

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

Which anti-infectives remain contraindicated in pregnant women?

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



La question du choix de l'antibiotique chez la femme enceinte qui présente une infection est fréquemment posée, avec la difficulté de devoir traiter efficacement la mère sans nuire au bébé. Ainsi, une étude française menée en 2019 relève que 36 % des femmes enceintes ont eu une prescription d'antibiotique pendant leur grossesse [1]. Outre l'impact sur la santé de la mère, qui serait plus sensible à certaines bactéries du fait de son état physiologique de femme enceinte, la plupart des infections, qu'elles soient bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires, ont également un impact sur l'issue de la grossesse (risque d'avortement, mort fœtale, retard de croissance, prématurité, etc.) et, par la transmission materno-fœtale, sur l'enfant à naître (in utero ou en période néonatale) [2]. Ainsi, l'existence d'une grossesse en cours constitue habituellement un argument supplémentaire pour traiter l'infection.

Les risques potentiels des anti-infectieux pour l'enfant à naître sont globalement identiques à ceux des autres médicaments (malformation, fœtotoxicité, manifestations néonatales, etc.). Cependant, en raison de l'impact éventuel sur le microbiote fœtal, certaines études ont soulevé le risque potentiel de répercussion à long terme, telle que l'obésité, l'asthme ou l'atopie [3]. Tous ces éléments rendent compte de la complexité de la prescription des anti-infectieux pendant la grossesse, complexité à laquelle il faudra également ajouter la prise en considération des recommandations de prise en charge des infections et de l'antibiothérapie (sensibilité des souches, résistances, etc.) émanant des sociétés savantes et des autorités de santé [4].

Ainsi, si de nombreux anti-infectieux peuvent être prescrits sans problème pendant la grossesse, certains sont à éviter en l'absence de données, d'autres sont d'indication formelle face aux risques

maternels potentiels et enfin quelques-uns sont contre-indiqués. Cette mise au point se propose de reprendre les principaux éléments à connaître pour un bon usage des anti-infectieux pendant la grossesse et de classer les principaux anti-infectieux en fonction du niveau de risque [5-7].

Risques des médicaments pendant la grossesse

Conséquences possibles d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse

La femme enceinte et son futur bébé sont solidaires sur les plans physiologique et métabolique. À l'exception des médicaments de poids moléculaire élevé (insuline, héparine, etc.) et de certains médicaments pour lesquels des transporteurs d'efflux placentaires limitent leur passage dans la circulation fœtale, la plupart des médicaments pris par la mère passent dans la circulation fœtale. Les risques pour le fœtus vont dépendre de la période d'exposition et du médicament.

◆ Risques inhérents à la période d'exposition (encadré 1)

Schématiquement, on distingue 4 périodes de la grossesse au cours desquelles l'exposition à un médicament a des conséquences très différentes :

► de la conception au 12^e jour de grossesse (4 SA) : période péri-implantatoire. Les échanges plasmatiques entre l'embryon et sa mère sont relativement pauvres et les conséquences de l'exposition à un médicament sont mineures, surtout marquées par un risque majoré de fausse couche spontanée.

* Service de pharmacologie médicale, centre régional de pharmacovigilance Nord-Pas-de-Calais, CHU de Lille.

** Service de pharmacovigilance, centre régional de pharmacovigilance Centre-Val de Loire, CHRU de Tours.

Résumé

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

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

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

Mots-clés

Médicaments anti-infectieux

Grossesse

Risque materno-fœtal

De la conception jusqu'à 12 SA

Risque embryotoxique (mort embryonnaire et fausse couche) et risque malformatif (prendre en compte la demi-vie d'élimination)

→ dépistage échographique habituellement possible

De 13 jusqu'à 40 SA

Risque fœtotoxique avec anomalies du développement de certains organes ou toxicité en lien avec les effets indésirables (auditifs, visuels, rénaux, etc.) ou le mécanisme d'action (immunodépression, bradycardie, etc.) du médicament

→ surveillance in utero avec recherche de signes indirects à l'échographie (oligoamnios, fonction rénale, etc.), et dépistage ou surveillance clinique après la naissance (ototoxicité, fonction rénale, etc.)

En fin de grossesse

Risque néonatal (observé à l'accouchement et en postnatal) : pathologies induites par le médicament (hémolyse, hypoglycémie, etc.)

→ surveillance néonatale adaptée en fonction du mécanisme d'action du médicament (toxicité) et de sa demi-vie d'élimination

Quelle que soit la période

Risque d'anomalie du développement à distance de la naissance (troubles du neurodéveloppement, obésité, asthme, etc.) ; risque démontré pour l'acide valproïque, hypothétique pour les anti-infectieux

Encadré 1. Risques des médicaments chez la femme enceinte en fonction de la période de prise.

Attention, pour les médicaments à demi-vie longue, la période d'exposition au médicament peut être beaucoup plus longue que la période de prise du médicament. Ainsi, une grossesse débutante peut être exposée, alors que le médicament a été stoppé avant la conception. Cela justifie pour certains médicaments une méthode de contraception efficace à poursuivre pendant les 6 mois qui suivent l'arrêt (ex. : albendazole) ;

➤ du 13^e au 56^e jour de grossesse (5 à 11 SA) : période de l'organogenèse. Chaque organe se forme selon un calendrier précis. Cette période est à risque maximal de perte embryonnaire (risque embryotoxique) et d'atteinte morphologique (malformations, risque tératogène) ;

➤ du 57^e jour de grossesse à l'accouchement (12 à 39 SA) : période de morphogenèse. Les organes en place vont se développer et devenir peu à peu fonctionnels. Les conséquences de l'exposition à certains médicaments sont très variables : défaut de maturation d'un organe, anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives (insuffisance rénale, notamment). Si certaines de ces anomalies sont évidentes à la naissance, d'autres ne sont détectées que très tardivement ;

➤ les jours précédant l'accouchement : période prénatale. En cas de traitement à proximité de l'accouchement, le nouveau-né peut rester exposé au médicament pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines après la naissance, en raison des capacités d'élimination encore limitées et d'une accumulation de certains médicaments dans la circulation fœtale. Les manifestations néonatales dépendent de la quantité de médicament présente chez le fœtus juste avant l'accouchement et sont le plus souvent liées à son action pharmacologique et à ses effets indésirables.

◆ Risques inhérents au médicament (encadré 2, p. 22)

Les risques liés au médicament prennent en compte les données expérimentales (tératogenèse animale) dont l'intérêt est majeur lorsque l'on ne dispose pas encore de données cliniques. Ainsi, l'absence d'effet tératogène chez l'animal est habituellement rassurante et constitue une bonne présomption d'innocuité pour l'espèce humaine, alors que l'identification d'un effet tératogène chez l'animal, même s'il n'est pas toujours prédictif des risques chez l'Homme, incite à la plus grande prudence, ce d'autant qu'il est commun à plusieurs espèces et observé à des niveaux d'exposition proches de ceux obtenus en thérapeutique humaine. Les données humaines, absentes au moment de la commercialisation, s'enrichissent avec l'exposition plus ou moins volontaire de femmes enceintes au nouveau médicament. Ainsi, le nombre de grossesses exposées augmente parallèlement au recul de commercialisation. Les cas isolés de malformation chez un nouveau-né exposé in utero ont valeur d'alerte. Les études de pharmacoépidémiologie et les méta-analyses permettent de confirmer ou d'infirmer ces alertes et, le cas échéant, de définir un éventuel phénotype malformatif spécifique, une période à risque, et un niveau de risque si celui-ci peut être quantifié.

Summary

Prescription of anti-infective drugs for pregnant women presenting with an infection is a common situation, with the difficulty of treating the mother with efficiency and without harming the baby.

Prescribing anti-infective drugs to pregnant women remains a complex issue, given the known or potential risks to the child, the lack of data on certain drugs during pregnancy, the severity of the maternal infection, the recommendations of scientific societies and health authorities on the specific management of certain infections, and the need to pay particular attention to certain anti-infective drugs...

This update summarizes the main points you need to know to ensure proper use of anti-infective drugs during pregnancy.

Keywords

Anti-infective drugs

Pregnancy

Maternofetal risk

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

- Bien poser l'indication de l'anti-infectieux au regard de la gravité de l'infection (éviter l'*overuse*)
- Tenir compte de la gravité de la pathologie et du terme (risque malformatif à T1 et risque fœtotoxique à T2/T3) et si la décision de traiter est prise, le médicament doit être donné aux posologie et durée efficaces habituelles
- Choisir l'anti-infectieux le mieux évalué pendant la grossesse et présentant le meilleur rapport bénéfice/risque pour le couple mère/enfant, ou à défaut celui pour lequel le recul est important, largement prescrit chez la femme en âge de procréer et sans signal identifié chez la femme enceinte, c'est-à-dire en priorité les médicaments d'utilisation "possible" ou "envisageable" pendant la grossesse et éviter les médicaments récents, sauf en l'absence d'alternative
- En l'absence d'alternative si l'utilisation d'un médicament récent est indispensable, ne pas hésiter à demander l'avis d'un centre spécialisé (encadré 3)
- En cas de prescription en fin de grossesse, anticiper le risque néonatal éventuel et prendre en compte le désir ou non d'allaitement
- Dans le cas d'une femme en âge de procréer, raisonner en termes de "femme susceptible d'être enceinte"
- Et, bien sûr, respecter les recommandations de bonne pratique en infectiologie pour éviter les résistances [8]

Encadré 2. Principes de bonne prescription des anti-infectieux chez la femme enceinte [8].

Schématiquement, on distingue 3 groupes de médicaments :

➤ médicaments dont la tératogénicité ou la fœtotoxicité est certaine : les médicaments tératogènes sont ceux pour lesquels l'incidence des malformations est supérieure à l'incidence spontanée des malformations (2 à 3 % pour les malformations majeures) et touche un ou des organes cibles précis. Les tératogènes puissants (rétinoïdes, méthotrexate, mycophénolate, etc.), avec lesquels l'incidence des malformations est très élevée (10 à 20 %) sont formellement contre-indiqués chez la femme enceinte ou en âge de procréer en l'absence de contraception efficace, et leur prescription se fait dans des conditions très strictes (contraception, accord de soins, tests de grossesse réguliers, etc.). Pour les tératogènes moins puissants (incidence < 6 à 10 %) (lithium, antivitamines K, etc.), la décision de les prescrire ou de les poursuivre dépend du bénéfice thérapeutique maternel attendu, des risques des traitements alternatifs, des connaissances actualisées et des possibilités de diagnostic anténatal. Les médicaments fœtotoxiques, à l'origine d'anomalies fonctionnelles graves potentiellement irréversibles, sont contre-indiqués à partir du 2^e trimestre (anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, etc.);

➤ médicaments non tératogènes et non fœtotoxiques : médicaments pour lesquels il est hautement probable, au vu des données disponibles, c'est-à-dire des études épidémiologiques de grande taille et du recul d'utilisation, qu'ils ne font courir aucun risque malformatif (aciclovir, amoxicilline, paracétamol...), ou fœtotoxique;

➤ "autres" médicaments : pour la plupart des médicaments, les informations sont insuffisantes et ne permettent ni d'évaluer leur éventuel potentiel tératogène ni de prédire un risque. Le plus souvent, ils n'ont pas d'effet tératogène chez l'animal, mais on manque d'études et de recul sur leur utilisation dans l'espèce humaine. On les répartit en 2 classes "à éviter par prudence en l'absence d'élément inquiétant", car les données sont insuffisantes pour être totalement rassurantes, et "déconseillés", lorsqu'il existe une suspicion d'effet nocif en clinique, ou un effet tératogène chez l'animal.

Il est à noter que les modifications physiologiques liées à la grossesse, en particulier au 3^e trimestre, peuvent impacter la pharmacocinétique de certains médicaments, dont certains antibiotiques, et se traduire par une modification de la concentration plasmatique conduisant le plus souvent à une diminution d'efficacité (ex. : augmentation significative de la clairance pour la pipéracilline, justifiant de mesurer les concentrations plus fréquemment pendant le traitement) [9, 10].

Quelques règles de prescription chez la femme enceinte ou en âge de procréer (encadré 4)

Chez la femme en âge de procréer, la période la plus à risque pour le fœtus (risque malformatif) correspond à une période où la femme et le médecin peuvent encore ignorer la grossesse. Il faut donc garder à l'esprit, avant toute prescription à une femme en âge de procréer (de 15 à 45 ans), qu'elle est peut-être déjà (ou sera) enceinte pendant le traitement. Il est donc indispensable de raisonner en termes de "femme susceptible d'être enceinte". Cela devrait conduire, dans l'éventualité où une grossesse débuterait pendant le traitement, à ne jamais (ou presque) prescrire à une femme en âge de procréer de médicament "contre-indiqué" ou "déconseillé" pendant la grossesse si celui-ci n'est pas indispensable en raison de la pathologie ou de l'absence d'alternative, et ce, même si la femme a une contraception et n'a pas de projet de grossesse exprimé (environ 20 à 30 % des grossesses ne sont pas planifiées).

Chez la femme enceinte, très peu de médicaments sont, de façon certaine, sans danger et très peu justifient de discuter une interruption de grossesse. Mais nombreux sont ceux qui sont source d'angoisse en cas d'exposition fœtale en raison de l'absence de données cliniques ou d'un effet délétère chez l'animal. Pour la plupart des médicaments, les informations sur les risques pendant la grossesse sont limitées, il faut donc choisir, au sein d'une classe, celui pour lequel les données sont les plus nombreuses. C'est pourquoi, avant de prescrire, il est nécessaire de se poser d'abord la question de la pertinence du médicament dans la pathologie, puis du choix du meilleur médicament dans une classe donnée. En fin de grossesse, le risque de manifestations néonatales doit être évalué avant l'accouchement afin de prévoir la surveillance néonatale nécessaire. Enfin, la possibilité d'allaitement peut orienter le choix d'un médicament dans une classe afin de ne pas faire contre-indiquer l'allaitement ou d'être obligé de changer "en urgence" de médicament après la naissance si la femme souhaite allaiter. Ainsi, au moment de prescrire, une fois posé le diagnostic et défini le spectre anti-infectieux requis, le stade de la grossesse (avant 12 SA = risque malformatif/après 12 SA = risque fœtotoxique) permet d'orienter le choix du médicament. Par ailleurs, la demi-vie d'élimination du médicament doit être prise en compte pour évaluer le temps d'exposition au médicament (5 demi-vies pour une élimination pratiquement complète), ce qui peut être important en début ou en fin de grossesse (risque malformatif ou risque néonatal).

Informations disponibles pour la prescription chez la femme enceinte

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) (en ligne et actualisé sur <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) (rubrique "4.6. Fertilité, grossesse et allaitement") est l'outil de référence. Il est opposable car validé par les autorités de santé et son non-respect peut engager la responsabilité du prescripteur, si ce dernier ne peut pas prouver que sa prescription a pris en compte d'autres données scientifiques, plus pertinentes ou plus actualisées. En fonction des risques et des alternatives, l'utilisation du médicament pendant la grossesse est classée en : "contre-indiquée", "déconseillée", "à éviter par prudence", "envisageable" ou "possible" (**encadré 4**). Mais ces informations ne sont souvent pas assez informatives en termes d'évaluation du risque.

De plus, elles sont quelquefois inhomogènes pour un même principe actif selon que la rubrique a été validée par les autorités européennes ou françaises, ce qui est source de confusion pour le prescripteur. Lorsque des informations complémentaires sont souhaitées, notamment pour les médicaments récents, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) peuvent vous apporter des informations complémentaires sur les risques, aider au meilleur choix d'un anti-infectieux chez la femme enceinte ou en âge de procréer et évaluer les risques pour le futur nouveau-né en cas d'exposition lors d'une grossesse méconnue. Ils fournissent une réponse personnalisée, confirmée par écrit (**encadré 3**).

- Base publique du médicament : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) : par téléphone, en particulier pour les questions complexes nécessitant une évaluation précise et une réponse personnalisée ; <https://www.rfcrpv.fr/votre-crpv/>
- Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) : <https://www.le-crat.fr/>

Encadré 3. Où trouver des informations fiables sur médicaments et grossesse/allaitement ?

L'utilisation du médicament est :

- "contre-indiquée" durant tout ou partie de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace = médicament dont le risque tératogène ou fœtotoxique est prouvé chez l'Homme ou avec des données animales en faveur d'un risque important, et pour lequel soit il existe une alternative thérapeutique, soit la pathologie maternelle ne nécessite pas de traitement au cours de la grossesse
- "déconseillée" durant tout ou partie de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace = médicament pour lequel il existe une suspicion d'effet malformatif ou fœtotoxique ; la prescription est possible si le bénéfice thérapeutique est suffisamment important compte tenu des incertitudes
- "à éviter par prudence" durant tout ou partie de la grossesse = médicament pour lequel les données disponibles, notamment animales, sont rassurantes mais les données en clinique, absentes ou encore insuffisantes
- "envisageable" durant tout ou partie de la grossesse = médicament pour lequel les données disponibles sont globalement rassurantes, mais doivent être enrichies
- "possible" durant tout ou partie de la grossesse = médicament pour lequel les données disponibles sont rassurantes et permettent d'éliminer une augmentation du risque malformatif

Encadré 4. Niveau de risque des médicaments dans les résumés des caractéristiques du produit (AMM).

Tableau. Principaux anti-infectieux (hors VIH et hépatites virales) classés selon le niveau de risque de leur utilisation pendant la grossesse.

Anti-infectieux	Utilisation possible (données nombreuses et rassurantes, bénéfice thérapeutique important)	À éviter par prudence (absence d'éléments inquiétants mais peu de données)	Déconseillé (suspicion d'effets nocifs pendant la grossesse ou pas de données)	Contre-indiqué	Commentaires
Antibiotiques					
Aminosides		Néomycine (voie locale)	T1-T2-T3 Amikacine Gentamicine Tobramycine	T1-T2-T3 Streptomycine Kanamycine	L'utilisation des aminosides par voie parentérale doit être la plus courte possible, réservée aux pathologies infectieuses sévères en l'absence d'alternative. La concentration plasmatique maternelle doit être étroitement suivie afin d'adapter la posologie. Une évaluation de la fonction auditive (otoémission) et rénale du nouveau-né est à considérer.
Antituberculeux	T1-T2-T3 1^{re} intention : Isoniazide Rifampicine Éthambutol 2^e intention : Rifabutine		T1-T2-T3 Pyrazinamide ^{a,c}		Pyrazinamide : effet génotoxique et données limitées chez la femme enceinte. Contre-indiqué en monothérapie pendant la grossesse mais utilisable en association à d'autres antituberculeux si nécessaire. Isoniazide : nécessité d'une supplémentation maternelle en vitamine B6 et d'une surveillance mensuelle du bilan hépatique. Rifampicine : nécessité d'une supplémentation par vitamine K1 p.o. à la mère dans les 15 jours précédant l'accouchement et par voie injectable au nouveau-né (diminution des facteurs vitamine-K dépendants avec un risque de troubles hémorragiques chez le nouveau-né).
Pénicillines	T1-T2-T3 1^{re} intention : Amoxicilline Ampicilline Pénicilline G Pénicilline V 2^e intention : Amoxicilline/acide clavulanique Ampicilline/sulbactam Cloxacilline Pipéracilline Pipéracilline/tazobactam Pivmecillinam Ticarclilline Ticarclilline/acide clavulanique				Amoxicilline/acide clavulanique : en fin de grossesse, risque à confirmer d'entérocolite nécrisante chez le nouveau-né [14].
Céphalosporines 1^{re} génération	T1-T2-T3 1^{re} intention : Céfadroxil Céfalexine 2^e intention : Céfaclor Céfazoline				
Céphalosporines 2^e génération	T1-T2-T3 1^{re} intention : Céfuroxime 2^e intention : Céfamandole Céfoxitine				

Céphalosporines 3^e génération	T1-T2-T3	<p>1^{re} intention : Ceftriaxone</p> <p>2^e intention : Céfixime Céfoxime Ceftazidime Cefpodoxime Céfotiam</p>	
Céphalosporines 4^e génération	T1-T2-T3	<p>2^e intention : Céfépime</p>	
Céphalosporines 5^e génération	T1-T2-T3		<p>Ceftaroline Ceftobiprole Ceftolozane</p> <p>L'utilisation d'une autre céphalosporine avec plus de recul pendant la grossesse est à préférer. L'utilisation est envisageable si la pathologie maternelle le justifie quel que soit le terme.</p>
Autres bêta-lactamines	T1-T2-T3	<p>2^e intention : Aztréonam Ertapénem Imipénem/cilastatine Méropénem</p>	
Glycopeptides	T1-T2-T3	<p>2^e intention si pas d'alternative : Vancomycine Téicoplanine</p>	<p>Utilisation possible si la pathologie maternelle le justifie. Risque potentiel d'ototoxicité et de néphrotoxicité : en cas d'utilisation prolongée, évaluation de la fonction auditive (otoémissions) et rénale du nouveau-né.</p> <p>Vancomycine : ne pas administrer à un débit trop rapide (risque d'histaminolibération avec hypotension). Voie orale possible sans réserve pour la prise en charge d'une colite à <i>Clostridium difficile</i> (décontamination intestinale).</p>
Macrolides	T1-T2-T3		T1-T2-T3
		<p>1^{re} intention : Azithromycine Érythromycine Spiramycine</p>	<p>Clarithromycine Roxithromycine Télithromycine</p> <p>Les résultats des études observationnelles sont contradictoires, certaines retrouvant une légère augmentation du risque malformatif cardiovasculaire à la suite d'une exposition aux macrolides (notamment à la clarithromycine) en début de grossesse [12].</p>
Nitro-5 imidazolés	T1-T2-T3	<p>1^{re} intention : Métronidazole</p>	T1-T2-T3
			<p>Ornidazole Secnidazole Tinidazole</p>

Anti-infectieux	Utilisation possible (données nombreuses et rassurantes, bénéfice thérapeutique important)	À éviter par prudence (absence d'éléments inquiétants mais peu de données)	Déconseillé (suspicion d'effets nocifs pendant la grossesse ou pas de données)	Contre-indiqué	Commentaires
Antibiotiques					
Oxazolidinones			T1-T2-T3		Les données animales suggérant un risque potentiel (effet sur le développement) et en l'absence de donnée clinique, les oxazolidinones ne doivent pas être utilisées pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité si le bénéfice maternel attendu est supérieur aux risques potentiels pour le fœtus [15].
Quinolones			T1-T2-T3	Linézolide Tédizolide	
Sulfamides				Ciprofloxacine Norfloxacine Ofloxacine	(Lévofloxacine) ^b (Moxifloxacine) ^b Les dernières recommandations, les données cliniques insuffisantes et les risques non formellement exclus pour le cartilage fœtal conduisent à réserver les fluoroquinolones aux situations où il n'existe pas d'autre alternative (dans ce cas, préférer ciprofloxacine et norfloxacine qui ont le plus grand recul d'utilisation) [16].
	2^e intention : Sulfadiazine (T1-T2-T3) Cotrimoxazole (T2)	Cotrimoxazole (T3)	Cotrimoxazole (T1)		Cotrimoxazole : risque d'avortement spontané et de malformations congénitales (anomalies de fermeture du tube neural et fentes orales) [17]. Si utilisation indispensable à T1 ou chez une femme envisageant une grossesse, supplémenter en acide folique (5 mg/j) pendant la durée du traitement (même si effet préventif non démontré sur les malformations). À T2, l'utilisation peut être envisagée si besoin. À T3, à éviter autant que possible car risque d'ictère nucléaire chez le nouveau-né. Si déficit congénital en G6PD, hémolyse néonatale possible.
Tétracyclines	T1			T2-T3	
	Doxycycline Lymécycline Minocycline			Doxycycline Lymécycline Minocycline	À partir de T2, risque de dyschromie dentaire.
Autres antibiotiques	T1-T2-T3	T1-T2-T3	T1-T2-T3	Accouchement	
	Fosfomycine (p.o.) 2^e intention : Pristinamycine Acide fusidique	Daptomycine Fosfomycine i.v. Nitrofurantoïne	Colistine Thiamphénicol	Nitrofurantoïne	Daptomycine, fosfomycine i.v. : ne doit être prescrite que si la pathologie maternelle le justifie et que le bénéfice attendu prévaut sur les risques éventuels. Nitrofurantoïne : uniquement en l'absence d'alternative en raison du risque d'effets indésirables immunoallergiques maternels ; en fin de grossesse, risque d'anémie hémolytique néonatale.
	T2-T3	T1			
	2^e intention : Clindamycine	Clindamycine			

Antifongiques, antiparasitaires			
Antifongiques systémiques	T1-T2-T3	T1-T2-T3	T1-T2-T3
<p>2^e intention : Amphotéricine B</p> <p>Fluconazole : si dose ≤ 150 mg et traitement ponctuel</p>	<p>Anidulafungine</p> <p>Terbinafine</p>	<p>Fluconazole : si traitement prolongé ou dose cumulée > 150 mg</p> <p>Posaconazole^a</p> <p>Voriconazole^a</p> <p>Caspofungine</p> <p>Griséofulvine</p> <p>Flucytosine^a</p> <p>Micafungine</p>	<p>(itraconazole)^{a,b}</p> <p>Fluconazole : risque accru d'avortement spontané et effet tératogène (malformations neurologiques et osseuses) en cas de traitement maternel à forte dose [18]. Tout traitement prolongé ou à forte dose doit être réservé aux situations mettant potentiellement en jeu le pronostic vital.</p> <p>Itraconazole : données cliniques limitées mais malformations congénitales rapportées. Contre-indiqué sauf pour des pathologies mettant en jeu le pronostic vital.</p> <p>Posaconazole, voriconazole : analogie avec le fluconazole, mécanisme tératogène commun au fluconazole, ne doivent être utilisés que si le bénéfice maternel est clairement supérieur au risque potentiel encouru pour le fœtus.</p> <p>Caspofungine : embryotoxicité et troubles de l'ossification chez l'animal.</p> <p>Micafungine : possible effet tératogène chez l'animal.</p>
Anthelminthiques	T1-T2-T3	T1-T2-T3	T1-T2-T3
<p>Praziquantel</p> <p>2^e intention : Ivermectine</p>	<p>Flubendazole (T1-T2-T3)</p> <p>Pyrantel (T1-T2-T3)</p> <p>Diéthylcarbomazine (T1-T2-T3)</p> <p>Triclabendazole (T2-T3)</p>	<p>Triclabendazole (T1)</p>	<p>Albendazole T1^a</p> <p>(Albendazole T2-T3)^b</p> <p>Albendazole : effets embryotoxiques et tératogènes chez l'animal.</p> <p>Ivermectine : les données cliniques à ce jour sont rassurantes mais limitées. Des études complémentaires sont nécessaires pour écarter totalement un risque malformatif [17].</p> <p>Praziquantel : autorisé si cela est cliniquement justifié.</p>
Antiviraux			
Grippe	T2-T3	T1	
<p>2^e intention : Oseltamivir</p> <p>Amantadine</p> <p>Zanamivir</p>	<p>Oseltamivir</p> <p>Amantadine</p> <p>Zanamivir</p>		
Virus du groupe Herpès	T1-T2-T3	T1-T2-T3	T1-T2-T3
<p>1^{re} intention : Aciclovir</p> <p>Valaciclovir</p>			<p>Cidofovir^a</p> <p>Famciclovir</p> <p>Foscarnet^a</p> <p>Ganciclovir^a</p> <p>Valganciclovir^a</p>
SARS-CoV-2		T1-T2-T3	
		Nirmatrelvir/ritonavir	<p>Nirmatrelvir : ne doit être prescrite que si l'état clinique maternel le justifie [19].</p>

^a Contraception obligatoire. ^b Contre-indiqué dans le RCP mais éventuellement utilisable si aucune autre alternative et bénéfice maternel important. ^c Contre-indiqué en monothérapie. Peut être utilisé en association à d'autres antituberculeux si nécessaire.

Anti-infectieux et grossesse

À l'aide des données des RCP, d'un ouvrage de référence [5], de 2 articles de synthèse [6, 7] et d'une revue de la littérature actualisée et ciblée pour certains médicaments [11-19], nous avons classé les principaux anti-infectieux (hors VIH et hépatites virales) en 4 groupes en fonction du niveau de risque : ceux d'utilisation possible sans restriction ou d'utilisation possible en 2^e intention ; ceux à éviter par prudence en l'absence de données suffisantes permettant d'éliminer tout risque malformatif ou fœtotoxique ; ceux déconseillés en raison de la suspicion d'un effet nocif et ceux qui sont contre-indiqués. Pour certains d'entre eux, une précision concernant le terme de la grossesse a été ajoutée en raison d'un risque spécifique se traduisant par une recommandation différente en fonction du terme. Les anti-infectieux pour lesquels une contraception est obligatoire ont été signalés. De même ont été mentionnés les anti-infectieux réglementairement contre-indiqués, mais qui peuvent exceptionnellement être utilisés en cas d'infection maternelle sévère et en l'absence totale d'alternative. Enfin, des commentaires ont été ajoutés pour les médi-

caments déconseillés ou ayant un risque particulier (tableau, p. 24). Ainsi sont déconseillés en raison d'un effet nocif connu ou suspecté, c'est-à-dire utilisables uniquement en cas de pathologie infectieuse maternelle sévère et en l'absence d'alternative : certains aminosides (amikacine, gentamicine et tobramycine), le pyrazinamide, les oxazolidinones (linézolide et tédizolide), toutes les fluoroquinolones, le cotrimoxazole au 1^{er} trimestre, les antifongiques azolés au 1^{er} trimestre (fluconazole à forte dose ou en traitement prolongé, posaconazole, voriconazole, isavuconazole, flucytosine, caspofungine, micafungine, anidulafungine et griséofulvine, et triclabendazole au 1^{er} trimestre), et pour les antiviraux (cidofovir, famciclovir, foscarnet, ganciclovir et valganciclovir).

Enfin, seuls quelques anti-infectieux restent contre-indiqués en 2023 : certains aminosides (streptomycine et kanamycine), certaines fluoroquinolones (lévofloxacine et moxifloxacine), les cyclines aux 2^e et 3^e trimestres (doxycycline, lymécycline et minocycline), la nitrofurantoïne pendant le travail et l'accouchement (risque d'anémie hémolytique fœtale), l'albendazole et l'itraconazole (en dehors des situations mettant en jeu le pronostic vital maternel). ■

S. Gautier et A.P. Jonville-Béra
déclarent ne pas avoir
de liens d'intérêts
en relation avec cet article.

Références bibliographiques

1. Tubiana S et al. Trends in anti-infective use during pregnancy in France between 2010 and 2019: a nationwide population-based study. *Br J Clin Pharmacol* 2023;89(5):1629-39.
2. Mandelbrot L. Infections pendant la grossesse: progrès thérapeutiques. *Bull Acad Natl Med* 2022;206:225-33.
3. Milliken S et al. The role of antimicrobial treatment during pregnancy on the neonatal gut microbiome and the development of atopy, asthma, allergy and obesity in childhood. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(3):173-85.
4. HAS - reco360_synthese_durees_antibiotherapies_coi_2021_07_15_v2.pdf (has-sante.fr)
5. Jonville-Béra AP, Vial T. Médicaments et grossesse: prescrire et évaluer le risque. Paris: Masson. 2012.
6. Jeanmougin P et al. Antibiothérapie chez la femme enceinte et allaitante. *Encycl Med Chir*. Paris: Elsevier. Traité de médecine, 5-0190. 2013:1-7.
7. Bookstaver PB et al. A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy* 2015;35(11):1052-62.
8. Norwitz ER et al. Antibiotics in pregnancy: are they safe? *Rev Obstet Gynecol* 2009;2(3):135-6.
9. Ansari J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in pregnancy and parturition. *Anesth Analg* 2016;122(3):786-804.
10. Stojanova J et al. Understanding the pharmacokinetics of antibiotics in pregnancy: Is there a role for therapeutic drug monitoring? A narrative review. *Ther Drug Monit* 2022;44(1):50-64.
11. <https://www.infectiologie.com/fr/>
12. Fan H et al. Associations between macrolide antibiotics prescribing during pregnancy and adverse child outcomes in the UK: population based cohort study. *BMJ* 2020;368:m331.
13. Nicolas P et al. Safety of oral ivermectin during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8(1):e92-e100.
14. Vauzelle C. [Amoxicillin-clavulanic acid in late pregnancy]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2022;50(2):205-7.
15. Vanino E et al. Update of drug-resistant tuberculosis treatment guidelines: a turning point. *Int J Infect Dis* 2023;130 Suppl 1:S12-S15.
16. Yefet E et al. The safety of quinolones and fluoroquinolones in pregnancy: a meta-analysis. *BJOG* 2018;125(9):1069-76.
17. Li P et al. Maternal exposure to sulfonamides and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(12):e0242523.
18. Zhu Y et al. Oral fluconazole use in the first trimester and risk of congenital malformations: population based cohort study. *BMJ* 2020;369:m1494.
19. Chourasia P et al. Paxlovid (nirmatrelvir and ritonavir) use in pregnant and lactating woman: current evidence and practice guidelines – a scoping review. *Vaccines (Basel)* 2023;11(1):107.