sans augmentation apparente du risque de malformation par rapport à la population générale ni d'association avec des malformations spécifiques chez plus de 3 500 femmes enceintes potentiellement exposées au cours

du 1<sup>er</sup> trimestre [4, 36, 59]. Elles sont beaucoup plus limitées mais rassurantes pour la minocycline [4], et inexistantes pour la lymécycline et la métacycline. D'une façon générale, les cyclines ne sont actuellement pas considérées comme tératogènes et une seule étude, non confirmée à ce jour, a évoqué une augmentation du risque de malformation avec l'oxytétracycline, cycline non commercialisée en France par voie générale [60]. Ces données permettent donc de rassurer en cas d'exposition à une cycline au début d'une grossesse méconnue. Dans l'acné, il ne faut naturellement pas débuter un traitement à ce stade de la grossesse en raison des risques liés à une exposition plus tardive (voir ci-dessous).

### Aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres

En cas de traitement par une cycline après le début de la période de minéralisation des bourgeons dentaires (à partir de 14 SA), il existe un risque de dyschromie dentaire [61]. Cependant, elle ne touche que la première dentition, sans hypoplasie de l'émail ni prédisposition aux caries. Ce risque a surtout été décrit lors d'expositions tardives, généralement au cours du 3<sup>e</sup> trimestre, avec des cyclines de première génération, et pour des traitements prolongés ( $\geq 15$  jours).

Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser de cyclines pendant le 1<sup>er</sup> trimestre. À partir du 2<sup>e</sup> trimestre, l'administration de cyclines est contre-indiquée en raison du risque de dyschromie dentaire. Il est toutefois légitime de rassurer une femme ayant poursuivi une cycline en début de grossesse et d'interrompre rapidement le traitement.

## Autres antibiotiques (tableau 15.1)

### Acide fusidique

Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais il n'existe pas de données cliniques. Selon les autorités de santé australiennes, l'administration d'acide fusidique pendant le dernier mois de grossesse pourrait favoriser un ictère nucléaire. En France, son utilisation est envisageable pendant la grossesse, si nécessaire.

Malgré des données animales et cliniques insuffisantes, en raison du bénéfice thérapeutique attendu, l'utilisation de l'acide fusidique peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin.

### Colistine (ou colistiméthate sodique)

La colistine traverse le placenta. Les données animales ne montrent pas d'effet tératogène, mais il n'y a pas de données cliniques. Cependant, ses effets néphrotoxiques étant proches de ceux des aminosides, ceci conduit à déconseiller son utilisation pendant la grossesse par voie injectable, la voie orale restant toutefois possible en raison d'une absorption très faible par voie digestive.

En raison de l'absence de données cliniques et du risque potentiel de néphrotoxicité fœtale, l'utilisation de la colistine par voie parentérale est déconseillée au cours de la grossesse. Elle reste possible par voie orale, inhalée ou en collyre.

### Daptomycine

En raison de données animales négatives, et malgré l'absence de données cliniques en dehors du 2<sup>e</sup> trimestre, son utilisation pendant la grossesse est envisageable dans la mesure où la daptomycine est réservée aux pathologies infectieuses graves.

### Fosfomycine, fosfomycine-trométamol

Il n'y a pas d'effet tératogène décrit chez l'animal. Il n'existe aucune donnée clinique avec la fosfomycine injectable. Dans une petite étude avec la fosfomycine trométamol par voie orale, il n'est pas mentionné de complications embryofœtales, y compris pour les 18 patientes traitées au 1<sup>er</sup> trimestre [62]. Si la prise de fosfomycine en cours de grossesse ne semble pas exposer à un risque particulier, la fosfomycine trométamol ne doit pas être utilisée pendant la grossesse pour des raisons d'efficacité, les traitements monodoses n'étant pas adaptés à la prise en charge des infections urinaires de la femme enceinte.

Si la pathologie maternelle le justifie, l'utilisation de la fosfomycine injectable est envisageable quel que soit le terme. S'agissant d'un traitement monodose, l'utilisation de la fosfomycine trométamol (voie orale) n'est pas adaptée à la prise en charge des infections urinaires de la femme enceinte.

### Linézolide

Les études animales sont d'interprétation difficile, les effets (diminution du poids fœtal et de l'ossification des sternèbres, retards de maturation) ayant été observés pour des doses maternotoxiques.

Les données animales suggérant un risque potentiel et les données cliniques étant absentes, le linézolide ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité et si le bénéfice maternel attendu est supérieur aux risques potentiels pour le fœtus.

### Nitrofurantoïne

La nitrofurantoïne n'est pas tératogène chez l'animal. Une étude cas-témoins, une série portant sur environ 1300 nouveau-nés ainsi qu'une méta-analyse ayant inclus 157 grossesses n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque malformatif en cas de traitement par nitrofurantoïne au 1<sup>er</sup> trimestre [4, 63, 64]. Seule une étude cas-témoins récente a identifié une association entre nitrofurantoïne et diverses malformations spécifiques (anophtalmie, hypoplasie du cœur gauche, défaut septal auriculaire, fente orofaciale) [14], mais ces résultats, probablement dus aux multiples comparaisons statistiques, doivent être considérés avec circonspection.

En raison de ses effets sur la glutathion réductase et de l'immaturation des systèmes enzymatiques du nouveau-né, l'administration de nitrofurantoïne en fin de grossesse peut théoriquement être à l'origine d'une anémie hémolytique, que le nouveau-né soit porteur ou non d'un déficit en G6PD [65]. Ainsi, dans certains pays, la nitrofurantoïne est contre-indiquée en fin de grossesse [66], mais aucune observation n'a actuellement confirmé cette suspicion. Enfin, elle peut être à l'origine d'effets indésirables immuno-allergiques à type

de pneumopathie ou d'hépatite dont la survenue est possible pendant la grossesse [67].

En raison du risque d'effets indésirables immuno-allergiques et, en fin de grossesse, du risque d'anémie hémolytique néonatale, la nitrofurantoïne ne doit être utilisée pendant la grossesse qu'en l'absence d'alternative.

## Thiamphénicol

Le thiamphénicol traverse le placenta et la concentration plasmatique fœtale peut être proche de la concentration thérapeutique [68]. Les études animales ont mis en évidence un effet embryolétal et tératogène (squelette), mais il n'y a pas de données cliniques.

En raison des effets tératogènes observés chez l'animal et des données cliniques insuffisantes, le thiamphénicol est déconseillé au cours de la grossesse. En cas d'exposition au 1<sup>er</sup> trimestre, une surveillance prénatale orientée sur le squelette peut être envisagée.

## Références

- [1] Yaris F, Kesim M, Kadioglu M, Kul S. Gentamicin use in pregnancy. A renal anomaly. *Saudi Med J* 2004; 7 : 958-9.
- [2] Czeizel AE, Ropckenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 2000; 32 : 309-13.
- [3] Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA : Publishing Sciences Group; 1997.
- [4] Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to foetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins; 2008.
- [5] Sánchez STC, Gutiérrez FR, Ibáñez RC, Moro SM. Relationship between a case of severe hearing loss and use of gentamycin in the pregnant mother. *An Esp Pediatr* 1998; 49 : 397-448.
- [6] Conway N, Birt BD. Streptomycin in pregnancy : effect on the foetal ear. *Br Med J* 1965; 2 : 260-3.
- [7] Donald PR, Doherty E, Van Zyl FJ. Hearing loss in the child following streptomycin administration during pregnancy. *Cent Afr J Med* 1991; 37 : 268-71.
- [8] Kirkwood A, Harris C, Timar N, Koren G. Is gentamicin ototoxic to the fetus? *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29 : 140-5.
- [9] Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy. Safety considerations. *Drug Saf* 2001; 24 : 553-65.
- [10] Davidson PT. Managing tuberculosis during pregnancy. *Lancet* 1995; 346 : 199-200.
- [11] Eggermont E, Logghe N, Van De Casseye W, Casteels-Van Daele M, Jaeken J, Cosemans J, et al. Haemorrhagic disease of the newborn in the offspring of rifampicin and isoniazid treated mothers. *Acta Paediatr Belg* 1976; 29 : 87-90.
- [12] Franks AL, Binkin NJ, Snider DE, Rokaw WM, Becker S. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients. *Public Health Rep* 1989; 104 : 151-5.
- [13] Jepsen P, Skriver MV, Floyd A, Lipworth L, Schonheyder HC, Sorensen HT. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55 : 216-21.
- [14] Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163 : 978-85.
- [15] Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Teratogenic evaluation of oxacillin. *Scand J Infect Dis* 1999; 31 : 311-2.
- [16] Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R, Cohen M, Bulkowstein M, Shechtman S, et al. First-trimester exposure to amoxicillin/clavulanic acid : a prospective, controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58 : 298-302.
- [17] Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes : the ORACLE I randomized trial. *Lancet* 2001; 357 : 979-88.
- [18] Al-Sabbagh A, Moss S, Subhedar N. Neonatal necrotizing enterocolitis and perinatal exposure to co-amoxycylav. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89 : F187.
- [19] Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital anomalies : a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184 : 1289-96.
- [20] Manka W, Solowiw R, Okrzeja D. Assessment of infant development during an 18-month follow-up after treatment of infections in pregnant women with cefuroxime axetil. *Drug Saf* 2000; 22 : 83-8.
- [21] Berkovitch M, Segal-Socher I, Greenberg R, Bulkowshtein M, Arnon J, Merlob P, et al. First trimester exposure to cefuroxime : a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50 : 161-5.

- [22] Aselton P, Jick H, Milunsky A. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985; 65 : 451-5.
- [23] Cavenee MR, Farri JR, Spalding TR, Barnes DL, Castaneda YS, Wendel GD. Treatment of gonorrhoea in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 81 : 33-8.
- [24] Stamatiou K, Alevizos A, Petrakos G, Lentzas I, Papatheanasiou M, Mariolis A, et al. Study on the efficacy of cefaclor for the treatment of asymptomatic bacteriuria and lower urinary tract infections in pregnant women with a history of hypersensitivity to penicillin. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007; 34 : 85-7.
- [25] Sanchez-Ramos L, Mc Alpine KJ, Adair CD, Kaunitz AM, Delke I, Briones DK. Pyelonephritis in pregnancy : once-a-day ceftriaxone versus multiple doses of cefazolin. A randomized, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172 : 129-33.
- [26] Takase Z, Miyoshi T, Fujiwara M, Nakayama M, Komoto Y, Shirafuji H. Study on cefotiam in the perinatal period. *Jpn J Antibiot* 1986; 39 : 2534-42.
- [27] Ryo E, Ikeya M, Suqimoto M. Clinical study of the effectiveness of imipenem/cilastatin sodium as the antibiotics of first choice in the expectant management of patients with preterm premature rupture of membranes. *J Infect Chemother* 2005; 11 : 32-6.
- [28] Laiprasert J. Transplacental passage of vancomycin in noninfected term pregnant women. *Obstet Gynecol* 2007; 109 : 1105-10.
- [29] Reyes MP, Ostrea EM, Cabinian AE, Schmitt C, Rintelmann W. Vancomycin during pregnancy : does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161 : 977-81.
- [30] Hill LM. Fetal distress secondary to vancomycin-induced maternal hypotension. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153 : 74-5.
- [31] Salzman C, Weingold AB, Simon GL. Increased dose requirements of vancomycin in a pregnant patient with endocarditis. *J Infect Dis* 1987; 156 : 409.
- [32] Aubin F, Blanc D, Quencez E, Zultak M, Agache P. Pristinamycin as alternative therapy of generalized pustular psoriasis during pregnancy. *Dermatologica* 1988; 177 : 247-8.
- [33] Kurkinen-Raty M, Vuopala S, Koskela M, Kekki M, Kurki T, Paavonen J, et al. A randomised controlled trial of vaginal clindamycin for early pregnancy bacterial vaginosis. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107 : 1427-32.
- [34] McGready R, Cho T, Samuel L, Villegas L, Brockman A, van Vugt M, et al. Randomized comparison of quinine-clindamycin versus artesunate in the treatment of falciparum malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95 : 651-6.
- [35] Mickal A, Dildy GA, Miller HJ. Lincomycin in the treatment of cervicitis and vaginitis in pregnancy. *South Med J* 1966; 59 : 567-70.
- [36] Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer SM, Gideon PS, et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23 : 18-28.
- [37] Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson AR. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2006 May 30; 6 : 18. doi : 10.1186/1471-2393-6-18.
- [38] Einarson A, Phillips E, Mawji F, D'Alimonte D, Schick B, Addis A, et al. Prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol* 1998; 15 : 523-5.
- [39] Drinkard CR, Shatin D, Clouse J. Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes : clarithromycin and birth malformation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000; 9 : 549-56.
- [40] Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Shechtman S, Tellem R, Arnon J, Francetic I, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides : a prospective multi-center observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141 : 31-4.
- [41] Källén BAJ, Olausson PO, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 2005; 20 : 209-14.
- [42] Nordeng H, Romoren M, Lindbaek M. Safety of macrolides during pregnancy-with special focus on erythromycin and congenital heart malformations. *Reprod Toxicol* 2010; 30 : 227.
- [43] Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1999; 13 : 531-6.
- [44] Louik C, Werler MM, Mitchell AA. Erythromycin use during pregnancy in relation to pyloric stenosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 : 288-90.
- [45] Cooper WO, Ray WA, Griffin MR. Prenatal prescription of macrolide antibiotics and infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Obstet Gynecol* 2002; 100 : 101-6.
- [46] Chun JY, Han JY, Ahn HK, Choi JS, Koong MK, Nava-Ocampo AA, et al. Fetal outcome following roxithromycin exposure in early pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19 : 189-92.
- [47] Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert E, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 69 : 83-9.
- [48] Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, Koren G. The safety of quinolones-a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143 : 75-8.
- [49] Czeizel AE, Sorensen HT, Rockenbauer M, Olsen J. A population based case control teratologic study of nalidixic acid. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 73 : 221-8.

Partie II. Prescription chez la femme enceinte...

- [50] Murray EDS. Nalidixic acid in pregnancy. *Br Med J* 1981; 282 : 224.
- [51] Czeizel AE. A case-control analysis of the teratogenic effects of co-trimoxazole. *Reprod Toxicol* 1990; 4 : 305-13.
- [52] Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides : a population based case-control study. *Reprod Toxicol* 2001; 15 : 637-46.
- [53] Hernandez-Diaz S, Werler M, Walker A, Mitchell A. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343 : 1608-14.
- [54] Hernandez-Diaz S, Werler M, Walker A, Mitchell A. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001; 152 : 961-8.
- [55] Bruel H, Poinot J, Chabrolle JP. Leuconéutropénie chez un nouveau-né secondaire à la prise maternelle de sulfaméthoxazole-triméthoprime. *Arch Pediatr* 1999; 6 : 107-8.
- [56] Brown A, Cevik N. Hemolysis and jaundice in the newborn following maternal treatment with sulfamethoxypyridazine. *Paediatrics* 1965; 36 : 742-4.
- [57] Ratanajamit C, Skriver MV, Norgaard M, Jepsen P, Schonheyder HC, et al. Adverse pregnancy outcome in users of sulfamethizole during pregnancy : a population-based observational study. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52 : 837-41.
- [58] Baskin CG, Law S, Wenger NK. Sulfadiazine rheumatic fever prophylaxis during pregnancy : does it increase the risk of kernicterus in the newborn? *Cardiology* 1980; 65 : 222-5.
- [59] Czeizel AE, Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol* 1997; 89 : 524-8.
- [60] 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.
- [61] Demers P, Fraser D, Goldbloom RB, Haworth J, Laroche J, Mc Lean R, et al. Effects of tetracyclines on skeletal growth and dentition : a report by the Nutrition Committee of the Canadian Paediatric Society. *Can Med Assoc J* 1968; 99 : 849-54.
- [62] Estebanez A, Pascual R, Gil V, Ortiz F, Santibáñez M, Pérez Barba C. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin-clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28 : 1457-64.
- [63] Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. Nitrofurantoin and congenital abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95 : 119-26.
- [64] Ben David S, Einarson T, Ben David Y, Nulman I, Pastuszak A, Koren G. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy : meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 1995; 9 : 503-7.
- [65] Bruel H, Guillemant V, Saladin-Thiron C, Chabrolle JP, Lahary A, Poinot J. Anémie hémolytique chez un nouveau-né après prise maternelle de nitrofuratoïne en fin de grossesse. *Arch Pediatr* 2000; 7 : 745-7.
- [66] Cimolai N, Cimolai T. Nitrofurantoin and pregnancy. *Can Med Assoc J* 2007; 176 : 1860-1.
- [67] Aksamija A, Horvat G, Habek D, Zalac D, Jendris E. Nitrofurantoin-induced acute liver damage in pregnancy. *Arch Indust Hyg Toxicol* 2009; 60 : 357-61.
- [68] Plomp TA, Maes RAA, Thiery M. Placental transfer of thiamphenicol in term pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1977; 7 : 383-8.

Tableau 15.1. Utilisation des antibiotiques chez la femme enceinte

	Utilisation possible (données rassurantes ou bénéfique thérapeutique important)		A éviter par prudence (peu de données mais absence d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	Première intention	Seconde intention			
Aminosides				Amikacine Gentamicine Netilmicine Spectinomycine Tobramycine	Kanamycine Streptomycine
Antituberculeux	Isoniazide Rifampicine Éthambutol	Pyrazinamide Rifabutine			
Pénicillines	Amoxicilline Ampicilline Pénicilline G Pénicilline V	Amoxicilline-ac. clavulanique Ampicilline-sulbactam Cloxaciline Oxacilline Pipéracilline Pipéracilline-tazobactam Ticarilline Ticarilline-ac. clavulanique			
Céphalosporines de première génération	Céfadroxil Céfalaxine	Céfaclor Céfalotine Céfatrizine Céfazoline Cefradine			
Céphalosporines de deuxième génération	Céfuroxime	Céfamandole Céfoxitine			
Céphalosporines de troisième génération injectables	Ceftriaxone	Céfépime Céftaxime Cefpirome Ceftazidime			
Céphalosporines de troisième génération voie orale		Céfixime Céfotiam Cefpodoxime			
Autres bêta-lactamines		Aztréonam Doripénème Ertapénem Impipénem-cilastatine Méropénem			

(Suite)

Tableau 15.1. (Suite)

Glycopeptides		Téicoplanine Vancomycine				
Lincosamides		Pristinamycine À T2 et T3 : – clindamycine – lincosamycine	À T1 : – clindamycine – lincomycine			
Macrolides	Azithromycine Érythromycine Spiramycine	Josamycine	Clarithromycine Médécamycine Roxithromycine	Télithromycine		
Nitro-5 imidazolés	Métronidazole		Ornidazole Secnidazole Tinidazole			
Quinolones		Si pas d'alternative : – ciprofloxacine – norfloxacine Acide pipémidique	Si pas d'alternative : – acide nalidixique – énoxacine – fluméquine – lévofloxacine – loméfloxacine – moxifloxacine – ofloxacine – péfloxacine			
Sulfamides		Sulfadiazine A T2 et T3 : cotrimoxazole		À T1 : cotrimoxazole		
Tétracyclines			À T1 : – doxycycline – lymécycline – métacycline – minocycline		À T2 et T3 : – doxycycline – lymécycline – métacycline – minocycline	
Autres antibiotiques		Acide fusidique Daptomycine Fosfomycine IV	Nitrofurantoïne	Collistine Linézolide Thiamphénicol Collistine		

## 15.2. Antifongiques systémiques, antilépreux, antipaludéens, antiparasitaires

D. Carlhant, A.-P. Jonville-Béra, T. Vial

### Antifongiques systémiques

(tableau 15.2)

#### Amphotéricine B injectable

Selon les formulations, l'amphotéricine B est indiquée dans le traitement des infections fongiques systémiques sévères, le traitement empirique des infections fongiques présumées en cas de neutropénie fébrile, et la leishmaniose viscérale résistante aux autres traitements.

Les données animales sont négatives avec toutes les formulations d'amphotéricine B. Son passage placentaire, évalué chez quatre patientes, montre un rapport de concentration sang cordon/sang maternel de 0,38 à 1 pour des mesures faites respectivement 30 jours et 1 heure après la dernière injection [1]. Ces données suggèrent une rétention du produit au niveau placentaire avec de possibles conséquences rénales chez le nouveau-né exposé en fin de grossesse. D'après l'analyse d'une quarantaine de cas isolés comportant un traitement par amphotéricine B conventionnelle, et plus rarement lipidique, à différentes périodes de la grossesse pour des infections fongiques sévères, aucune anomalie néonatale n'a été relevée en dehors d'une élévation modérée et transitoire de la créatinine plasmatique chez deux nouveau-nés de mères traitées en fin de grossesse ou ayant interrompu le traitement 4 semaines avant l'accouchement [1-3]. Une exposition au 1<sup>er</sup> trimestre n'a cependant été retrouvée que dans une dizaine de cas, ce qui ne permet aucune conclusion. Malgré ces données limitées, l'amphotéricine B peut être utilisée, car elle reste considérée comme le traitement de choix des infections fongiques sévères au cours de la grossesse [3].

#### Antifongiques azolés : fluconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole

Seul Béagyne<sup>®</sup> est indiqué en France dans le traitement des candidoses vaginales et périnéales.

Les autres formulations de fluconazole et les autres azolés sont réservés en deuxième ligne ou aux infections fongiques sévères ou chez l'immunodéprimé. En juin 2010, l'Afssaps a décidé de suspendre l'AMM du kétoconazole par voie orale en raison de son hépatotoxicité.

#### Au 1<sup>er</sup> trimestre

À forte dose chez le rongeur, tous ces azolés ont des effets tératogènes affectant la face (fente palatine), le squelette axial et les membres [4].

#### Fluconazole

Le fluconazole traverse le placenta. En clinique, un effet tératogène potentiel a été suggéré par la description d'un tableau malformatif chez cinq nouveau-nés de mères ayant reçu un traitement prolongé à de fortes doses de fluconazole (400 à 800 mg/j) pour des infections fongiques sévères [5]. Ce tableau a été rapproché du syndrome autosomique récessif d'Antley-Bixler, et associe notamment brachycéphalie, dysplasie des oreilles, fontanelle antérieure géante, incurvation du fémur et synostose radiohumérale. Ces cas sont compatibles avec le rôle du fluconazole car l'exposition a toujours concerné au moins l'embryogenèse et certaines des anomalies décrites sont inhabituelles dans le syndrome d'Antley-Bixler mais proches de celles observées chez le rat. Enfin, le caryotype de trois nouveau-nés était normal. En revanche, plusieurs études prospectives ne confirment pas ce risque pour les doses faibles et/ou les traitements de courte durée [6, 7]. Elles totalisent plus de 1700 expositions au 1<sup>er</sup> trimestre pour des doses modérées de fluconazole ( $\leq 300$  mg en dose cumulée dans la majorité des cas), sans augmentation des risques de FCS, de malformation, de prématurité, de petit poids de naissance ou de mortalité. De plus, la distribution des malformations était comparable à celle de la population de référence dans l'étude la plus importante [7]. Au total, si l'indication le nécessite, le fluconazole à faible dose ( $\leq 300$  mg en dose cumulée) peut être prescrit. À forte dose ( $> 300$  mg/j) ou en cas d'utilisation prolongée, un effet malformatif est possible. Les données sont cependant insuffisantes pour déterminer une

dose-seuil à risque ou quantifier le risque. En dehors de situations mettant en jeu le pronostic vital ou pour lesquelles il n'existe pas d'alternative, il faut déconseiller le fluconazole si la posologie est > 300 mg (dose unique ou dose cumulée) au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, et prévoir une contraception efficace si un traitement prolongé est envisagé chez une femme en âge de procréer.

### Itraconazole

Plusieurs études épidémiologiques portant sur plus de 700 patientes exposées au 1<sup>er</sup> trimestre, à un traitement à faible dose et/ou pendant une courte durée, n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque de malformation, de prématurité ou d'hypotrophie néonatale en comparaison à un groupe témoin ou à l'incidence attendue dans la population générale [6, 8]. Dans deux études, l'identification d'un taux de FCS plus élevé dans le groupe exposé est peu interprétable et pourrait résulter d'une inclusion plus précoce de ces patientes en comparaison aux témoins.

### Kétoconazole

Un effet tératogène du kétoconazole (anomalies des membres) a été discuté dans deux observations [9], mais ce risque potentiel n'a pas été confirmé dans deux études épidémiologiques [6, 10].

### Aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres, et en période prénatale

Les conséquences cliniques de l'effet inhibiteur de la stéroïdogénèse de ces médicaments sont mal connues, sauf pour le kétoconazole qui a parfois été utilisé à de fortes doses pour le traitement de syndromes de Cushing, y compris chez des femmes enceintes [11]. En théorie, le risque d'un traitement prolongé serait celui d'une insuffisance surrénalienne chez le nouveau-né exposé à un stade tardif de la grossesse ou celui d'anomalie du développement sexuel d'un fœtus mâle en raison d'une diminution possible de la testostéronémie.

Au total, les effets tératogènes potentiels du fluconazole, de l'itraconazole et du kétoconazole (suspension d'AMM) ne sont pas confirmés lorsque ceux-ci sont administrés à faible dose ou sur une durée limitée. En revanche, aucune donnée clinique n'est disponible pour le posaconazole et le voriconazole. Par analogie avec les effets observés avec les fortes doses de fluconazole

et en raison d'un mécanisme tératogène commun, tout traitement prolongé et/ou à forte dose par l'un de ces médicaments est déconseillé au cours de la grossesse, sauf en cas d'infection fongique sévère, avec résistance ou intolérance aux autres antifongiques. Il convient alors de proposer, par sécurité, une échographie morphologique orientée sur la face et le squelette en cas de traitement pendant l'embryogenèse. Chez une femme en âge de procréer, la mise en place d'un traitement prolongé nécessite de prévoir une contraception efficace.

### Flucytosine

La flucytosine est transformée par les bactéries intestinales en 5-fluorouracile, un antinéoplasique cytostatique qui représente environ 4 % des concentrations plasmatiques. Elle est tératogène dans certaines espèces animales à des doses proches des doses thérapeutiques humaines, probablement via le 5-fluorouracile qui interfère avec l'ADN. Aucune complication fœtale ou néonatale n'a été observée sur moins d'une dizaine de cas d'exposition en association à l'amphotéricine B après le 1<sup>er</sup> trimestre [2, 12]. Ce médicament est donc déconseillé sauf en cas de mycose mettant en jeu le pronostic vital maternel et en l'absence d'alternative thérapeutique.

### Échinocandines : anidulafungine, caspofungine, micafungine

Les échinocandines sont réservées au traitement des candidoses invasives et/ou des aspergilloses, généralement après échec d'un autre antifongique. Les données de reprotoxicité ne mentionnent pas d'effet tératogène pour l'anidulafungine, mais indiquent une embryotoxicité et des troubles de l'ossification pour la caspofungine et un possible effet malformatif pour la micafungine. Malgré l'absence de donnée, ces médicaments sont un recours possible en cas de nécessité absolue, dans le strict respect de leurs indications et après échec des autres antifongiques.

### Griséofulvine

La griséofulvine est tératogène dans plusieurs espèces animales (anomalies du squelette, des yeux,

du système nerveux central, du tractus urogénital) à des doses très supérieures aux doses thérapeutiques humaines. Un passage placentaire important a été confirmé en fin de grossesse [13]. Elle peut aussi diminuer l'efficacité d'une contraception orale.

Un effet tératogène a été évoqué sur le constat que les deux seuls cas de jumeaux siamois notifiés à la FDA sur plus de 20 000 cas de malformations avaient été exposés à la griséofulvine en début de grossesse [14]. Cette publication mentionnait aussi d'autres cas de malformation et une augmentation par 2,5 du risque de FCS. À l'opposé, aucune exposition à la griséofulvine n'a été retrouvée parmi 86 cas de jumeaux siamois [15, 16] et seuls trois cas de malformations majeures ont été identifiés chez 71 patientes exposées à la griséofulvine au 1<sup>er</sup> trimestre [14, 17].

Au total, les données animales, l'identification de deux cas de jumeaux siamois pour un faible niveau d'exposition attendu à la griséofulvine, et l'incidence spontanée très faible des jumeaux siamois (< 1/50 000) restent notables et doivent être prises en compte afin d'orienter l'échographie morphologique en cas d'exposition au 1<sup>er</sup> trimestre, et ce même si aucune autre étude n'est venue confirmer ce risque. En revanche, le risque individuel peut être estimé comme très faible et ne devrait pas conduire à d'autre mesure qu'un diagnostic anténatal par échographie.

### Terbinafine

La terbinafine n'est pas tératogène chez l'animal. Aucune donnée clinique n'est disponible à l'exception de la naissance d'un nouveau-né sans anomalie dont la mère avait reçu de fortes doses (1 g/j) pendant toute la grossesse [18]. Les données du réseau des CRPV portent sur 26 grossesses exposées à la terbinafine par voie orale entre 4 et 12 SA, dont 16 naissances sans anomalie congénitale<sup>3</sup>.

### Antilépreux (tableau 15.2)

Le traitement de la lèpre repose généralement sur une polythérapie de 6 mois à 1 an associant clofazimine, dapsonne et rifampicine (voir chapitre 15.1 : infectiologie, antituberculeux). Il est admis que la grossesse favorise la révélation de la maladie, et peut exacerber une lèpre préexistante ou favoriser

une rechute [19]. L'OMS recommande l'initiation ou la poursuite d'un traitement pendant la grossesse, ce qui diminue aussi le risque de contamination du nouveau-né lors de l'accouchement.

### Clofazimine

Cet antibactérien sulfamidé n'est pas tératogène chez l'animal. Il traverse le placenta et son élimination est très lente (demi-vie de 25 à 70 jours). L'expérience chez la femme enceinte est limitée à une trentaine de cas isolés sans mention de malformation chez les nouveau-nés [17, 20]. En revanche, une pigmentation cutanée rouge du nouveau-né est possible, celle-ci disparaissant progressivement au cours des premiers mois de vie.

### Dapsone

La dapsonne agit de façon similaire aux sulfamides avec un effet de type antifolique. Elle n'est pas tératogène chez l'animal. Dans une revue regroupant plus de 900 grossesses exposées à la dapsonne, souvent en association à la pyriméthamine pour un paludisme, aucun signal évocateur d'un risque tératogène ou fœtal n'a été identifié [21]. Les publications citées sont cependant très imprécises sur les périodes d'exposition et ne permettent pas de dénombrer les patientes traitées au 1<sup>er</sup> trimestre. Trois cas isolés de méthémoglobinémie ou d'hémolyse fœtale ou néonatale réversibles sont mentionnés chez des nouveau-nés de mères traitées en fin de grossesse. Cette complication hématologique est un effet indésirable connu de ce médicament. En revanche, comme de nombreux autres sulfamidés, la dapsonne ne semble pas majorer le risque d'ictère nucléaire.

Au total, et en raison du bénéfice attendu, ces données rassurantes bien qu'incomplètes rendent possible le recours à la dapsonne chez la femme enceinte, en prévoyant une surveillance hématologique maternelle étroite (hémoglobine et méthémoglobine). Si le traitement est poursuivi jusqu'en fin de grossesse et si l'enfant présente une cyanose ou des signes d'hémolyse, une méthémoglobinémie et un déficit en G6PD sont à rechercher.

### Antipaludéens (tableau 15.2)

Comme pour la population générale, la prescription d'une chimioprophylaxie antipaludéenne

3 T. Vial, communication personnelle.

chez la femme enceinte dépend de la durée du séjour et des zones géographiques visitées (réparties en trois groupes selon la résistance du *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et au proguanil). Dans tous les cas, une protection efficace, en particulier nocturne, contre les moustiques s'impose. En raison de la gravité du paludisme en cours de grossesse, on doit décourager une femme enceinte ou souhaitant l'être de voyager en zone d'endémie palustre. Enfin, le diagnostic d'accès palustre doit être évoqué chez tout sujet fébrile au retour d'une zone d'endémie.

### Artéméther–luméfantrine

Avec l'artéméther, des pertes post-implantatoires et une tératogénicité (cardiovasculaire et squelettique) ont été observés chez l'animal. Un effet tératogène a également été retrouvé avec les autres dérivés de l'artémisinine. En clinique, les données sont encore peu nombreuses et un peu moins d'une centaine de grossesses exposées au 1<sup>er</sup> trimestre à l'artésunate ont été rapportées à ce jour, sans qu'il soit fait mention d'anomalies congénitales [22, 23]. Il n'existe pas de données cliniques avec l'artéméther ou la luméfantrine.

L'utilisation d'artéméther aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres chez environ 1000 femmes enceintes n'a pas mis en évidence d'effet fœtotoxique [24]. Enfin, les modifications pharmacocinétiques observés pour la luméfantrine en fin de grossesse pourraient diminuer son efficacité [25].

Au total, en raison de ses effets tératogènes chez l'animal, l'association artéméther–luméfantrine ne doit pas être utilisée pendant le 1<sup>er</sup> trimestre, sauf si d'autres antipaludéens plus sûrs ne sont pas efficaces ou disponibles. Aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres, elle ne devrait être utilisée que si le bénéfice maternel est certain.

### Chloroquine

Bien qu'une accumulation oculaire et auditive ait été observée chez l'animal exposé *in utero* à la quinine ou à la chloroquine à forte dose, seuls deux cas très anciens de toxicité rétinienne ont été rapportés chez les deux enfants d'une mère traitée pendant toute la grossesse par une forte dose de chloroquine [26]. Ceci n'a jamais été confirmé et les données cliniques disponibles à ce jour sont

très nombreuses et rassurantes quant à l'absence d'effet tératogène ou fœtotoxique de la chloroquine en prophylaxie, quel que soit le terme de la grossesse [24, 27]. Une publication indique que la clairance de la chloroquine serait augmentée au cours du 3<sup>e</sup> trimestre, ce qui pourrait nécessiter une augmentation de la posologie [28].

Au total, la chloroquine peut être prescrite pendant la grossesse.

### Doxycycline

Voir chapitre 15.1 : infectiologie, antibiotiques, tétracyclines.

### Halofantrine

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, mais il n'y a pas de données cliniques. Sa toxicité cardiaque (troubles du rythme) conduit à la réserver aux situations où il n'existe pas d'alternative thérapeutique [24].

### Méfloquine

La méfloquine est tératogène dans une seule espèce animale (squelette et muscles) pour des posologies élevées. Les données cliniques d'exposition à la méfloquine au 1<sup>er</sup> trimestre en prophylaxie sont nombreuses et, à ce jour, ne permettent pas de confirmer les doutes émis quant à un éventuel effet tératogène, même si l'absence d'études de méthodologie rigoureuses ne permet pas de l'éliminer formellement et que les données sont peu nombreuses en cas de traitement curatif [24, 29, 30]. Le suivi de femmes enceintes traitées par méfloquine au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre n'a pas non plus mis en évidence d'effet délétère pour le fœtus [31, 32].

En prophylaxie, la méfloquine peut être utilisée quel que soit le terme. En curatif, son utilisation est réservée aux patientes ayant une contre-indication à la quinine ou en cas de résistance du plasmodium à la quinine.

### Proguanil, chloroquine–proguanil, atovaquone–proguanil

Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène avec le proguanil et l'atovaquone. Les données cliniques sont très nombreuses et

rassurantes pour le proguanil, quel que soit le trimestre de la grossesse, et l'association proguanil-chloroquine est largement utilisée depuis de nombreuses années sans qu'il ait été mis en évidence de relation causale entre son utilisation et la survenue d'un effet tératogène ou d'autres effets délétères [17, 24]. Des données limitées à une centaine de grossesses exposées au cours des deux premiers mois n'indiquent pas d'effet tératogène de l'atovaquone [33], et le suivi de grossesses exposées après le 1<sup>er</sup> trimestre à l'association proguanil-atovaquone n'a pas mis en évidence d'effet délétère pour le fœtus [34, 35].

En conséquence, le proguanil et l'association chloroquine-proguanil peuvent être utilisés pendant toute la grossesse. Les données étant moins nombreuses, l'utilisation de l'association proguanil-atovaquone est à envisager en seconde intention.

## Quinine

La quinine à très forte posologie a été utilisée comme abortif, mais les nombreuses données cliniques disponibles à ce jour n'indiquent pas d'augmentation du risque d'avortement à dose thérapeutique [17, 24]. Ces mêmes données ne confirment pas la toxicité observée chez l'animal et le risque malformatif ne paraît pas augmenté lors d'un traitement au 1<sup>er</sup> trimestre [24]. En fin de grossesse, le risque d'hypoglycémie décrit avec la quinine justifie une surveillance de la glycémie.

La quinine, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrite pendant la grossesse.

## Sulfadoxine-pyriméthamine

Chez l'animal un effet tératogène est suspecté pour certains sulfamides (voir chapitre 15.1 : infectiologie, antibiotiques, sulfamides antibactériens). Avec l'association sulfadoxine-pyriméthamine, le suivi d'environ 300 patientes traitées au 1<sup>er</sup> trimestre ne montre pas de conséquences pour le nouveau-né [24]. Les données disponibles avec la pyriméthamine utilisée pendant la deuxième partie de grossesse dans le traitement de la toxoplasmose sont rassurantes (voir chapitre 15.2, infectiologie, antiparasitaires, toxoplasmose). En fin de grossesse, comme avec tous les sulfamides, il existe un risque théorique d'ictère nucléaire et d'hémolyse en cas de déficit en G6PD.

En raison de l'insuffisance de données, l'utilisation de l'association sulfadoxine-pyriméthamine est déconseillée pendant la grossesse.

En chimioprophylaxie, pour un voyage en zones endémiques du groupe 1, la chloroquine est le médicament de première intention; en zones endémiques du groupe 2, la chloroquine associée au proguanil est recommandée. Les voyages en zones endémiques du groupe 3 sont déconseillés pour la femme enceinte, mais en cas de nécessité, la méfloquine et l'association atovaquone-proguanil sont envisageables, la doxycycline étant contre-indiquée à partir du 2<sup>e</sup> trimestre.

Dans le traitement du paludisme, la quinine peut être prescrite en première intention, et éventuellement l'association proguanil-atovaquone. La méfloquine est réservée aux cas de résistance à la quinine. L'association artéméther-luméfántrine est déconseillée au 1<sup>er</sup> trimestre et réservée à l'absence d'alternative en deuxième partie de grossesse.

## Antiparasitaires systémiques

(tableau 15.2)

Les antiparasitaires systémiques sont utilisés dans le traitement des helminthiases (oxyures, ascaris, ankylostomes, anguillules, douves, filaires et tœnias) et des protozooses (amibiases, gales, leishmanioses, pneumocystoses, toxoplasmoses, trypanosomes, microsporidioses).

### Anti-amibiens

#### Anti-amibiens de contact : tiliquinol-tilbroquinol

En l'absence d'études chez l'animal et de données humaines avec cette spécialité, son utilisation est déconseillée pendant la grossesse.

#### Anti-amibiens tissulaires (antifongiques nitro-5-imidazolés)

##### Métronidazole

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène avec le métronidazole, mais un doute a été émis sur le risque d'effet mutagène. De

plus, son utilisation pendant la grossesse a été longtemps discutée en raison d'études anciennes ayant suggéré une augmentation du risque d'anomalie congénitale. Cependant, les données d'exposition sont maintenant très nombreuses et rassurantes. Ainsi, il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque de cancer chez des enfants de moins de 5 ans exposés *in utero* [36] et une méta-analyse portant sur plus de 2500 grossesses exposées au 1<sup>er</sup> trimestre a conclu à l'absence d'effet tératogène du métronidazole [37]. En conséquence, le métronidazole peut être prescrit pendant la grossesse, si besoin.

#### **Ornidazole, secnidazole, tinidazole**

Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène avec ces nitro-imidazolés, mais les données cliniques sont inexistantes. Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas les utiliser pendant la grossesse.

### **Anti-helminthiques**

#### **Anguillules : ivermectine**

L'ivermectine est tératogène chez l'animal à forte dose. Son utilisation en cure unique dans les programmes de contrôle des filarioses chez des femmes qui ignoraient être enceintes n'a pas révélé d'effets délétères à type d'anomalie congénitale ou d'avortements spontanés attribuables à l'administration d'ivermectine au 1<sup>er</sup> trimestre [38, 39], mais le nombre de cas exposés est insuffisant pour exclure tout risque. De même, aucune conséquence fœtale n'a été relevée après exposition à l'ivermectine au cours du 2<sup>e</sup> trimestre [40]. En raison de données encore insuffisantes, l'ivermectine ne doit être utilisée que si nécessaire au 1<sup>er</sup> trimestre.

#### **Douves : praziquantel, triclabendazole**

Les études animales sont négatives avec le praziquantel. Des études rétrospectives totalisant moins d'une centaine de femmes exposées au praziquantel au 1<sup>er</sup> trimestre n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène [41, 42]. En revanche, il n'existe pas de données cliniques concernant les risques d'une exposition au triclabendazole, médicament

par ailleurs non tératogène chez l'animal mais faisant partie de la famille des benzimidazoles dont certains représentants sont tératogènes à fortes doses chez certaines espèces animales (voir ci-dessous).

Les données étant encore insuffisantes, il est préférable de ne pas utiliser le praziquantel au 1<sup>er</sup> trimestre et le triclabendazole ne doit être utilisé qu'en cas d'absolue nécessité, et de préférence après le 1<sup>er</sup> trimestre.

#### **Filaires : diéthylcarbamazine, ivermectine**

Ivermectine, voir ci-dessus.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la diéthylcarbamazine, mais une augmentation des contractions utérines [43]. Il n'existe à ce jour aucune donnée sur un éventuel effet malformatif ou fœto-toxique lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Par précaution, il est donc préférable de ne pas utiliser la diéthylcarbamazine pendant la grossesse.

### **Oxyures, ascaris, ankylostomes**

#### **Dérivés benzimidazolés : albendazole, flubendazole**

À fortes doses, plusieurs dérivés benzimidazolés, comme l'albendazole et le flubendazole sont tératogènes dans certaines espèces animales (crâne, face et squelette). Cependant, il n'a pas été mis en évidence de malformations dans deux petites séries de femmes exposées à l'albendazole ou au flubendazole en début de grossesse [44, 45], et les données d'exposition aux benzimidazolés au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres sont rassurantes [46].

En raison des données animales et d'une expérience clinique insuffisante, l'albendazole est déconseillée pendant la grossesse. En cas de grossesse, les données semblent rassurantes mais doivent conduire, par prudence, à proposer une échographie morphologique orientée. Pour le flubendazole, il est préférable de l'éviter par prudence, mais en cas d'exposition accidentelle en début de grossesse, il faut être rassurant en raison de sa très faible absorption digestive.