

Antibiotiques et Grossesse

DUACAI
Avril 2011

Karine Faure
Maladies Infectieuses
CHRU - Faculté de Médecine
Lille

Damien Subtil
Obstétrique
CHRU - Faculté de Médecine
Lille

FIEVRE ET GROSSESSE

Fièvre pendant la grossesse, penser à ...

1. Listériose:

30 % des infections à *Listeria* = femme enceinte

Infection materno-fœtale rare et grave
(mortalité enfant : 15 % mère: ?)

Syndrome grippal : 60 %

Fièvre pendant la grossesse, penser à ...

Toute fièvre (≥ 38 °C) doit être considérée comme une **listériose** jusqu'à preuve du contraire :

- Hémocultures ++
- Antibiothérapie immédiate :
amoxicilline ou macrolide (Céphalo : non)

Fièvre pendant la grossesse, penser à ...

2. Pyélonéphrite

Toute fièvre (≥ 38 °C) doit faire rechercher une **pyélonéphrite**

(Mais: la pyélonéphrite ne s'accompagne pas toujours de fièvre pendant la grossesse)

- Bandelette urinaire

- ECBU

germes : E Coli +++, BG-, Strepto B

- Hospitalisation

- Antibiothérapie:

 - Céphalosporine de 3^{ème} génération injectable

 - ± aminoside

Fièvre pendant la grossesse, penser à ...

3. Chorio-amniotite

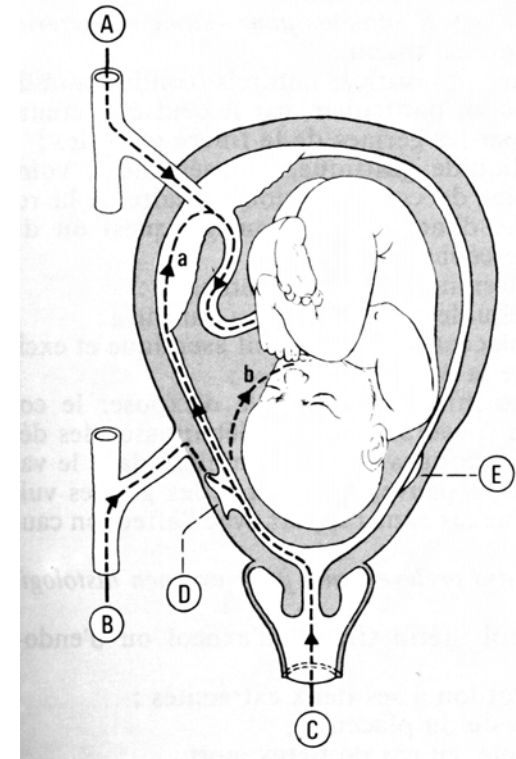
Les signes

Membranes intactes

- Contractions utérines / MAP
- Leucorrhées colorées/malodorantes
- Métrorragies
- Tachycardie foetale
- CRP > 15
- Hyperleucocytose (> 15 000/mm³)
- Notion d'infection cervico-vaginale (dépistage)

Membranes rompues

- Liquide amniotique méconial/malodorant
- Métrorragies



Fièvre pendant la grossesse, penser à ...

Les microorganismes

Streptocoque B, E. Coli, listéria, autres

Les antibiotiques

Amoxicilline + ac. clavulanique

C3G

par voie IV +++

Fièvre pendant la grossesse, penser à ...

4. Autres causes

4.1 Penser aux ***infections qui peuvent affecter le fœtus (rares)***:

CMV : sérologie immédiate et à distance

Parvovirus B 19 : mégalerythème polymorphe (éruption urticarienne, arthralgies, fébricule)

4.2 Penser aux ***infections sans conséquences fœtales (fréquentes)***

Gastro-entérite

Grippe

Infections ORL virales

Fièvre pendant la grossesse, penser à ...

5. Surveiller le fœtus si $> 39^{\circ}\text{C}$

☞ anomalies du RCF

6. Ne pas hospitaliser la patiente si

pas de pyélonéphrite, température $< 39^{\circ}\text{C}$, pas de CU ni métrorragies

7. Traitement ***symptomatique*** (PARACETAMOL jusqu'à 3 ou 4 g / j)

8. Arrêter le traitement ATB quand **Listériose** et **Pyélonéphrite**
ont été éliminés ... pas d'autres foyers bactériens

STREPTOCOQUE AGALACTIAE (B)

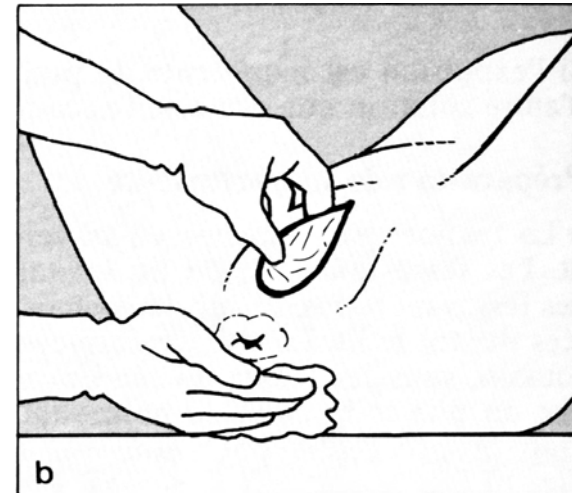
Infections materno-foetales

- ◆ Méningites
- ◆ Septicémies (chocs)
 - *Streptococcus agalactiae* (B) : 60 %
 - *E. Coli* : 20 %
 - Autres * : 20 %

- Colonisation bactérienne = obligatoire :
 - 50 à 70 % des nouveau-nés de mères porteuses de *E coli* ou Strepto B se colonisent à la naissance ;

- Infection : sévère +++ si retard au traitement

- Choc, hypoxémie réfractaire, méningite



*Autres : Entérocoque (Strepto D), hémophilus, klebsiella, staphylocoque doré, pseudomonas, listéria, anaérobies ...

PRÉVENTION ANTÉNATALE DU RISQUE INFECTIEUX BACTÉRIEN NÉONATAL PRÉCOCE



SEPTEMBRE 2001



Recommandation pour la pratique clinique

- Prélèvement vaginal et ttt ATB probabiliste si signes anormaux
 - Menace d'acct prématuré
 - Rupture prématurée des membranes **B140 ≈ 37 €**
 - Leucorrhées malodorantes, teintées
 - Signes de chorioamniotite : fièvre maternelle ($> 38^{\circ}$), douleurs abdominales, tachycardie fœtale, LA méconial, CRP > 15 , Hyperleucocytose $> 15\ 000$, métrorragies inexplicées
 - ECBU positif (dépistage bandelette)

- Adaptation du ttt ATB ensuite

Stratégie préconisée

Le dépistage systématique du portage de *Streptococcus agalactiae* ou streptocoque du groupe B (SGB) (prescrit comme tel) est recommandé en fin de grossesse, idéalement entre 34 et 38 SA

① Dépister toutes les femmes à T3, idéalement entre 34 et 38 SA

• « PV strepto B »

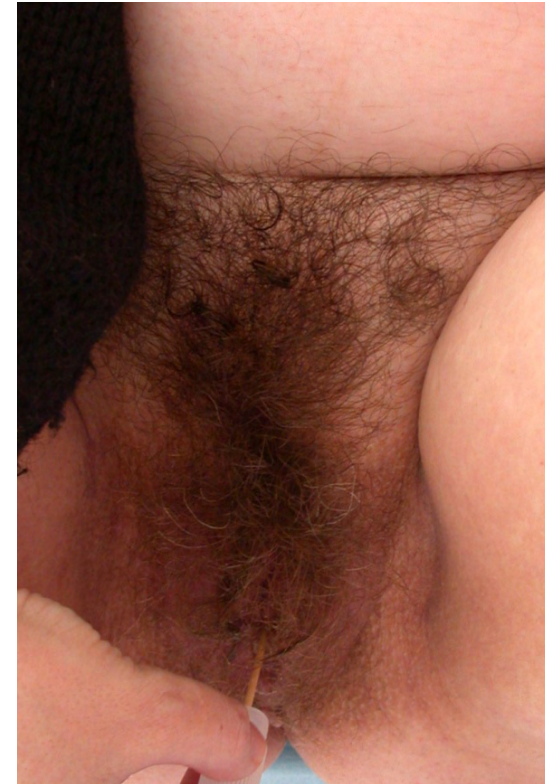
B60 ≈ 16 €

- ordonnance laboratoire, possibilité auto-prélèvement *
- si allergie : demander ATB gramme +++ (20 % résistants macrolides)

👉 Noter le résultat dans le dossier +++ (ne pas traiter !)

* Mercer BM et al. AmJ Obstet Gynecol, 1995;173:1325-8

Le prélèvement : avec ou sans spéculum



Résultat en 48 heures

② A l'accouchement (pdt travail)

Strepto B -

▶ Pas de ttt

Pas de notion

Sauf si : facteur de risque

(acct avant 37 SA, RPM > 12 h, fièvre > 38°C pdt W)

Strepto B +

- ▼ - PV + (et/ou ECBU + lors de la grossesse)
- ▲ - ATCD nné infecté strepto B (PV inutile)

Ttt IV

☞ 5 MU Spécilline G puis 2,5 MU / 4 h

☞ Ou bien = Amoxicilline (CLAMOXYL) 2g puis 1 g toutes les 4 heures

(Benzylpénicilline par voie IV 1,2 g puis 0,6 g/ 4 heures ?)

☞ Allergie : Erythrocline 2g puis 1 g toutes les 6 heures,

☞ Allergie : poss C1g Céfazoline (CEFACIDAL 2g IV puis 1g/8h)

☞ (poss Dalacine 900 m/8h ; 1g Vancomycine IV/12h)

TOXOPLASMOSE

Epidémiologie

- Infection parasitaire la plus fréquente pendant la grossesse (8/1000)
- Dépistage obligatoire (1978, décret 92-143 du 14 fev 1992)

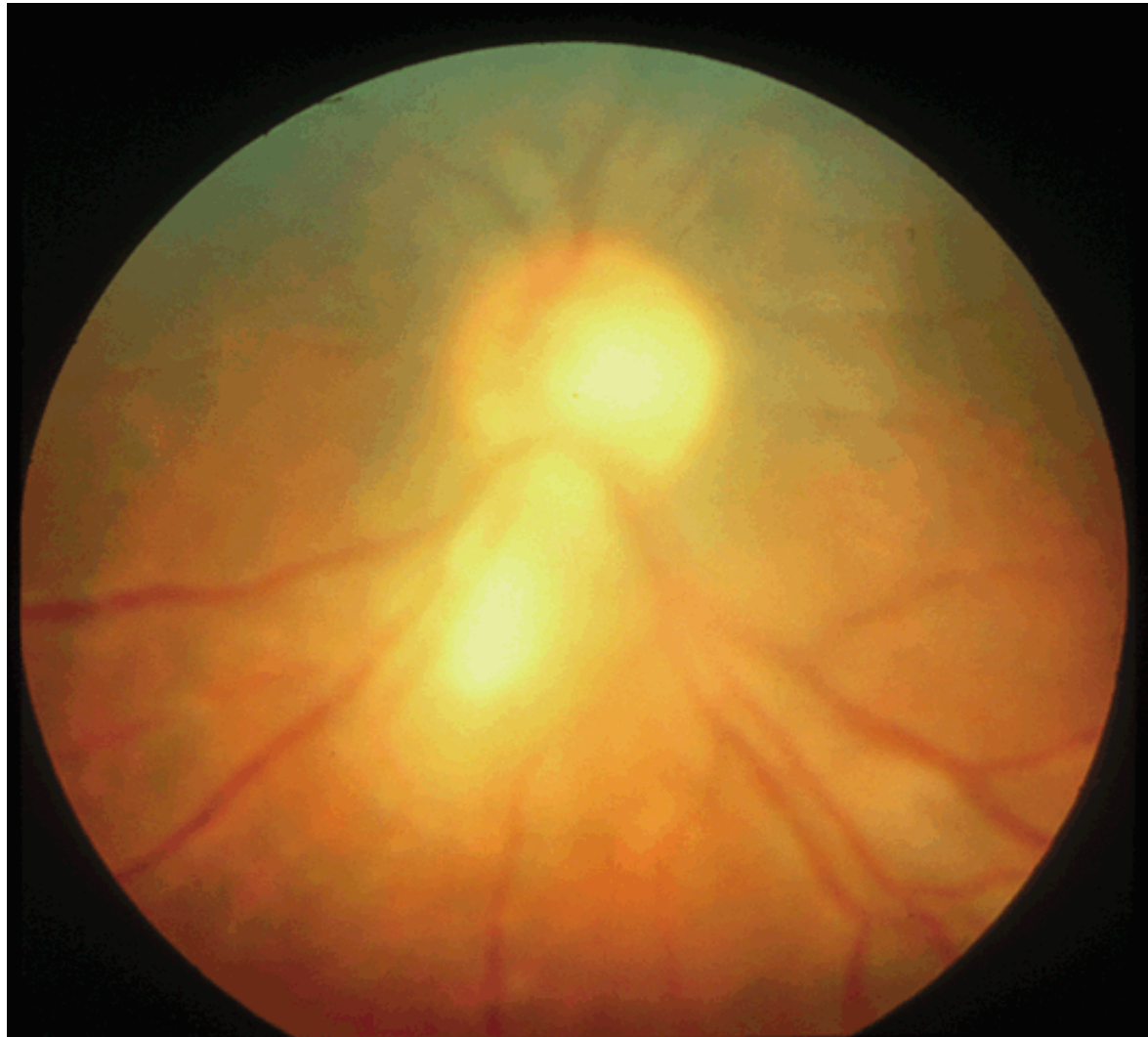
Toxoplasmose congénitale

- Sous traitement, diminution des séquelles +++
- Formes asymptomatiques +++
- Formes symptomatiques
 - Forme néonatale grave (10 %)
 - Ascite, anasarque, ictère, thrombopénie
 - microcéphalie, hydrocéphalie, crises convulsives, calcifications intracrâniennes ...
 - Séquelles neurologiques et ophtalmologiques de révélation tardive (90 %)
 - Chorioretinite
 - dilatations ventriculaires, épilepsie, retards psychomoteurs (rares)

Toxoplasmose congénitale : Echographie transfontanellaire néonatale

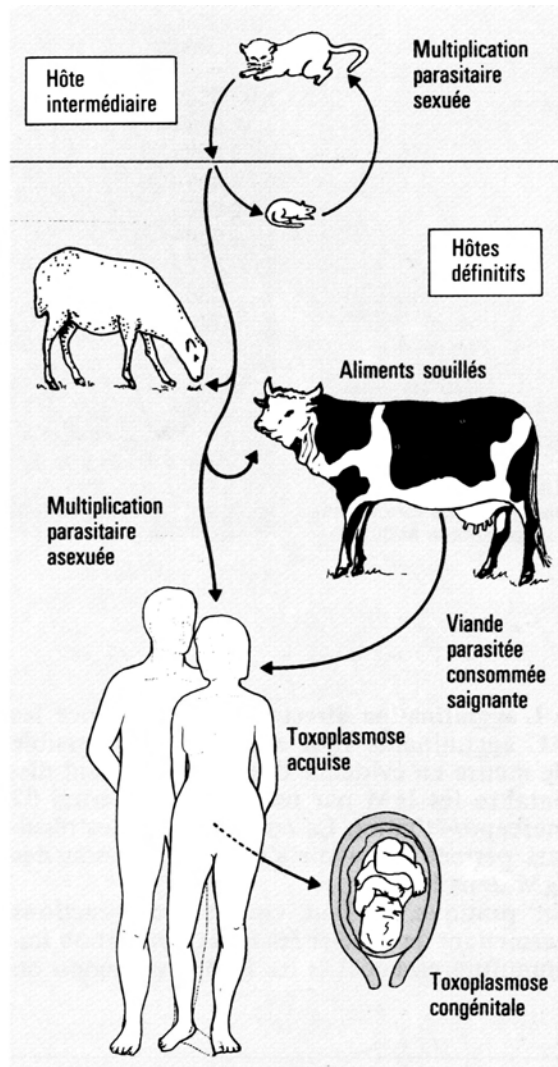


Toxoplasmose congénitale : choriorétinite



Toxoplasmose pendant la grossesse

- Infection asymptomatique (90 %)
10 % asthénie, adénopathies
- Immunité définitive
exception: immunodéprimés, SIDA
- Immunité des femmes enceintes : 50 %
- Séroconversion en cours de grossesse
 - femmes enceintes : 8 ‰
 - femmes enceintes séro-négatives: 16 ‰



- Sérologie de début de grossesse chez toute femme enceinte (le plus **tôt** possible)
- Chez les femmes séro-négatives
 - éviter le contact avec les chats
 - laver les légumes (déjections)
 - bien cuire la viande (kystes)

Médico-légal !!!!

Diagnostic sérologique

(ELISA / ISAGA)

IgG UI/ml (années +++)

Infection

IgM Index optique (≥ 6 mois)

<

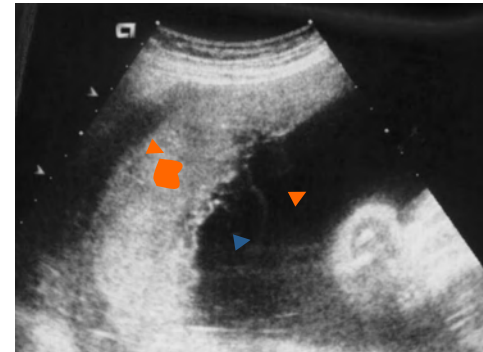
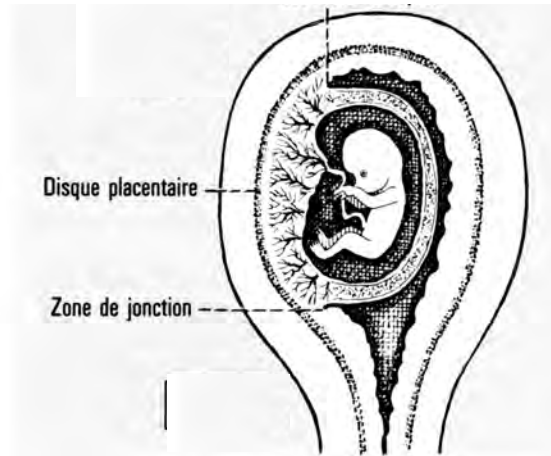


>

semaines

👉 **Deux résultats écrits à au moins 3 semaines d'intervalle**

Passage transplacentaire



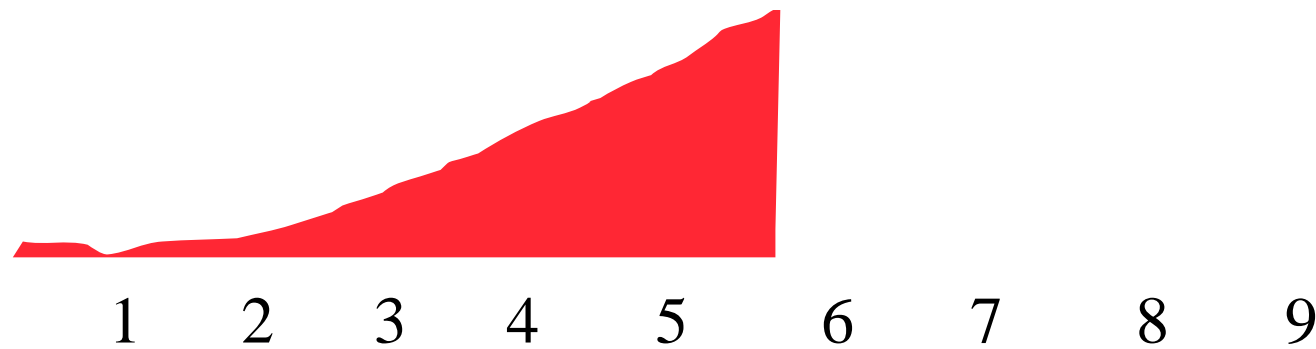
Atteinte placentaire
facultative

- Infection foetale : 30 %
 - 2 ‰ nouveau-nés
 - infection grave 1 ‰ avant traitement
0.1 ‰ depuis traitement

Sévérité de l'atteinte

Risque de transmission

90 %



- En cas de séroconversion

G M



❶ Placer sous ROVAMYCINE immédiatement

(parasitostatique : ↓ passage transplacentaire)

❷ Confirmer la séro-conversion (rassurer +++)

❸ Dater le moment de l'infection

- entre deux sérologies

- avant la 1^{ère} sérologie

- test d'avidité des IgG

< 30 (récent)

30-70 (douteux)

> 70 (ancien > 3 mois)

- Surveillance mensuelle des femmes non immunisées

	G	M	G	M	G	M	G	M	G	M
1			■				■	■		
2			■				■	■		
3									■	■
4					■	■	Mettre sous Rovamycine		■	■
5			Refaire sérologie		Mettre sous Rovamycine		Refaire sérologie (datation)		Mettre sous Rovamycine	
6										
7			Patiente immunisée		Séroconversion pdt la grossesse				Refaire sérologie (datation)	
8							Séroconversion antérieure à la grossesse			
9					Explorations					
Naissance (cordon)									Séroconversion pdt la grossesse ?	
Post-partum (mère)							Arrêt Rovamycine		Explorations	

④ Faire le diagnostic d'une infection foetale récente

***Amniocentèse* ≥ 18 SA**

- au moins 4 semaines après séroconversion
- PCR (sensibilité 70 %)
- inoculation souris (sensibilité ≈100 %)

⑤ Connaître les traitements disponibles

- 1. PARASITOSTATIQUE

réduit la transmission mère-enfant +++

Spiramycine (ROVAMYCINE) 3cp à 3 Millions d'Unités / j = 9 MU /j

- 2. PARASITICIDE (toxique)

réduit le risque de lésion/séquelle fœtale

Sulfadiazine (ADIAZINE) 2cp à 500 mg matin, m, s : soient 3g/j (allergies +++)

Pyriméthamine (MALOCIDE) 1cp/j (50 mg) (hypoplaquettose, agranulocytoses)

Folates : (SPECIAFOLDINE 4 cp/j ou FOLINATE de CA (50 mgx2/semaine)

➡ NFS plaquette tous les 10 jours, traitement alterné ++

si allergie : FANSIDAR (sulfadoxine -pyriméthamine, azythromycine, roxithromycine...)

⑥ Les schémas de traitement

- 1. Séroconversion maternelle

ROVAMYCINE 9 MU /j immédiatement (→ à fin grossesse)

« Parasitostatique »

- 2. Infection fœtale prouvée ou suspectée

ADIAZINE 3g/ j + MALOCIDE 1cp/j+ SPECIAFOLDINE 4 cp/j

➡ NFS plaquette tous les 10 jours

« Parasiticide » continu

⑦ Adapter la conduite diagnostique et thérapeutique à la probabilité et à la gravité de l'infection

< 10 SA : 2 % (surveillance échographique simple
ou bien amniocentèse + surv écho)

10-26 SA : 2 à 40 % (atteintes sévères)

amniocentèse ≥ 18 SA

- PCR (sensibilité 70 %)

- inoculation souris (sensibilité 100 %)

☞ traitement PARASITICIDE continu (si +)

☞ traitement PARASITOSTATIQUE (si -)

27 - 41 SA : 40 à 80 %

- ***amniocentèse*** ☞ traitement PARASITICIDE si +

- traitement probabiliste ☞ traitement PARASITICIDE

- **⑧ Surveillance échographique et contacts pédiatriques**

Surveillance échographique renforcée systématique



centrée sur l'encéphale +++ foetal (v. vaginale)
et sur le foie

- dilatation ventriculaire

- zones hyperéchogènes disséminées (1 à 5 mm de \varnothing)

IMG à discuter avec les parents dans certains cas (< 3 %)

Prévenir les pédiatres dans tous les cas ++

- ⑨ Surveillance pédiatrique

1. Confirmer ou non l'atteinte toxoplasmique

(clinique, sérologie (IgG, IgM) et PCR, FO, ETF ;

2. Séroconversion sans passage fœtal :

- Pas de traitement ;

- Surveillance de la décroissance des Ac maternels transmis jusque 6-10 mois (consult à 1 mois puis tous les 2 à 3 mois) ;

3. Séroconversion avec passage fœtal :

- Traitement parasiticide : pyriméthamine + sulfadoxine (FANSIDAR) ;

- Prise en charge en consultation jusqu'à l'âge de 2 à 3 ans.

ANTI-INFECTIEUX ET GROSSESSE

Position du problème

- Inquiétude depuis le Thalidomide
 - Utilisé entre les années 1950 et 1960
 - En particuliers contre les nausées chez la femme enceinte
 - Conduisant à des interruptions de grossesse (malformations congénitales graves)
- Peu d'AMM chez la femme enceinte
- En fait, peu de médicaments « dangereux »

De quels risques parle-t-on?

- Définitions
- Risque

Tératogénicité :

structures : malformations, mutations

0 - 2 mois

Toxicité :

fonction : détoxification, anuries.

3 mois - terme

Mécanismes suivant la période

1. Avant 3 mois

- plutôt tératogénéicité (RoAccutane, Lithium)

2. A partir de 3 mois

- plutôt toxicité (AVK, tétracyclines)

3. Autour de la naissance

- toxicité :

- a. absence de détoxification maternelle (benzodiazépines)

- b. toxicité supportée in utero, insupportable ex utero (Indocid, Lopril)

Mécanismes de l'atteinte foetale

1. La barrière placentaire

- est franchie par la plupart des médicaments
- n'empêche pas "forcément" la toxicité

2. Le foetus concentre/subit les médicaments différemment

- distribution des volumes aqueux différente ++
- cellules en perpétuelle croissance +++
- systèmes de détoxification/élimination immatures (foie-reins)

Difficultés en pharmacologie...

Etudes animales

- sensibilité d'espèce
- tératologie du comportement difficile à explorer
- doses et conditions de traitement non transposables à l'homme

Difficultés en pharmacologie...

Etudes de phase II et III

☞ Aucune femme enceinte

n'a reçu les nouveaux médicaments

☞ vous risquez d'être le premier prescripteur...

Difficultés en pharmacologie...

Etudes de phase IV

1. Pharmacovigilance

- 2 à 4 % malformations dans la population générale
- données contradictoires

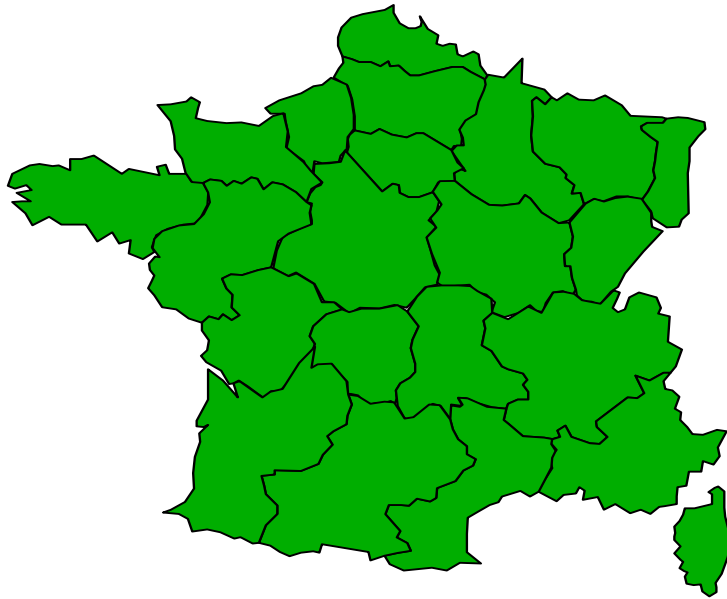
2. Etudes épidémiologiques

☞ Phénomènes invisibles, sauf si :

- effet spécifique (phocomélie, adénocarcinome vaginal...)
- prescription fréquente et effet fréquent
- effet pas trop lointain !..

- Registres français de malformations

Centre-Est, Paris, Alsace , Réunion



EUROCAT
ENTIS

Recherche de « clusters espace-temps » → enquête ad hoc

- Base nationale des centres de pharmacovigilance

En définitive ,

- ☞ Il est impossible d'être certain
qu'un médicament n'est pas nocif
- ☞ Tout médicament *inutile*
est potentiellement dangereux.
- ☞ Un médicament toxique/tératogène
peut parfois être prescrit
(balance bénéfice risques)

Respecter des grands principes

1. Efficacité démontrée uniquement (# UTROGESTAN)
- 2 Balance bénéfiques / risques
3. Médicament ancien
4. Le plus tard possible au cours de la grossesse

S'aider de compétences

Vidal

Collègues

Centre de Pharmacovigilance (Dr DEKEMP/Dr GAUTIER, Pr
CARON) 03 20 96 18 18

Centre National de Renseignement sur les Agents Tératogènes
01 41 43 26 22 (Dr Elefant) www.lecrat.org

Laboratoire qui commercialise le produit
(Centre Anti-Poisons 0 825 812 822 (44 444))

(TERIS (Teratogen Information System - Internet payant))

Le Vidal (Groupe Grossesse de l'AFSAPPS)

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

TABLE 1. FDA Categorization of Drug Risk to a Fetus⁵

Pregnancy Category	Definition
Category A	Controlled studies in women fail to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters); the possibility of fetal harm appears remote
Category B	Either animal-reproduction studies have not demonstrated a fetal risk but there are no controlled studies in pregnant women, or animal-reproduction studies have shown an adverse effect (other than a decrease in fertility) that was not confirmed in controlled studies in women in the first trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters)
Category C	Either studies in animals have revealed adverse effects on the fetus (teratogenic or embryocidal or other) and there are no controlled studies in women, or studies in women and animals are not available. Drugs should be given only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus
Category D	There is positive evidence of human fetal risk, but the benefits from use in pregnant women may be acceptable despite the risk (eg, if the drug is needed in a life-threatening situation or for a serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective)
Category X	Studies in animals or human beings have demonstrated fetal abnormalities, or there is evidence of fetal risk based on human experience or both, and the risk of the use of the drug in pregnant women clearly outweighs any possible benefit. The drug is contraindicated in women who are or may become pregnant

👉 Finalement, peu de médicaments
sont connus comme toxiques ou tératogènes

Trois situations

- ☞ « Autoriser » une grossesse chez une patiente traitée
- ☞ Choisir un traitement « acceptable »
en cours de grossesse et/ou d'allaitement
- ☞ Donner un avis en cas
 - d'intoxication
 - d'absorption d'un médicament à risque

Modifications physio/pharmacologiques en cours de grossesse (1)

■ Absorption

- Gastro-intestinale
 - Augmentation du temps de vidange et du pH gastrique
 - Vomissements
- Pulmonaire
 - Paramètres physiologiques modifiés pendant la grossesse d'où:
 - ✓ Quantités totales inhalées augmentent pendant la grossesse
- Cutanée
 - Modifications de la peau et des flux sanguins locaux (mains et pieds) favorisant le passage cutané

Modifications physio/pharmacologiques en cours de grossesse (2)

■ Débit cardiaque

- Augmenté de près de 50 % dès la fin du 1^o trimestre
- Augmentation des débits régionaux (peau, reins, poumons, utérus)
 - ⇒ entraînement plus rapide dans la circulation par contact local (peau, poumons)

■ Distribution

- Augmentation du volume circulant de 40 à 50 % (maximum à 30-34 SA)
- Accroissement du compartiment aqueux intra et extra-cellulaire.
- => dilution des substances et augmentation du volume de distribution

■ Elimination

- Elimination rénale augmentée (accélération de la filtration glomérulaire)

Antibiotiques (1)

1. Pénicillines



- Pénicilline G (SPECILLINE), M (BRISTOPEN), V (ORACILLINE)
 - A, Ampicilline (CLAMOXYL, CIBLOR)
 - Uréidopénicillines (BAYPEN, PIPERILLINE)
- ± ac clavulanique (AUGMENTIN)
- ± procaine, benzathine (BIPENICLLINE, EXTENCILLINE)

Antibiotiques (2)

2. Céphalosporines

- 1ère génération (KEFORAL, KEFLIN)
- 2ème génération (MEFOXIN)
- 3ème génération (ROCEPHINE)



3. Macrolides (ROVAMYCINE, ERYTROCINE) (PYOSTACINE)



Antibiotiques (3)

4. Aminosides

- 1ère génération (STREPTOMYCINE, KANAMYCINE)

surdités congénitales

☞ NON

- 2ème génération (GENTAMYCINE, NETROMYCINE)

- 3ème génération (AMIKLIN)

☞ OUI/NON, mais...

5. Cyclines VIBRAMYCINE, MINOCYNE

- T1, T2, T3 : croissance osseuse altérée, atteinte dents de lait

☞ NON

Antibiotiques (4)

6. Sulfamides ADIAZINE, BACTRIM

T1: ? , T2

T3 ictères néonataux

☞ OUI, mais...

7. Furanes FURADANTINE

- T1 ?

- T2, T3 : ictères néonataux

☞ OUI, mais...

8. Quinolones CIFLOX

- T1 ?

- T2, T3 : ictères néonataux

☞ NON, mais...

Antibiotiques (5)

9. Antituberculeux RIMIFON, RIFAMYCINE, ETHAMBUTOL

T1, T2, T3: RAS, mais vit K1



10. Vancomycine

T1, T2, T3: RAS



11. Fosfomycine MONURIL (+ trométanol)

- T1, T2, T3 : RAS ?



Antifongiques - APS- Antiviraux

1. Antifongiques - Antiparasitaires

FUNGIZONE AmphotéricineB

 OUI

NIZORAL Kétoconazole

 NON, mais...

FLAGYL Métronidazole

 OUI

TRIFLUCAN Fluonazole

 NON, mais...

VFEND Voriconazole

 NON

Antipaludéens de synthèse

NIVAQUINE

 OUI

LARIAM

 OUI, mais...

MALARONE

 OUI, mais...

PALUDRINE Proguanil

 OUI, mais...

SAVARINE Proguanil, Chloroquine (24h avant départ)

 OUI, mais...

Antiviraux – immunomodulateurs

1. Antiviraux

ZOVIRAX

 OUI

RETROVIR

 OUI, mais...

KALETRA

 OUI, mais cytopathies

2. Immunomodulateurs

IMUREL

 OUI

Vaccins et grossesse

Trois grands types de vaccins

- Vivants atténués
- Tués
- Sous-unités

1. Virus ou bactéries atténuées

VVA :

- (variole)
- Polio buvable (SABIN)
- Rubéole
- Varicelle
- Anti amarile
- Rougeole
- Oreillons

Bactérie:

- BCG

Passage trans-placentaire

☞ plutôt **NON**

☞ contraception après prescription

☞ pas logique (utiliser virus tué)

☞ Si nécessaire (risque fièvre < fièvre jaune)

☞ risque BCGite

2. Virus ou bactéries tués ("inactivés")

V.inactivés : - Polio injectable (# buvable)  si nécessaire

- Grippe  OUI

- Rage

- Hépatite A  OUI si nécessaire

B. inactivées - Coqueluche

- T.A.B.

- Choléra

Sans risque propre au microbe
 possibles

3. Vaccins "sous-unités"

Anatoxines : - Tétanique
- Diphtérique

☞ OUI

Fraction "recombinée" :- Hépatite B

☞ OUI si nécessaire

Polysaccharides: - Pneumocoque

- Méningocoques A et C

☞ OUI si nécessaire

- Hémophilus influenzae de type b

- Antityphoïdique de type Vi

☞ OUI si nécessaire

Sans risque propre au microbe
☞ possibles

Risque

- tératogène nul jusqu' à preuve du contraire
- (aucune indication d'IMG +++)

- consenti : fièvre jaune (fièvre maternelle < risques)

Indications

- Fièvre jaune
- Grippe
- Tétanos +++
- Autres : rage, méningocoque,

☞ *efficacité identique à celle des femmes non gravides*

Contre-indications

- BCG (préférer chimioprophylaxie INH)
- Polio buvable (préférer injectable)

Médicaments et allaitement

Notions générales

1. Le passage des médicaments dans le lait dépend

- présence dans la circulation générale
- liposolubilité (TENORMINE 0.015 AVLOCARDYL 20.2)
- non liaison aux protéines plasmatiques (AVLOCARDYL 93 %, SOTALEX 0 %)
- forme non ionisée

2. Presque tous les médicaments passent dans le lait

- pourcentage
- quantité / 24 heures

Notions générales

3. Risques assez voisins de ceux de la grossesse (T3)

4. Dans l'immense majorité des cas
bénéfices de l'allaitement > risques

5. Limiter les risques

- choix du médicament dans la classe
- horaire : ttt juste après la tétée

Antalgiques

1. Salicylés (cl I)

 NON

2. Paracétamol (codéiné) (cl I)

 OUI

3. (Dextropropoxyfène (cl II) (DIANTALVIC))

 (OUI)

4. Morphiniques (cl III)

 OUI

5. Tramadol (cl II)(agonistes opioïdes)

 OUI ?

(Topalgic, Ixprim, Contramal)