



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2019

Thèse N° : 28

PRESCRIPTION DES ANTI-INFECTIEUX
CHEZ LA FEMME ENCEINTE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle JABAL Aya

Née le 31 Mai 1993 à ALEP

Pour l'Obtention du Diplôme de

DOCTEUR EN PHARMACIE

Mots clés : Anti-infectieux, femme enceinte, innocuité, pharmacocinétique, tératogénicité.

Membres du Jury :

Mr M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mr Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mme S. EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Mr A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ إِنِّي خَشِيتُ

سورة طه - من الآية 114



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT



DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969	: Professeur_Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Armina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC:
Directeur du Médicament

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS-Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie - Orthopédie
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie - Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur Hôp.Mil. d'Instruction Med V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNIAI Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'Enfants Rabat*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie - *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOURIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*

Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Avachi Salé*
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique

Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Décembre 2006

Pr SAIR Khalid

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *

Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Chirurgie générale *Dir. Hôp.Av.Marrakech*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation *Directeur ERSSM*
Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie

Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phthisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *
 Pr. DRISSI Mohamed *
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
 Pr. EL OUAZZANI Hanane *
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal *
 Pr. RAISSOUNI Maha *

Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

* Enseignants Militaires

Février 2013

Pr.AHID Samir
 Pr.AIT EL CADI Mina
 Pr.AMRANI HANCHI Laila
 Pr.AMOR Mourad
 Pr.AWAB Almahdi
 Pr.BELAYACHI Jihane
 Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr.BENCHEKROUN Laila
 Pr.BENKIRANE Souad
 Pr.BENNANA Ahmed*
 Pr.BENSGHIR Mustapha *
 Pr.BENYAHIA Mohammed *
 Pr.BOUATIA Mustapha
 Pr.BOUABID Ahmed Salim*
 Pr BOUTARBOUCH Mahjoub
 Pr.CHAIB Ali *
 Pr.DENDANE Tarek
 Pr.DINI Nouzha *
 Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr.EL FATEMI NIZARE
 Pr.EL GUERROUJ Hasnae
 Pr.EL HARTI Jaouad
 Pr.EL JAOUDI Rachid *
 Pr.EL KABABRI Maria
 Pr.EL KHANNOUSSI Basma
 Pr.EL KHLOUFI Samir
 Pr.EL KORAICHI Alae
 Pr.EN-NOUALI Hassane *
 Pr.ERRGUIG Laila
 Pr.FIKRI Meryem
 Pr.GHFIR Imade
 Pr.IMANE Zineb
 Pr.IRAQI Hind
 Pr.KABBAJ Hakima
 Pr.KADIRI Mohamed *

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie

Pr.LATIB Rachida
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *
Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr.SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines

Remerciements



*Louange à Dieu tout puissant,
qui m'a permis de voir ce jour tant
attendu.*

*Toutes les lettres
ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
tous les mots ne sauraient exprimer ma
gratitude, mon respect, mon amour,
ma reconnaissance...
C'est, ainsi, tout simplement que...*

Je dédie cette thèse à ...

*A Mon directeur de thèse,
Monsieur Le Professeur SEKHSOKH YASSINE,
Professeur de microbiologie*

Je vous remercie énormément de m'avoir si bien aidé à mener à bien ce travail, vous n'avez jamais lésiné ni sur votre temps ni sur votre savoir tout le long de ce travail.

Qu'il me soit permis, chère professeur, de vous exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.

Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre totale disponibilité.

A Notre maitre, Président de thèse
Monsieur Le Professeur MIMOUN ZOUHDI
Professeur de Microbiologie

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant la
présidence de notre jury

Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais
encore plus votre gentillesse et votre sympathie.

Veillez trouver dans ce travail, très chère maître, le témoignage
de ma profonde gratitude et l'expression de mes sentiments les
plus respectueux.

A Mon maitre et juge de thèse

Madame Le Professeur ELHAMZAOUI SAKINA

Professeur de microbiologie

*Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse et la
spontanéité de votre accueil. Nous vous remercions pour
l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.*

À notre maître, Juge de thèse
Monsieur Le Professeur GAOUZI AHMED
Professeur de pédiatrie

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous
faites en acceptant de juger ce travail.

Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez montré à
l'encontre de notre travail

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre respect et
de notre reconnaissance.

A notre maitre et juge de thèse

Madame Le Professeur SAIDA TELLAL

Professeur de biochimie clinique

*Je vous remercie, madame, de m'avoir fait l'honneur d'accepter
de faire partie de mon jury de thèse.*

*Qu'il me soit permis, madame, de vous exprimer toute ma
reconnaissance, mon respect et mon estime.*

*Veillez croire, madame, à l'expression de mes sentiments les
plus distingués.*

LISTE DES ABREVIATIONS

AAG : L'alpha-1-acid glycoprotein
ABC : Abacavir
ADN : Acide désoxyribonucléique
AS: Avortement spontané
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
ATV : Atazanavir
AZT : Zidovudine
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ARN : Acide ribonucléique
ARV : Antirétroviraux
AUC : Aire sous la courbe
BGN : Bacilles à Gram négatif
C1G : Cephalosporines 1ère generation
C2G: Céphalosporines 2ème génération
C3G: Céphalosporines 3ème génération
CD4: Cluster de différenciation 4
CGP : Coccis à gram positif
Cm : Centimètre
Cmax : Concentration maximal
CMI : Concentration minimale inhibitrice
CMV : Cytomégalovirus
CYP 450: Cytochrome P 450
D4T : Stavudine
Da : Dalton
DCI : Dénomination commune internationale

DDI : Didanosine

DRV : Darunavir

EBV : Epstein-Barr

EDTA:L'acide éthylènediaminetétraacétique

ERV : Entérocoque résistant à la vancomycine

ETV : Étravirine

F : Absorption

FC : Fragment cristallisable

FDA: Food and Drug Administration

GISA : Sensibilité réduite aux glycopeptides

HHV-6 : Herpèsvirus humain type 6

HSV : Herpes simplex virus

I : Intermédiare

IG : Immunoglobuline

IgA : Immunoglobuline A

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

INH : Isoniazide

INI : Inhibiteurs d'intégrase

INNTI : Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

INTI : Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

IV : Voie intraveineuse

LCS : Liquide cérébro-spinal

LCR : Liquide cephalo-rachidien

LPP : Liaison aux protéins plasmariques

MG : Milligramme

MM : Millimètre
M² : Mètre carré
Méti-R : Résistants à la méticilline
Méti-S : Sensibles à la méticilline
NVP : Névirapine
OMS : Organisation mondiale de la santé
ORL : Oto-rhino-laryngologie
PCR : Réaction en chaîne par polymérase
pH : Potentiel hydrogène
PO : Posologie orale
R : Résistant
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
S : Sensible
SA : Semaines d'aménorrhées
SFM : Société française de microbiologie
SNC : Système nerveux central
STP : Suivi thérapeutique et pharmacologique
T 1/2 : Temps demi-vie
TC : Toxoplasmose congénitale
Tmax : Taux maximal
Vd : Volume de distribution
VHB: Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VZV : Virus varicelle-zona
µm: Micromètre

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Spectre d'activité des penicillines sur les principales bactéries isolées en clinique.....	16
Tableau II: Spectre d'activité des céphalosporines sur les principales bactéries isolées en clinique. ..	17
Tableau III: Spectre d'activité des carbapénèmes sur les principales bactéries isolées en clinique.....	18
Tableau IV : Spectre d'activité des monobactames sur les principales bactéries isolées en clinique. .	18
Tableau V : Spectre d'activité des Inhibiteurs de bêtalactamases sur les principales bactéries isolées en clinique	19
Tableau VI : Principaux paramètres pharmacocinétiques des bêta-lactamines.....	21
Tableau VII : Données de tératogénicité et d'innocuité des pénicillines.....	23
Tableau VIII: Données de tératogénicité et d'innocuité des Inhibiteurs des bêta-lactamases	24
Tableau IX: Données de tératogénicité et d'innocuité des céphalosporines	25
Tableau X: Données de tératogénicité et d'innocuité des Carbapénèmes	26
Tableau XI: Données de tératogénicité et d'innocuité des monobactames.....	26
Tableau XII: Principaux paramètres pharmacocinétiques des macrolides	28
Tableau XIII: Données de tératogénicité et d'innocuité des macrolides	29
Tableau XIV: Spectre d'action des sulfamides	30
Tableau XV: Caractéristiques pharmacocinétiques des sulfonamides les plus courantes.....	31
Tableau XVI: Données de tératogénicité et d'innocuité des sulfamides	32
Tableau XVII: Paramètres pharmacocinétiques des tetracyclines	34
Tableau XVIII: Données de tératogénicité et d'innocuité des tetracyclines.....	34
Tableau XIX: Paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine et la téicoplanine	36
Tableau XX: Données de tératogénicité et d'innocuité des glycopeptides.....	36
Tableau XXI: Spectre d'action des Aminosides	37
Tableau XXII: Principaux paramètres pharmacocinétiques des aminosides.....	38
Tableau XXIII: Données de tératogénicité et d'innocuité des aminosides	38
Tableau XXIV: Principaux paramètres pharmacocinétiques des quinolones.....	40
Tableau XXV: Données de tératogénicité et d'innocuité des quinolones.....	40
Tableau XXVI: Principaux paramètres pharmacocinétiques de la fosfomycine.....	42
Tableau XXVII: Données de tératogénicité et d'innocuité de la fosfomycine	42
Tableau XXVIII : Principaux paramètres pharmacocinétiques de la rifampicine, de l'isoniazide, du pyrazinamide et de l'éthambutol.	43
Tableau XXIX: Données de tératogénicité et d'innocuité des antituberculeux	44
Tableau XXX: Paramètres pharmacocinétiques du linézolide et le tédizolide.....	46
Tableau XXXI: Données de tératogénicité et d'innocuité du linézolide	46
Tableau XXXII: Spectre d'activité de l'acide fusidique	47
Tableau XXXIII: Données de tératogénicité et d'innocuité de l'acide fusidique	48
Tableau XXXIV: Données de tératogénicité et d'innocuité de la daptomycine	50
Tableau XXXV: Données de tératogénicité et d'innocuité des polymyxines.....	51
Tableau XXXVI : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.....	57
Tableau XXXVII : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des principaux INTI.	58

Tableau XXXVIII: Données de tératogénicité et d'innocuité des inhibiteurs nucleosidiques de la transcriptase inverse	59
Tableau XXXIX: Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.....	61
Tableau XL: Principales caractéristiques pharmacocinétiques des INNTI.	62
Tableau XLI: Données de tératogénicité et d'innocuité des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	64
Tableau XLII: Inhibiteurs de protéase de dernière génération.....	65
Tableau XLIII : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des Inhibiteurs de protéase.....	67
Tableau XLIV : Données de tératogénicité et d'innocuité des inhibiteurs de protéase	68
Tableau XLV: Principales caractéristiques pharmacocinétiques des inhibiteurs d'intégrase	70
Tableau XLVI : Données de tératogénicité et d'innocuité des Inhibiteurs d'intégrase	71
Tableau XLVII: Principales caractéristiques pharmacocinétiques de l'enfuvirtide et du maraviroc. ...	72
Tableau XLVIII: Données de tératogénicité et d'innocuité des Inhibiteurs de fusion/d'entrée	73
Tableau XLIX :Principales caractéristiques pharmacocinétiques des inhibiteurs de protéase NS3/4A.	76
Tableau L : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des inhibiteurs de NS5B et NS5A.	76
Tableau LI : Nomenclature des virus herpès.....	80
Tableau LII : Données de tératogénicité et d'innocuité des anti-Herpesviridae	81
Tableau LIII : Spectre d'activité des antifongiques azolés.....	87
Tableau LIV : Caractéristiques pharmacocinétiques des antifongiques azolés.....	88
Tableau LV : Données de tératogénicité et d'innocuité des antifongiques azolés.....	89
Tableau LVI : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des échinocandines	92
Tableau LVII : Données de tératogénicité et d'innocuité des échinocandines	93
Tableau LVIII : Spectre d'activité de l'albendazole.....	99
Tableau LIX : Données de tératogénicité et d'innocuité de l'albendazole	99
Tableau LX : Spectre d'activité du flubendazole.....	100
Tableau LXI : Données de tératogénicité et d'innocuité de flubendazole	100
Tableau LXII : Spectre d'activité du triclabendazole	101
Tableau LXIII : Données de tératogénicité et d'innocuité de triclabendazole.....	101
Tableau LXIV : Spectre d'activité du mébendazole.....	102
Tableau LXXV : Données de tératogénicité et d'innocuité de mébendazole	102
Tableau LXXVI : Spectre d'activité de l'ivermectine.....	103
Tableau LXXVII : Données de tératogénicité et d'innocuité de l'ivermectine	103
Tableau LXXVIII : Spectre d'activité de praziquantel.....	104
Tableau LXXIX : Données de tératogénicité et d'innocuité de praziquantel	105
Tableau LXX : Spectre d'activité de pyrantel.....	105
Tableau LXXI : Données de tératogénicité et d'innocuité de pyrantel.....	106
Tableau LXXII : Spectre d'activité des nitro-imidazolés	107
Tableau LXXIII : Données de tératogénicité et d'innocuité des nitro-imidazolés.....	108
Tableau LXXIV : Spectre d'activité des antipaludéens.....	109
Tableau LXXV : Données de tératogénicité et d'innocuité des antipaludéens.....	111

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Segmentation : de l'œuf à la morula	4
Figure 2: Frise chronologique des principaux évènements durant l'organogenèse.....	6
Figure 3: Embryon dans la muqueuse utérine: les échanges entre la mère et l'embryon	7
Figure 4: Structure du placenta	8
Figure 5: Cycle de réplication du VHC et cibles des antiviraux à action directe.....	75

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	1
I. Rappels physiologiques	3
1. Rappels embryologiques	4
1.1 Développement embryonnaire	4
1.2 Développement du placenta	6
1.3 Structure du placenta à terme	8
2. Passage transplacentaire des médicaments	9
2.1 Caractéristiques du placenta humain.....	9
2.2 Mécanisme du passage transplacentaire.....	9
2.2.1 Diffusion passive.....	9
2.2.2 Diffusion facilitée.....	10
2.2.3 Transport actif	10
2.2.4 Endocytose	10
2.3 Facteurs influençant le transfert placentaire.....	10
2.3.1 Age gestationnel.....	10
2.3.2 Liaison aux protéines plasmatiques	11
2.3.3 Caractéristiques hémodynamiques de la circulation placentaire	11
2.3.4 pH	12
2.4 Biotransformation des médicaments au niveau placentaire	12
2.4.1 Généralités sur le métabolisme des médicaments	12
2.4.2 Métabolisme placentaire des médicaments	12
3. Influence des facteurs maternels sur le passage transplacentaire	13
3.1 Pharmacocinétique maternelle.....	13
II. Antibiotiques	14
1. Bêtalactamines	15
1.1 Spectre d'action des bêtalactamines	15
1.1.1 Pénicillines.....	15
1.1.2 Céphalosporines	17
1.1.3 Carbapénèmes.....	18
1.1.4 Monobactames.....	18

1.1.5 Inhibiteurs de bêtalactamases	19
1.2 Pharmacocinétique des bêtalactamines	20
1.3 Prescription des bêtalactamines chez la femme enceinte.....	23
1.3.1 Pénicillines.....	23
1.3.2 Inhibiteurs des bêta-lactamases	24
1.3.3 Céphalosporines.....	25
1.3.4 Carbapénèmes.....	26
1.3.5 Monobactames.....	26
2. Macrolides	27
2.1 Spectre d'action des macrolides	27
2.2 Pharmacocinétique des macrolides	27
2.3 Prescription des macrolides chez la femme enceinte.....	29
3. Sulfamides	30
3.1 Spectre d'action des sulfamides.....	30
3.2 Pharmacocinétique des sulfamides.....	31
3.2.1 Distribution.....	31
3.2.2 Métabolisme.....	31
3.2.3 Élimination.....	32
3.3 Prescription des sulfamides chez la femme enceinte	32
4. Tétracyclines.....	33
4.1 Spectre d'action des tétracyclines	33
4.2 Pharmacocinétique des tétracyclines	33
4.3 Prescription des tétracyclines chez la femme enceinte	34
5. Glycopeptides.....	35
5.1 Spectre d'action des glycopeptides.....	35
5.2 Pharmacocinétique des glycopeptides	35
5.3 Prescription des glycopeptides chez la femme enceinte	36
6. Aminosides	37
6.1 Spectre d'activité des aminosides.....	37
6.2 Pharmacocinétique des aminosides.....	37

6.3 Prescription des aminosides chez la femme enceinte	38
7. Quinolones	39
7.1 Spectre d'activité des quinolones	39
7.2 Pharmacocinétique des quinolones	39
7.3 Prescription des quinolones chez la femme enceinte.....	40
8. Fosfomycine	41
8.1 Spectre d'activité de la fosfomycine	41
8.2 Pharmacocinétique de la fosfomycine	41
8.3 Prescription de la fosomycine chez la femme enceinte.....	42
9. Antituberculeux.....	43
9.1 Spectre d'activité des antituberculeux.....	43
9.2 Pharmacocinétique des antituberculeux	43
9.3 Prescription des antituberculeux chez la femme enceinte.....	44
10. Oxazolidinones	45
10.1 Spectre d'activité des oxazolidionones	45
10.2 Pharmacocinétique des oxazolidinones.....	46
10.3 Prescription du linézolide chez la femme enceinte	46
11. Acide fusidique	47
11.1 Spectre d'activité de l'acide fusidique	47
11.2 Pharmacocinétique de l'acide fusidique	48
11.3 Prescription de l'acide fusidique chez la femme enceinte.....	48
12. Lipopeptides cycliques	49
12.1 Spectre d'activité de la daptomycine	49
12.2 Pharmacocinétique de la daptomycine.....	49
12.3 Prescription de la daptomycine chez la femme enceinte	50
13. Polymyxines.....	50
13.1 Spectre d'activité des polymyxines	50
13.2 Pharmacocinétique des polymyxines.....	51
13.3 Prescription des polymyxines chez la femme enceinte	51
14. Rôle de laboratoire de bactériologie dans la décision du choix d'un antibiotique.....	52

14.1	Antibiogramme par diffusion en milieu gélosé	52
14.1.1	Technique	52
14.1.2	Interprétation en catégorisation clinique	53
14.1.3	Lecture interprétative de l'antibiogramme.....	54
14.1.4	Limites de l'antibiogramme.....	55
III.	Antiviraux	56
1.	Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	57
1.1	Spectre d'action des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	58
1.2	Pharmacocinétique des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	58
1.3	Prescription des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse chez la femme enceinte	59
2.	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.....	61
2.1	Spectre d'action des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	61
2.2	Pharmacocinétique des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	62
2.3	Prescription des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse chez la femme enceinte.....	63
3.	Inhibiteurs de protéase	65
3.1	Spectre d'action des inhibiteurs de protéase	65
3.2	Pharmacocinétique des inhibiteurs de protéase.....	65
3.3	Prescription des inhibiteurs de protéase chez la femme enceinte	68
4.	Inhibiteurs d'intégrase	69
4.1	Spectre d'action des inhibiteurs d'intégrase.....	69
4.2	Pharmacocinétique des inhibiteurs d'intégrase.....	69
4.3	Prescription des inhibiteurs d'intégrase chez la femme enceinte	71
5.	Inhibiteurs de fusion/d'entrée	71
5.1	Spectre d'action des inhibiteurs de fusion.....	72
5.2	Pharmacocinétique des inhibiteurs de fusion.....	72
5.3	Prescription des inhibiteurs de fusion chez la femme enceinte	73
6.	Antiviraux d'action directe contre le VHC	74
6.1	Spectre d'action des antiviraux d'action directe contre le VHC.....	75
6.2	Pharmacocinétique des antiviraux d'action directe contre le VHC.....	75

6.3 Prescription des antiviraux d'action directe contre le VHC chez la femme enceinte	77
7. Anti-Herpesviridae.....	77
7.1 Spectre d'action des anti-Herpesviridae	78
7.2 Pharmacocinétique des anti-Herpesviridae	78
7.3 Prescription des anti-Herpesviridae chez la femme enceinte.....	80
8. Rôle de laboratoire de virologie dans la prise en charge des infections virales congénitales	82
8.1 Rôle de laboratoire de virologie dans la prise en charge de cytomégalovirus congénitale.....	82
8.1.1 Diagnostic prénatal.....	82
8.1.2 Diagnostic de l'infection maternelle	82
8.1.3 Diagnostic de l'infection fœtale	83
8.2 Traitement de l'infection congénitale à cytomégalovirus.....	84
8.2.1 Traitement anténatal	84
8.2.2 Traitement néonatal.....	85
8.3 Conclusion	85
IV. Antifongiques	86
1. Antifongiques azolés	87
1.1 Spectre d'activité des antifongiques azolés	87
1.2 Pharmacocinétique des antifongiques azolés.....	88
1.3 Prescription des antifongiques azolés chez la femme enceinte	89
2. Échinocandines.....	91
2.1 Spectre d'action des échinocandines	91
2.2 Pharmacocinétique des échinocandines.....	91
2.3 Prescription des échinocandines chez la femme enceinte	93
3. Rôle du laboratoire de mycologie dans la prise en charge des infections mycologiques congénitales	94
3.1 Diagnostic mycologique	94
3.1.1 Prélèvements.....	94
3.1.2 L'examen direct	94
3.1.3 Culture	95
3.1.4 L'identification.....	95
3.2 Méthodes d'évaluation de la sensibilité et résistance in vitro aux antifongiques.....	95

3.2.1 Définition de l'antifongogramme	96
3.2.2 Indications de l'antifongogramme	96
V. Antiparasitaires	97
1. Antihelminthiques	98
1.1 Albendazole	98
1.1.1 Pharmacocinétique de l'albendazole	98
1.1.2 Spectre d'activité de l'albendazole.....	99
1.1.3 Prescription de l'albendazole chez la femme enceinte.....	99
1.2 Flubendazole	100
1.2.1 Spectre d'activité du flubendazole	100
1.2.2 Pharmacocinétique de flubendazole.....	100
1.2.3 Prescription de flubendazole chez la femme enceinte	100
1.3 Triclabendazole	101
1.3.1 Spectre d'activité du triclabendazole	101
1.3.2 Pharmacocinétique de triclabendazole.....	101
1.3.3 Prescription de triclabendazole chez la femme enceinte	101
1.4 Mébendazole.....	102
1.4.1 Spectre d'activité du mébendazole	102
1.4.2 Pharmacocinétique du mébendazole.....	102
1.4.3 Prescription de mébendazole chez la femme enceinte	102
1.5 Ivermectine.....	103
1.5.1 Spectre d'activité de l'ivermectine	103
1.5.2 Pharmacocinétique de l'ivermectine.....	103
1.5.3 Prescription de l'ivermectine chez la femme enceinte	103
1.6 Praziquantel.....	104
1.6.1 Spectre d'activité de praziquantel.....	104
1.6.2 Pharmacocinétique de praziquantel	104
1.6.3 Prescription de praziquantel chez la femme enceinte.....	105
1.7 Pyrantel	105
1.7.1 Spectre d'activité de pyrantel	105

1.7.2 Pharmacocinétique de pyrantel	106
1.7.3 Prescription de pyrantel chez la femme enceinte.....	106
2. Antiprotozoaires.....	107
2.1 Nitro-imidazolés	107
2.1.1 Spectre d'activité des nitro-imidazolés	107
2.1.2 Pharmacocinétique des nitro-imidazolés.....	107
2.1.3 Prescription des nitro-imidazolés chez la femme enceinte	108
3. Antipaludéens.....	109
3.1 Spectre d'activité des antipaludéens	109
3.2 Pharmacocinétique des principales molécules antipaludées	109
3.3 Prescription des principales molécules antipaludées chez la femme enceinte	111
4. Rôle de laboratoire de parasitologie dans la prise en charge des infections parasitaires chez la femme enceinte	113
4.1 Complications	113
4.2 Prise en charge diagnostique	113
4.2.1 Diagnostic anténatal.....	113
4.2.2 Diagnostic néonatal.....	114
4.3 Prise en charge thérapeutique	115
4.3.1 Grossesse à risque	115
4.3.2 A la naissance	115
4.4 Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de toxoplasmose	116
VI. Conseils du pharmacien lors de la délivrance de médicaments à la femme enceinte	117
1. Délivrance de médicaments hors prescription médical.....	118
2. Délivrance de médicaments sur prescription médicale	118
3. Place du pharmacien d'officine dans la prévention des infections materno-fœtales	119
Conclusion	121
Resumés	123
Références bibliographiques et webographiques.....	127

Introduction

La prescription des produits pharmaceutiques chez la femme enceinte doit respecter la double règle qui veut que, d'une part, on privilège la prise en charge de la future mère dont la vie est en danger plutôt que celle du fœtus, et d'autre part, tout doit être fait pour protéger le fœtus quand la vie de la femme n'est pas en danger. Il convient donc de choisir le médicament ayant fait la preuve de son efficacité, le mieux évalué et présentant le meilleur rapport bénéfice/risque.

Le premier chapitre de notre travail s'intéresse aux rappels concernant les transformations physiologiques diverses de la grossesse, voilà pourquoi l'utilisation d'un médicament anti-infectieux doit prendre en compte ; les particularités anatomiques et physiologiques du fœtus, le passage transplacentaire, ainsi que les modifications pharmacocinétiques liées à la grossesse.

Notre travail comporte dans chaque partie, une description des données pharmacocinétiques de chaque famille pharmacologique, parfois de chaque molécule, que ce soit au niveau de l'absorption, la diffusion dans l'organisme ou son élimination. Les données pharmacocinétiques sont aussi importantes que les résultats d'un antibiogramme en cas d'infection bactérienne et guident le choix du médecin dans sa prescription.

Une autre partie de notre thèse est consacrée aux données d'innocuité des médicaments anti-infectieux pour la femme enceinte ainsi que les niveaux de recommandations qui orientent le choix de la thérapie, l'ensemble est approuvé par des études cliniques et des études épidémiologiques présentes dans la littérature médicale.

Le laboratoire d'analyse médicale joue un rôle capital dans le dépistage, le diagnostic biologique et l'orientation de la prescription médicale vers le meilleur choix du traitement.

Le rôle du pharmacien d'officine est primordial, il accompagne la femme enceinte dès le début de la grossesse en lui annonçant la nouvelle, en lui conseillant sur son hygiène de vie mais surtout en gérant "les petits maux de la grossesse". Il la met également en garde contre l'automédication et l'incite à consulter car certains symptômes peuvent sembler bénins pour la population générale (fièvre, infection urinaire...) alors qu'ils sont fatals pour le fœtus.

I. Rappels physiologiques

1. RAPPELS EMBRYOLOGIQUES

1.1 Développement embryonnaire

La première étape du développement, essentielle pour la création d'un nouvel organisme, au cours de laquelle les gamètes mâles et femelles s'unissent est appelée fécondation.

L'œuf humain est une cellule contenant peu de réserves et la mise en place des structures placentaires est indispensable à sa survie et à son développement. La période embryonnaire dure 56 jours, c'est-à-dire 8 semaines à compter depuis la fertilisation pendant laquelle l'embryon développe l'essentiel de ses tissus[1].

Pendant les premiers jours qui suivent la fécondation, le zygote subit une série de divisions dont l'ensemble est appelé la segmentation. Ces divisions, sans croissance cellulaire, partagent le volumineux zygote en de nombreuses cellules filles appelées blastomères.

Après quatre jours, on compte 16 à 32 cellules et les blastomères forment une structure rassemblant à une petite mûre, appelée de ce fait morula (Figure 1).

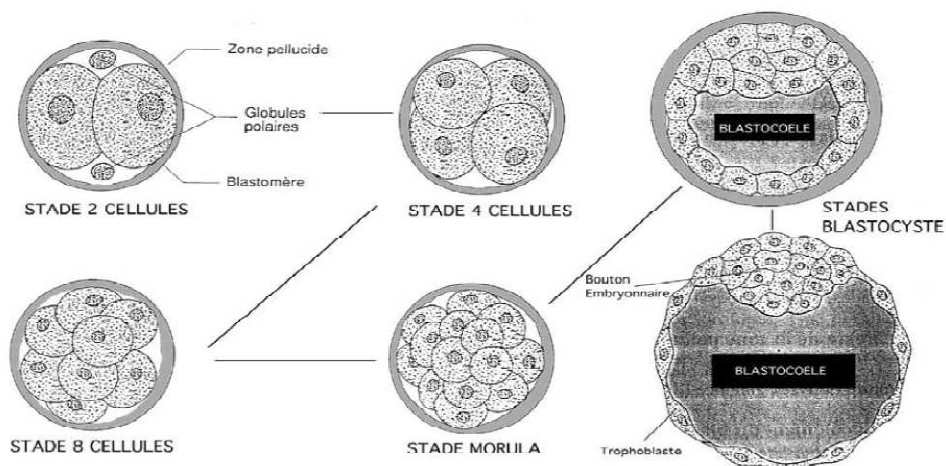


Figure 1: Segmentation : de l'œuf à la morula[2].

La séparation des blastomères en précurseurs de l'embryoblaste et du trophoblaste s'effectue à ce stade. Ce sont donc les cellules de la morula qui sont à l'origine de l'embryon, mais également du placenta et de ses structures annexes.

Le trajet de l'embryon jusqu'à la muqueuse utérine (développée en dentelle utérine) où il va s'implanter (nidation), dure de sept à dix jours. C'est au cours des deuxième et troisième semaines que se différencient les trois feuillets fondamentaux : endoderme, ectoderme et mésoderme, qui sont à l'origine des quelques 200 types cellulaires de notre organisme [3,4].

Dès la mise en place de ces trois feuillets, les principaux organes se forment, c'est l'organogenèse.

A 5 semaines de développement, l'embryon baigne dans un sac rempli de liquide amniotique. Il mesure 7 mm. Il est relié au placenta par le cordon ombilical.

A 6 semaines, la face est plus détaillée. Les gonades indifférenciées sont en place. Les quatre cavités cardiaques sont bien délimitées. Les lobes pulmonaires, la rate, les mains, l'intestin sont bien différenciés. Le cerveau continue son développement et les deux hémisphères cérébraux se constituent. Le pancréas apparaît. De nombreuses condensations tissulaires préfigurent les futures pièces osseuses. L'embryon mesure 17 mm.

A 7 semaines, la bouche se développe. Les reins continuent de se former. Les glandes sexuelles se différencient selon le sexe en testicules ou ovaires. Les doigts et les orteils sont individualisés. Les 110 pièces osseuses qui constitueront le squelette sont en place. Les gros vaisseaux sanguins sont visibles. Les bronches se ramifient. Les premiers muscles se forment. La moelle épinière se forme. L'embryon mesure 27 mm.

A 8 semaines, les yeux, les paupières, les oreilles et les os des membres se forment. Toutes les pièces cartilagineuses des membres sont en place. Les premiers points d'ossification apparaissent au niveau des vertèbres. Le foie et le cœur sont bien développés (Figure 2).

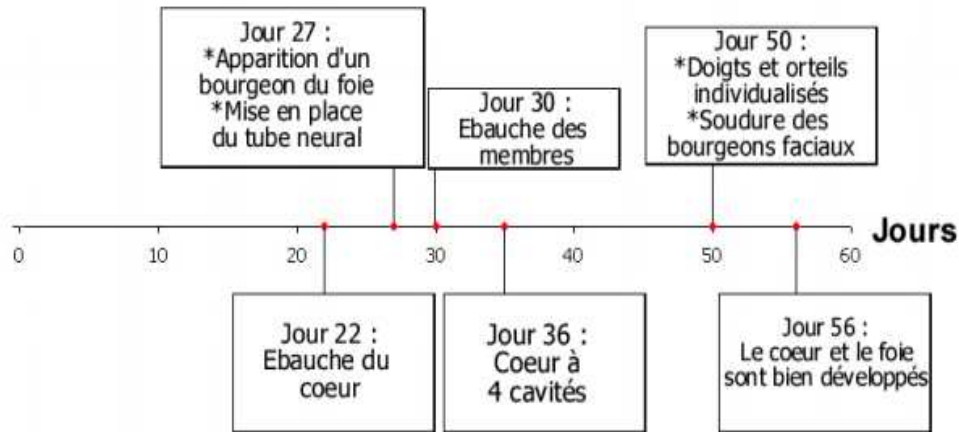


Figure 2:Frise chronologique des principaux évènements durant l'organogenèse[5].

La langue est formée d'une ébauche unique médiane. Les lèvres sont bien séparées des lames dentaires. Le larynx est bien constitué. L'estomac prend sa forme et sa place définitives. Le rectum est nettement séparé de l'ensemble vessie-urètre. Les tubules rénaux se forment. A 51 jours de vie, l'embryon mesure 28 mm.

A la fin du deuxième mois, il y a une rotation des membres qui se fait en sens contraire aux membres supérieurs et inférieurs : ainsi sera permise la flexion des coudes et des genoux. L'embryon mesure 3 cm et pèse 11 g.

Les premiers mouvements actifs apparaissent. L'utérus a la taille d'une orange [6,7].

A partir du troisième mois, l'embryon poursuit son développement et devient fœtus.

À noter que c'est au cours de ces 8 premières semaines que se développent tous les tissus et organes du corps, mais aussi les principales pathologies, c'est une période critique pour le déterminisme des malformations pendant laquelle l'embryon est le plus vulnérable aux influences environnementales comme les virus et les agents tératogènes. A partir du 3ème mois, l'embryon poursuit son développement et devient fœtus.

1.2 Développement du placenta

Le placenta est un organe qui relie la mère à l'embryon, Il fait partie des annexes embryofœtales, qui sont composées du cordon ombilical, du placenta, des membranes amniotiques

enveloppant le sac amniotique occupé par le liquide amniotique et l'embryon puis le fœtus. C'est un organe éphémère mais indispensable aux échanges entre la mère et son bébé. (Figure 3)

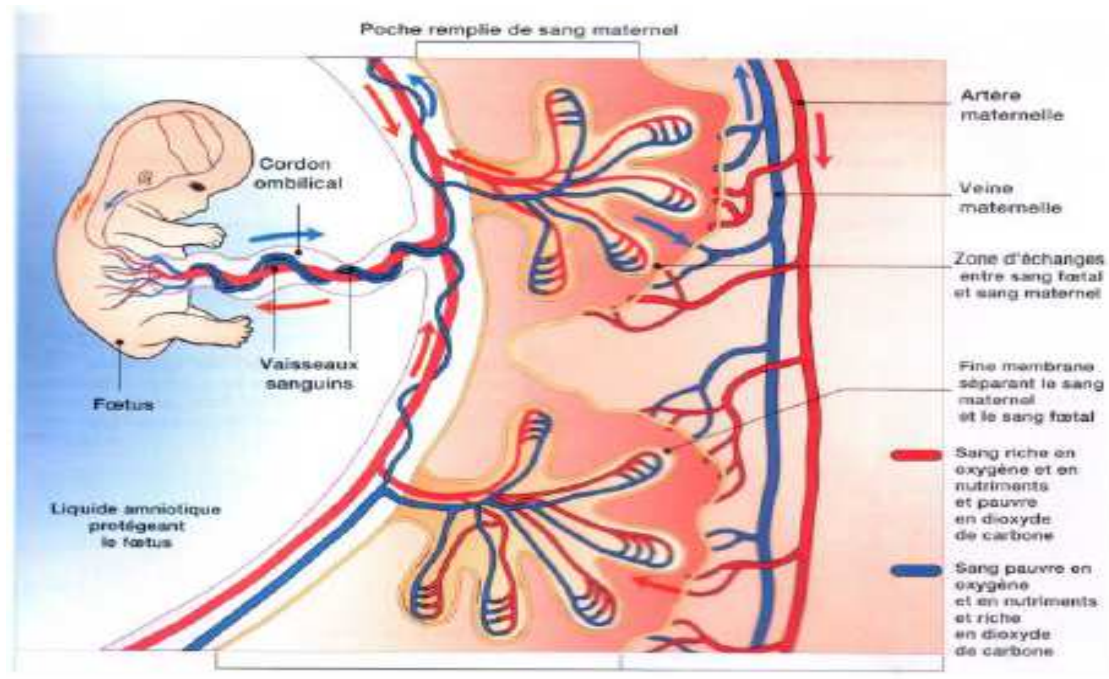


Figure 3: Embryon dans la muqueuse utérine: les échanges entre la mère et l'embryon [8].

La formation du placenta est induite par le blastocyste logé dans l'endomètre qui provoque la réaction déciduale de la paroi utérine. Cette transformation de la muqueuse utérine est dépendante de la stimulation d'hormones sécrétées par le placenta et l'ovaire [9]. La différenciation du placenta commence par la formation de lacunes vasculaires qui sont alimentées par le sang maternel déversé par les artères spiralées. La circulation foeto-placentaire commence à être fonctionnelle vers la 3^{ème} semaine de gestation lorsque les vaisseaux fœtaux font communiquer le placenta avec les tissus du corps de l'embryon. Le développement du placenta continue pendant toute la gestation pour s'adapter aux besoins métaboliques de l'embryon en croissance. La circulation placentaire se divise en deux circulations distinctes, la circulation foetale et la circulation maternelle, qui sont séparées par la barrière placentaire [9,10]. Cette barrière contrôle les échanges métaboliques entre l'embryon et la mère, et protège l'embryon puis le fœtus d'une grande partie des toxiques et

pathogènes (bactéries, virus) auxquels la mère est exposées. Mais elle ne peut être étanche puisque c'est au travers du placenta que se font les échanges de substances entre mère et embryon. En fonction de leur poids moléculaire et plus ou moins grande solubilité dans le sang, certaines substances toxiques (alcool, drogue, médicaments, toxines microbiennes, virus, parasites) peuvent traverser la barrière et causer des malformations chez l'embryon (retard de développement, retard mental, anomalies de formation des organes) [11].

1.3 Structure du placenta à terme

À terme, le placenta normal a la forme d'un disque de 15 à 20 centimètres de diamètre, de 2 à 3 centimètres d'épaisseur. Il pèse de 400 à 600 grammes, soit 1/6 du poids du fœtus. Il se prolonge sur les côtés par les membranes ovulaires (chorion, amnios). La face maternelle, collée à l'utérus, comprend la plaque basale, qui correspond à la muqueuse utérine transformée (caduque), puis la plaque choriale, solidement ancrée dans la muqueuse utérine par des villosités-crampons. D'autres villosités sont situées entre ces deux plaques. Chacune, tapissée par une paroi, contient une artériole et une veinule. La face foetale, sur laquelle s'insère le cordon ombilical, qui relie le placenta au fœtus, est lisse, luisante, tapissée par l'amnios transparent, sous lequel courent les vaisseaux placentaires [12,13].

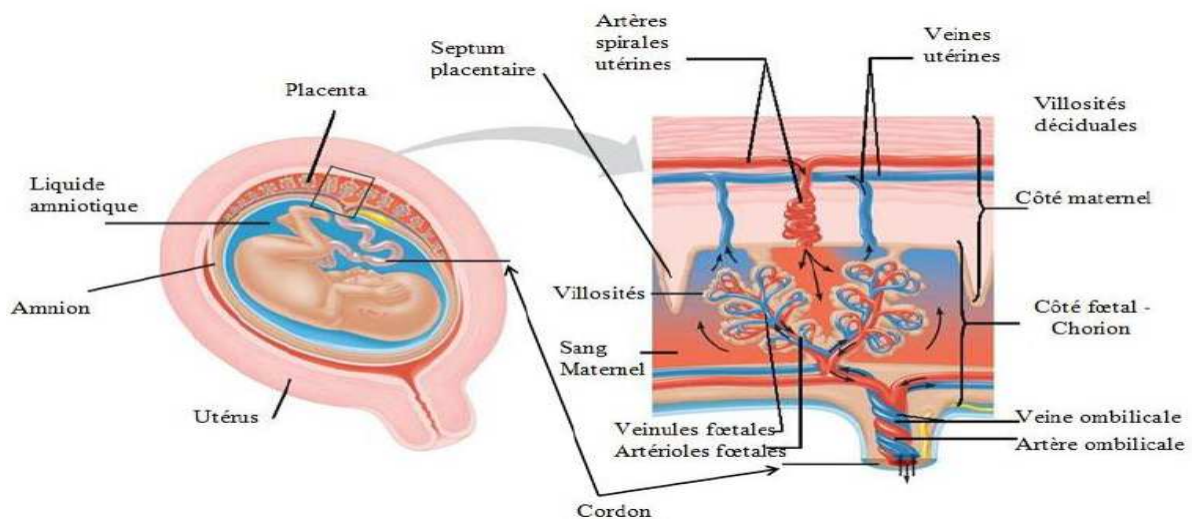


Figure 4: Structure du placenta [14].

2. PASSAGE TRANSPLACENTAIRE DES MEDICAMENTS

La plupart des échanges d'agents pharmacologiques passent par le placenta, par l'intermédiaire des circulations maternelle et foetale. Très peu de transferts directs se produisent entre le compartiment maternel et la cavité amniotique, et la plupart des produits atteignant la cavité amniotique après une administration à la mère doivent d'abord être présents dans la circulation foetale. De même, certains médicaments passent le placenta vers le compartiment foetal et ne sont pas retrouvés dans le liquide amniotique [15].

2.1 Caractéristiques du placenta humain

Le placenta humain se caractérise comme suit :

Hémochorial : il érode l'endothélium des vaisseaux sanguins, et entre en contact avec le sang maternel, et ce, à partir du 11^{ème} jour de la grossesse.

Discoïdal : il est implanté sous forme de disque.

Décidual : l'expulsion du placenta entraîne la chute de caduques ou décidues d'une part et une hémorragie d'autre part.

Pseudo-cotylédone : les villosités placentaires sont regroupées en amas, sous forme de cotylédons.

La structure du placenta fait que les circulations sanguines maternelles et foetales restent distinctes et non communicantes jusqu'à la délivrance [16].

2.2 Mécanisme du passage transplacentaire des médicaments

2.2.1 Diffusion passive

La diffusion passive est le mécanisme qui assure le passage transplacentaire de la plupart des médicaments. La membrane placentaire est lipoprotéique et se comporte comme une membrane semi-perméable. La vitesse à laquelle les molécules sont transférées par diffusion passive répond à la loi de Fick.

Le passage d'une molécule à travers une membrane semi-perméable dépend de l'épaisseur de la membrane (X), de sa surface (A), de la concentration de la molécule de part et d'autre de la membrane (C_m : concentration sanguine maternelle de la molécule ; C_f : concentration sanguine foetale de la molécule) et de la constante de diffusion (K) de cette molécule. La vitesse de diffusion est égale à : $KA (C_m - C_f) / X$. Ce mécanisme ne consomme pas d'énergie et n'est pas bloqué par d'autres molécules [17,18,19].

2.2.2 Diffusion facilitée

La diffusion facilitée met en jeu un système de transporteur spécifique et permet le transfert des molécules dans le sens du gradient de concentration à une vitesse plus grande que celle prédite par la loi de Fick. Ce transfert est le plus souvent stéréospécifique, il peut être inhibé par un analogue structural. Il a été invoqué pour le bromure de pancuronium dont le transfert est diminué par l'administration concomitante de chlorure de succinylcholine et pour la céphalexine (mise en évidence in vitro)[20].

2.2.3 Transport actif

Le transport actif requiert également un transporteur spécifique, mais il permet, en revanche, d'assurer le transport de molécules contre un gradient de concentration et nécessite un apport d'énergie. Très peu de médicaments sont transférés par ce mécanisme, qui semble ne concerner que des molécules endogènes comme les aminoacides, la créatine, le sodium, le calcium et le phosphate. Certains éléments permettent de penser que le transfert des molécules voisines de molécules endogènes comme la méthyldopa et les antimétabolites (5 fluoro-uracile) s'effectue selon ce mécanisme [20,21].

2.2.4 Endocytose

L'endocytose permet le passage des macromolécules à travers le placenta. Les immunoglobulines G (IgG) d'origine maternelle traversent le placenta. Le mécanisme de transfert semble dépendre de la présence de récepteurs au fragment Fc des IgG, sur la membrane syncytiotrophoblastique. Les IgG exogènes administrées par voie IV à des femmes enceintes semblent être transférées par le même mécanisme d'endocytose que les Ig d'origine maternelle[21].

2.3 Facteurs influençant le transfert placentaire

2.3.1 Age gestationnel

L'épaisseur et la surface, aussi bien que la perméabilité du placenta varient au cours de la gestation, expliquant que l'âge gestationnel influence le transfert des médicaments sur le fœtus. Sur le plan anatomique, le poids du placenta augmente beaucoup plus rapidement, en début de grossesse, que celui du fœtus. Ensuite, la croissance du fœtus continue alors que celle du placenta se ralentit, de telle sorte que vers le milieu de gestation le poids du fœtus

excède celui du placenta. A terme le poids du placenta ne correspond plus qu'à 14% du poids de fœtus. Sur le plan histologique la vascularisation se modifie au cours de la gestation facilitant les échanges foeto-maternels. Les terminaisons deviennent plus minces, les capillaires deviennent plus larges et plus intimement accolés à la surface des parois villosités. L'épaisseur des membranes passe ainsi de 25µm en début de gestation à 2 µm à terme. La surface d'échange passe de 3,4 m² à la 28eme semaine à 12 ,6 m² à la 40eme semaine[22].

2.3.2 Liaison aux protéines plasmatiques

Les liaisons protéiques et/ou tissulaires de part et d'autre d'une membrane sont un facteur limitant du transfert transmembranaire. Pour un même médicament, les liaisons aux protéines plasmatiques diffèrent souvent dans les compartiments maternel et fœtal. En effet, les concentrations en protéines liantes et l'affinité de leurs sites de liaisons pour un médicament donné diffèrent dans les deux compartiments. Les concentrations des diverses protéines plasmatiques augmentent progressivement chez le fœtus au cours de la grossesse. À terme, les concentrations en albumine plasmatique sont voisines des concentrations maternelles mais celles de la glycoprotéine acide sont nettement plus faibles chez le fœtus. En revanche, l'affinité des protéines fœtales est réduite, et il en résulte, malgré une concentration plasmatique plus faible, une concentration de la forme libre à l'équilibre égale de part et d'autre du placenta. Il est très difficile de prévoir quel sera le passage transplacentaire d'une molécule en se basant sur la seule connaissance de son pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques[17].

2.3.3 Caractéristiques hémodynamiques de la circulation placentaire

Le flux sanguin placentaire conditionne la quantité de médicament disponible localement pour un transfert placentaire. Ses variations modifient le passage rapide dit « flux-dépendant » de certaines molécules non ionisées et très liposolubles, mais n'altèrent pas celui de molécules transférées lentement car fortement ionisées et peu liposolubles.

Différents facteurs peuvent influencer les débits sanguins placentaires maternel et fœtal L'obstruction des vaisseaux qui se produit pendant les contractions utérines au cours du travail spontané.

L'administration de substances vaso-actives telles que les catécholamines, l'angiotensine II.

La lidocaïne, qui entraîne une bradycardie foetale et peut freiner le retour foeto-maternel de ce produit, en diminuant le débit sanguin foetal[23].

2.3.4pH

En fin de gestation, le pH sanguin foetal est d'environ 0,1 à 0,15 unités inférieures au pH sanguin maternel. Ce gradient de pH favorise l'accumulation des médicaments basiques du côté foetal et, à l'inverse, diminue la concentration des médicaments acides du côté foetal. Une acidose foetale, peut augmenter ce gradient de pH et peut entraîner une accumulation de molécules basiques comme la bupivacaine du côté foetal[24].

2.4 Biotransformation des médicaments au niveau placentaire

2.4.1 Généralités sur le métabolisme des médicaments

Les médicaments sont le plus souvent des substances hydrophobes qui, après administration, doivent être transformées en composés hydrophiles afin de faciliter leur élimination urinaire et biliaire. Le métabolisme hépatique des médicaments et des xénobiotiques est classiquement divisé en deux phases successives. Au cours de la phase I, les médicaments subissent des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Cette première étape du métabolisme, dite de fonctionnalisation, est largement dominée par les réactions d'oxydation catalysées par les cytochromes P450 dont la propriété caractéristique est de pouvoir métaboliser une grande variété de substrats, stéroïdes endogènes, médicaments et xénobiotiques exogènes.

Ces réactions peuvent aboutir à la formation de composés réactifs, souvent toxiques, dont l'accumulation est dangereuse pour l'organisme. Dans un second temps, phase II du métabolisme, les médicaments subissent des processus de détoxification et des réactions de conjugaison pour aboutir à des métabolites inactifs. Ils consistent à adjoindre au médicament un radical de poids moléculaire élevé afin d'augmenter la polarité de la molécule. La qualité et la vitesse d'élimination des médicaments sont donc dépendantes de l'équilibre entre les réactions de phase I et phase II[25].

2.4.2 Métabolisme placentaire des médicaments

Les biotransformations réalisées par le placenta sont nombreuses, classées en phase 1 (fonctionnalisation) et phase 2 (conjugaison). Étudiées in vitro, elles sont faibles par rapport à celles du foie. Parmi les activités cytochromes P450, l'activité P450 19A1 (aromatase), responsable de la conversion placentaire des androgènes en estrogènes, est importante.

L'activité cytochrome P450 1A1, responsable du métabolisme des hydrocarbures aromatiques, est fortement induite chez les femmes enceintes qui fument. Les données concernant les réactions de phase 2 sont limitées. Une activité glutathion S-transférase a été détectée. L'influence du métabolisme placentaire sur le transfert des médicaments paraît donc limitée, sauf dans le cas des stéroïdes. En revanche, certaines activités sont fortement inductibles, par le tabac notamment. Les conséquences foetales de ces inductions enzymatiques sont à l'étude[17].

3. INFLUENCE DES FACTEURS MATERNELS SUR LE PASSAGE TRANSPLACENTAIRE

Les concentrations plasmatiques foetales des médicaments qui traversent le placenta dépendent directement des concentrations plasmatiques maternelles, donc de leur pharmacocinétique chez la mère et leur mode d'administration.

3.1 Pharmacocinétique maternelle

Toutes les étapes du devenir des médicaments dans l'organisme sont modifiées pendant la grossesse. La durée de vidange gastrique augmente alors que la motilité intestinale diminue. Le retentissement sur l'absorption intestinale est variable en fonction des médicaments. La distribution dans l'organisme maternel est principalement altérée par les modifications du poids corporel (et de sa teneur en eau et graisses), du débit cardiaque et des protéines plasmatiques. Ainsi, l'augmentation du volume plasmatique d'environ 50 % accompagnée d'une diminution de la teneur en protéines plasmatiques (notamment en albumine) augmente le volume de distribution de nombreux médicaments, comme Le passage transplacentaire des médicaments par diffusion passive dépend du gradient de concentration foeto-maternel. Ce dernier dépend de la posologie reçue par la mère et du rythme d'administration. Il est plus élevé, mais de manière transitoire, après administration intraveineuse rapide, ou de manière plus durable après des doses plus élevées.

Après une dose unique administrée soit par voie intraveineuse, soit par voie orale, l'état d'équilibre n'est pas atteint du fait de la cinétique de ce médicament dans le compartiment foetal. Après administration d'une perfusion continue ou après administrations répétées, il est en théorie possible d'obtenir un état d'équilibre du rapport des concentrations maternofoetales après un délai suffisamment long [24].

II. Antibiotiques

1. BETALACTAMINES

Les bêtalactamines demeurent la famille d'antibiotiques la plus utilisée dans le monde[26]. Cela s'explique principalement par le nombre de spécialités disponibles couvrant un spectre bactérien relativement large. Les bêtalactamines partagent un élément commun, le cycle bêtalactame. On peut les classer en quatre groupes : les pénicillines et les céphalosporines, les carbapénèmes, les monobactams, auxquels on peut ajouter les inhibiteurs de bêtalactamases qui n'ont pas d'activité antibactérienne formelle, mais préviennent la dégradation de la bêtalactamine qui leur est associée[27].

1.1 Spectre d'action des bêtalactamines

Les bêtalactamines possèdent un spectre relativement large, incluant aussi bien une activité sur les cocci à Gram positif (CGP) et négatif (*Neisseria meningitidis*), bacilles à Gram négatif (BGN) et positif (*Listeria monocytogenes*) aérobies, les anaérobies et les spirochètes. Et, par voie de conséquence, les bêtalactamines sont utilisées dans de nombreuses indications. Toute fois, la tendance actuelle tend à « réserver » certaines d'entre elles à une indication et pour une localisation particulière ou à des bactéries dont le profil de résistance (notamment productrice de bêtalactamase) est identifié. Certaines bêtalactamines pourront être utilisées en bi- ou trithérapie avec d'autres antibiotiques de familles différentes pour couvrir des infections polybactériennes en traitement probabiliste (bactéries suspectées mais non identifiées) ou curatif (bactéries identifiées) [28].

1.1.1 Pénicillines

Elle représente la classe d'antibiotique la plus utilisée durant la grossesse[29].

Elles appartiennent à la famille chimique des bêtalactamines, elles figurent encore aujourd'hui dans la liste des médicaments essentiels de l'organisation mondiale de la santé (OMS). Elles diffusent facilement dans les espaces extracellulaires mais faible diffusion tissulaire(Placenta, LCR, moelle osseuse, œil, prostate)[30].

Tableau I : Spectre d'activité des penicillines sur les principales bactéries isolées en clinique[31].

DCI	Bactéries aérobie							Bactéries anaérobie	Spirochète
	CGP				BGN				
	SAMS	SARM	STRP	<i>E. faecalis</i>	ENTB	EBLSE	PSDM		
Pénicilline G									
Pénicilline G			x					x	x
Benzathine Benzylpénicilline			x						x
Pénicilline V									
Pénicilline V			x					x	x
Pénicilline M									
Pénicilline M	x		x					x (oxacilline)	
Pénicilline A									
Amoxicilline			x	<i>Staphylococcus aureus</i> x	x			x	x
Pimvecillinam					x				
Pénicilline antipyocyanique									
Pipéracilline	x ^a		x	x	x		x	x	
Ticarcilline	x ^a		x	x	x		x	x	
Témocilline						x			

a : Pipéracilline et ticarcilline active sur SAMS sous forme Tazocilline ou Timentin.

SAMS : *Staphylococcus aureus* méticilline sensible

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

STRP : *Streptocoques A,B,C,G et non groupables*

E. faecalis : *Enterococcus faecalis*

ENTB : Entérobactéries

EBLSE : Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargie

PSDM : *Pseudomonas aeruginosa*

1.1.2 Céphalosporines

Les céphalosporines sont également des bêta-lactamines qui inhibent la synthèse de la paroi bactérienne. Elles traversent la barrière hémato-placentaire et se subdivisent généralement en quatre sous-groupes en fonction de leur spectre d'activité[32].

Tableau II: Spectre d'activité des céphalosporines sur les principales bactéries isolées en clinique[33].

DCI	Bactéries aérobie							Bactéries anaérobie	Spirochète
	CGP				BGN				
	SAMS	SARM	STRP	ENTC	ENTB	EBLSE	PSDM		
C1G									
C1G	x		x		x (céfazoline)			x (céfazoline)	
C2G									
C2G	x		x		x			x	
C3G									
Céfixime			x		x			x	
Cefotiam-hexétil	x		x		x			x	
Cefpodoxime-proxétil	x		x		x			x	
Céfotaxime	x		x		x			x	
Ceftazidime			x		x		x		
Ceftriaxone	x		x		x				
C4G									
Céfépime	x		x		x		x	x	
C5G									
Ceftobiprole médocaril		x	x		x		x		
Ceftaroline	x	x	x		x				

1.1.3 Carbapénèmes

Les carbapénèmes demeurent les β -lactamines dont le spectre d'activité est le plus large. Elles sont utilisées pour traiter de nombreuses infections nosocomiales, en particulier celles liées aux espèces de bacilles à Gram négatif les plus fréquentes que sont les entérobactéries *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*[33].

Tableau III: Spectre d'activité des carbapénèmes sur les principales bactéries isolées en clinique [35].

DCI	Bactéries aérobie							Bactéries anaérobie	Spirochète
	CGP				BGN				
	SAMS	SARM	STRP	ENTC	ENTB	EBLSE	PSDM		
Ertapénem	x		x		x	x		x	
Imipénem-cilastatine	x		x	x	x	x	x		
Méropénem	x		x	x	x	x	x		

1.1.4 Monobactames

L'aztréonam est une bêtalactamine monocyclique de la famille des monobactams.

Cet antibiotique est réservé aux infections sévères documentées à bacilles à Gram négatif (BGN)[34].

Tableau IV : Spectre d'activité des monobactames sur les principales bactéries isolées en clinique[35].

	Bactéries aérobie							Bactéries anaérobie	Spirochète
	CGP				BGN				
	SAMS	SARM	STRP	ENTC	ENTB	EBLSE	PSDM		
Monobactam									
Aztréonam					x		x		

1.1.5 Inhibiteurs de bêtalactamases

Les inhibiteurs de bêtalactamases avec en chef de file l'acide clavulanique présentent une analogie structurale avec les bêtalactamines et agissent également comme des substrats suicides des bêtalactamases[35].

Tableau V : Spectre d'activité des Inhibiteurs de bêtalactamases sur les principales bactéries isolées en clinique[38].

DCI	Bactéries aérobie							Bactéries anaérobie	Spirochète
	CGP				BGN				
	SAMS	SARM	STRP	ENTC	ENTB	EBLSE	PSDM		
Ampicilline-sulbactam	x		x		x			x	
Ceftolozane-avibactam			x		x	x	x		
Ceftaroline-avibactam	x	x	x		x	x			

1.2 Pharmacocinétique des bêtalactamines

Les bêtalactamines administrées par voie orale sont caractérisées par une absorption digestive variable. La biodisponibilité F est satisfaisante pour les pénicillines A, M et C1G et moyenne pour les pénicillines V, C2G et C3G.

La liaison aux protéines plasmatiques (LPP) permettant d'évaluer la forme libre (forme active et diffusible au site de l'infection) est, à quelques exceptions près, relativement stable dans chaque groupe. Ce paramètre est important à prendre en considération, notamment pour les bêtalactamines dont la LPP est supérieure à 40 %. Le volume de distribution (Vd) qui s'échelonne entre 0,11 et 0,54 l/kg indique que les bêtalactamines se distribuent préférentiellement dans l'eau plasmatique et extracellulaire, leur capacité de diffusion tissulaire (où siègent les infections) est a priori faible.

Peu de bêtalactamines subissent un métabolisme hépatique et sont éliminées par voie biliaire (amoxicilline, pipéracilline, ceftriaxone). Toutes sont éliminées majoritairement par voie rénale et, par conséquent, la plupart des bêtalactamines peuvent être éliminées par hémodialyse. Enfin, à l'exception de la ceftriaxone, les bêtalactamines présentent des demivies d'élimination ($T_{1/2}$) très rapides, de l'ordre d'une heure, ce paramètre ayant une certaine importance, notamment dans le cadre du STP des bêtalactamines.

Tableau VI : Principaux paramètres pharmacocinétiques des bêta-lactamines [38].

DCI	Absorption	Distribution		Métabolisme	Élimination			
	F (%)	LPP (%)	Vd (l/kg) ^a	Hépatique (%)	Rein (%)	Bile (%)	Hémodialyse (coefficient d'extraction)	T1/2 (h)
Pénicillines								
Pénicilline G								
Pénicilline G		40-60	0,35	15-20	60-90		Oui	0,5
Benzathine Benzylpénicilline		55	0,35		85-95	5	Oui	0,5
Pénicilline V								
Pénicilline V	55-60	65-80	0,54	?			?	0,5-1
Pénicilline M								
Oxacilline		90-95	0,40	45	60	10	Non	0,5-1
Cloxacilline	70	90-98	0,14		70-80	20-30	Non	0,75
Pénicilline A								
Amoxicilline	80	17	0,30	20	70-80	5-10	Oui (47 %)	1
Pivmécilina	75	10-15	0,41	20	40	?	Oui (50-70 %)	1
Pénicillines antioxygéniques								
Pipéracilline		21	0,25		60-80	10-20	Oui (20-50 %) (+ tazobactam 40 %)	1
Ticarcilline		45	0,21		100		Oui (20-50 %) (+ acide clavulanique 34 %)	1-1,5
Témocilline		85	0,30		80		Oui (ND)	4,5 (ntaveineuse) 5,4 (ntamusculaire)
Céphalosporines								
C1G								
Céfaclor	80-90	25-50	0,37		80-90		Oui (30 %)	0,6-0,9
Céfadroxil	80-90	15-20	0,33		80-90		Oui (75 %)	1,6-2
Céfalexine	85-90	6-10	0,26		> 90		Oui (58 %)	0,75-1,1
Céfadrine	100	6-30			?	?		0,75-1,1
Céfazoline		85-90	0,14		60-80		Oui (62 ± 8 %)	1,5-2,5

DCI	Absorption		Distribution		Métabolisme		Élimination		
	F (%)	LPP (%)	Vd (l/kg) ^a	Hépatique (%)	Rein (%)	3lle (%)	Hémodialyse (coefficient d'extraction)	T1/2 (h)	
C2G									
Céfuroxime-axétil	30-40	33	0,39		85		Cui (25 %)	1,4	
Céfotaxime		85-80	0,11		85		Cui (20-50 %)	0,75-1	
Céfamandole		56-73	0,18		65-85		Non	1,1	
C3G									
Céfixime	50	70	0,21	?	16-20	25	Non	3-4	
Céfotiam-hexétil	45	40	0,50	?	30-35		Cui (30-40 %)	1	
Cefpodoxime-proxétil	40-50	40	0,43		80		Cui (22 %)	2,4	
Cefprozime		20-40	0,20	Métabolite actif	60		Cui (ND)	0,6 (intraveineuse) 1,3 (intramusculaire)	
Ceftazidime		3-15	0,19		95		Cui (55 %)	2	
Ceftriaxone		95	0,14		50	40	Cui (40 %)	8	
C4G									
Céfépime		20	0,26		85		Cui (72,2 ± 6,4 %)	2	
C5G									
Ceftupiprôle médocanil		16	0,26		?		Cui (ND)	3	
Ceftaroline		20	0,29	?	88		Cui (ND)	2,5	
Carbapénèmes									
Erapipénem		90	0,11	6	80		Cui (30 %)	4	
Impipénem-cilastazine		20	0,16 (impipénem) 0,14 (cilastazine)		80		Cui (54,8 %) (+ cilastazine 62,8 %)	1	
Mertapénem		2	0,30	28	70		Cui (ND)	1	
Monobactam									
Azténonam		50	0,16	?	50		Cui (38 %)	1,5	
Bêta-lactames-inhibiteurs bêta-lactamases									
Acide clavulanique		25	0,20	?	40-65		Cui (34 %)	1	
Tazobactam				?	80		Cui (40 %)	1	
Ampicilline		28	0,33		80-85		Cui	1	
Subactam		38	0,33		75-80		Cui	1	
Avibactam			0,31				Cui	2	
Ceftolozane-tazobactam		16-20	0,19		95		Cui (ND)	3	

1.3 Prescription des bêta-lactamines chez la femme enceinte

1.3.1 Pénicillines

Tableau VII : Données de tératogénéicité et d'innocuité des pénicillines

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Amoxicilline Ampicilline Cloxacilline Oxacilline Pénicilline G Pénicilline V Pipéracilline Pivampicilline Ticarcilline	<p>Pas d'augmentation du risque de malformation majeure chez plus de 26 000 femmes traitées avec une pénicilline au premier trimestre dans 2 études de surveillance [36].</p> <p>Pas d'augmentation significative du risque de malformation majeure chez 7216 enfants exposés à l'amoxicilline au premier trimestre ou chez 14 534 enfants exposés à n'importe quel moment de la grossesse dans une étude de cohortes rétrospective [37].</p>	<p>Les pénicillines sont les antibiotiques dont l'innocuité chez la femme enceinte est la mieux connue.</p> <p>Elles peuvent être utilisées tous les trimestres et représentent la première intention de traitement parmi les antibiotiques.</p>

1.3.2 Inhibiteurs des bêta-lactamases

Tableau VIII: Données de tératogénicité et d'innocuité des Inhibiteurs des bêta-lactamases

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Acide clavulanique	<p>Pas d'augmentation du risque d'anomalie congénitale chez 556 nouveau nés exposés au premier trimestre dans une étude de surveillance[36].</p> <p>Aucune différence significative entre le taux de malformations majeureschez 191 patientes ayant reçu l'association amoxicilline/ clavulanate au premier trimestre et un groupe témoin exposé à l'amoxicilline seule. Aucune différence non plus entre les taux d'avortements spontanés, de naissances vivantes, de prématurité et poids à la naissance [37,38].</p>	L'acide clavulanique peut être utilisé tous les trimestres de la grossesse.
Tazobactam	<p>Aucun effet tératogène mis en évidence chez 2 espèces animales avec le tazobactam seul et associé à la pipéracilline[39].</p> <p>Aucune donnée humaine.</p>	<p>Vul'absence de données, l'utilisation du tazobactam n'est pas recommandée pendant la grossesse.</p> <p>Il peut cependant être employé si la condition maternelle le justifie.</p>

1.3.3 Céphalosporines

Tableau IX: Données de tératogénicité et d'innocuité des céphalosporines

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
<p>1° génération :</p> <p>Céfadroxil/Céphalexine</p> <p>Céphalotine/Céfazoline</p> <p>2° génération : Céfaclor/ Céfotétane/Céfoxitine/Cefp rozil/Céfuroxime</p> <p>3° génération : Céfixime/ Céfotaxime/Ceftazidime/ Ceftizoxime/ Ceftriaxone</p> <p>4° génération : Céfépime</p>	<p>Plus de 6300 cas d'exposition aux céphalosporines au premier trimestre rapportés (davantage de données avec les céphalosporines de première génération : céphalexine) : pas d'augmentation du taux de malformations congénitales[40,41].</p>	<p>Les céphalosporines peuvent être utilisées tous les trimestres de la grossesse.</p>

1.3.4 Carbapénèmes

Tableau X: Données de tératogénicité et d'innocuité des Carbapénèmes

DCI	Donnés d'innocuité	Commentaires
Doripénem Ertapénem Imipénem Méropénem	Aucun effet tératogène observé avec l'ertapénem, l'imipénem et le méropénem chez au moins 2 espèces animales[39]. Aucune donnée sur son utilisation chez la femme enceinte au premier trimestre n'a été retrouvée.	La structure et le mécanisme d'action des carbapénems sont similaires à ceux des pénicillines. Les carbapénems ne sont pas des antibiotiques de première intention pendant la grossesse. Cependant, la gravité des situations nécessitant leur utilisation justifie leur emploi au cours de la grossesse.

1.3.5 Monobactames

Tableau XI: Données de tératogénicité et d'innocuité des monobactames

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Aztréonam	Les données cliniques sont insuffisantes, les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique[42].	En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'aztréonam peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin.

2. MACROLIDES

Les macrolides sont une classe d'antibiotiques largement prescrits, en particulier dans les infections ORL et bronchopulmonaires. Ils sont soit bactériostatiques, soit bactéricides sur les germes qui leur sont sensibles. Ils sont inactivés par les acides et présentés sous des formes orales à enrobage acido-résistant[43].

2.1 Spectre d'action des macrolides

Le spectre antibactérien, assez vaste, est essentiellement ciblé sur les germes à gram positif car ils pénètrent mal au travers de la membrane externe des bactéries à gram négatif, à quelques exceptions près (très utiles en clinique : *Neisseria spp*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Legionella pneumoniae* entre autres).

Spectre préférentiel :

- Bactéries intracellulaires : *Chlamydia sp*, *Mycoplasma sp*, *Legionella pneumophila*, *Bartonella henselae* (maladie des griffes du chat) ;
- Cocci à gram positif: streptocoques bêta-hémolytiques, SARM ;
- Bacilles à gram positif: *Corinebacterium diphtheriae*, *Actinomyces*;
- Cocci à gram négatif: *Branhamella catarrhalis*, méningocoque ;
- Bacilles à gram négatif: *H. pylori* (clarithromycine), *Campylobacter jejuni*, *Bordetella pertussis*, *Treponem pallidum*.

Les macrolides ont également une activité sur *Toxoplasma gondii*.

Ils seront inactifs sur *Pseudomonas sp* et sur les entérobactéries du fait de l'imperméabilité de la paroi bactérienne[44].

2.2 Pharmacocinétique des macrolides

La biodisponibilité des macrolides varie de 30 à 80% selon les produits et les sujets en raison d'une résorption incomplète et d'un métabolisme hépatique. Leur liaison aux protéines est cliniquement peu significative (sauf la roxithromycine : 96%).

Leur caractère lipophile leur accorde une très bonne diffusion dans les tissus comme le poumon, le foie, la bile, les reins, ou les amygdales, mais ils ne passent pas dans le LCR. Leur concentration intracellulaire est particulièrement élevée dans les macrophages et les polynucléaires. Ils sont métabolisés par la voie des cytochromes P450 (CYP 3A4) et éliminés par la bile. Leur demi-vie d'élimination est très variable : 2 à 3h pour l'érythromycine, la

josamycine et la clarithromycine, 8 à 10h pour la roxithromycine et la spiramycine et plus de 2 jours pour la dirithromycine et l'azithromycine (séquestration tissulaire)[43].

Tableau XII: Principaux paramètres pharmacocinétiques des macrolides [46].

	Tmax (h)	Liaison Protéique (%)	Elimination urinaire (%)	Demi-vie (h)
Erythromycine ²	1	65	<10	2
Clarithromycine	1.7	70	36	3.8
Dirithromycine	3	15-30	2	44
Roxithromycine	2.2	96	>50	10
Josamycine	1	15	<10	2
Midécamycine ¹	1	<30	<5%	2
Azithromycine	2-3	20	12	40
Télithromycine	1	13	13	7-10
Spiramycine	2	10 ?	14	5

2.3 Prescription des macrolides chez la femme enceinte

Tableau XIII: Données de tératogénicité et d'innocuité des macrolides

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Azithromycine	Pas d'augmentation du risque d'anomalie congénitale observée parmi plus de 2 430 expositions au premier trimestre et 2 500 au cours de la grossesse[45,46,47].	L'azithromycine peut être utilisée tous les trimestres de la grossesse.
Clarithromycine	Pas d'augmentation du taux de malformations congénitales notée chez plus de 760 femmes traitées au cours du premier trimestre dans plusieurs études[48,49].	Une exposition à la clarithromycine au cours de la grossesse ne semble pas inquiétante et ne requiert pas de suivi obstétrical particulier.
Érythromycine	Pas d'augmentation du risque de malformation congénitale parmi plus de 13 700 expositions au premier trimestre dans 3 études de cohortes et 4 études de surveillance[50,51,52].	L'érythromycine peut être utilisée tous les trimestres de la grossesse.
Spiramycine	Pas d'association entre l'exposition à un macrolide (spiramycine, roxithromycine, oleandomycine ou josamycine) au premier trimestre et des anomalies congénitales dans une étude cas-témoins[53].	Elle est recommandée pour la prévention de la toxoplasmose congénitale.
Télithromycine	Aucune donnée sur son utilisation chez la femme enceinte n'a été retrouvée[36].	L'utilisation de la télithromycine pendant la grossesse est à éviter en raison du manque de données et de l'existence d'options de traitement mieux connues.

3. SULFAMIDES

La classe des sulfamides est une classe d'antibiotiques relativement ancienne, commercialisée au début des années 1950. Elle ne comporte aujourd'hui plus que cinq molécules :[54]

- le sulfaméthoxazole, associé au triméthoprim (Bactrim ®)
- la sulfadiazine (Flammazine ®1 % crème)
- le sulfaméthizol
- le sulfafurazole
- le sulfadoxine associé à la pyriméthamine (n'est plus commercialisé)

3.1 Spectre d'action des sulfamides

Le spectre d'activité des sulfamides était initialement très large, ce qui a conduit au succès de leur utilisation. Mais peu à peu des résistances sont apparues, de nature chromosomique ou plasmidique [55].

Tableau XIV: Spectre d'action des sulfamides [58].

Catégories	Espèces sensibles
Aérobies à Gram positif	<i>Corynébactéries / Listeria / Staphylococcus aureus / Staphylococcus à coagulase négative/ Streptococcus/ Streptococcus pneumoniae</i>
Aérobies à Gram négatif	<i>Citrobacter freundii / Enterobacter / Escherichia coli / Haemophilus Klebsiella / Morganella / Pasteurella Proteus / Salmonella Shigella / Vibrio cholerae</i>
Anaérobies	<i>Peptostreptococcus</i>

3.2 Pharmacocinétique des sulfamides

La plupart des molécules ayant des indications très limitées, nous nous focaliserons sur deux d'entre elles : l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole et la sulfadiazine.

Tableau XV: Caractéristiques pharmacocinétiques des sulfonamides les plus courantes [59].

Molécule	Demi-vie (h)	Biodisponibilité orale	Métabolisme-élimination	Dialysable
Sulfaméthoxazole	9-11 h	≈ 90 % T_{max} <i>per os</i> : 3 h	Métabolisme par acétylation (85 %), métabolites inactifs Élimination rénale 80 % sous forme inchangée et métabolisée	Oui
Triméthoprim	10-12 h	≈ 90 % T_{max} : 1-4 h	Partiellement métabolisé (25 %) Molécule très liposoluble à diffusion intracellulaire	
Sulfadiazine	10-12 h	≈ 95 % T_{max} : 3-6 h	Métabolisme partiel par acétylation (30 %), métabolites inactifs Élimination rénale majoritaire	Oui (25 %)

3.2.1 Distribution

Les sulfonamides sont bien distribuées dans le compartiment extracellulaire. Elles diffusent rapidement dans les tissus et dans les sécrétions : le LCS, l'oreille moyenne, les amygdales et la salive, les poumons et les sécrétions bronchiques, la prostate et le liquide séminal, les sécrétions vaginales, l'os. Elles traversent la barrière placentaire et passent dans le lait maternel.

3.2.2 Métabolisme

Ces molécules subissent un métabolisme hépatique par acétylation.

Chez le prématuré et le nouveau-né, la demi-vie est allongée du fait de l'immaturité hépatique.

3.2.3 Élimination

La demi-vie augmente avec l'âge et semble directement corrélée à la clairance de la créatinine[56].

3.3 Prescription des sulfamides chez la femme enceinte

Tableau XVI: Données de tératogénicité et d'innocuité des sulfamides

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Sulfaméthoxazole- Triméthoprime	Augmentation du taux de malformations majeures par rapport aux valeurs attendues de la population générale dans une étude de surveillance réalisée auprès de 2296 nouveau-nés exposés au cours du premier trimestre. 5,5 % de malformations majeures observées dont 1,6 % de malformations cardiovasculaires[36]. Anomalies des voies urinaires : 3,8 fois le risque de base. Anomalies du tube neural : 4,3 à 4,8 fois le risque de base [57,58,59].	L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole est considérée comme tératogène et contre-indiquée avant 10 semaines d'aménorrhées (SA). Au-delà de 10 SA, un traitement par cotrimoxazole pourra être envisagé. Toutefois, si son utilisation est nécessaire, la prise d'un supplément d'acide folique de 5 mg est recommandée pendant le traitement.
Sulfadiazine (1 %)	Pas d'augmentation de la survenue de malformations majeures dans 2 études de surveillance rapportant plus de 2700 expositions à un sulfamide pendant le premier trimestre [36].	Du fait de sa faible absorption, l'utilisation de la sulfadiazine d'argent pendant la grossesse ne devrait pas comporter un risque augmenté d'anomalie. Cependant, il est recommandé de l'utiliser sur une surface limitée et pour une courte période.
Sulfaméthizol	Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du sulfaméthizol lorsqu'il est administré pendant la grossesse[60].	L'utilisation du sulfaméthizol est déconseillée pendant la grossesse. Dans le cas d'un traitement en fin de grossesse, une surveillance néonatale de quelques jours s'impose.

4. TETRACYCLINES

Les tétracyclines ou cyclines sont actuellement au nombre de huit, avec une activité et une diffusion plus importantes pour les plus récentes d'entre elles : [61]

Les cyclines de première génération : la tétracycline l'oxytétracycline et la chlortétracycline.

Les cyclines de deuxième génération : la doxycycline, la minocycline, la lymécycline, la métacycline ou méthylèncycline et la tigécycline, un antibiotique réservé à l'usage hospitalier.

Les tétracyclines peuvent provoquer des anomalies dentaires et osseuses chez le fœtus.

4.1 Spectre d'action des tétracyclines

Le spectre antibactérien initial des tétracyclines était large, mais il s'est beaucoup réduit du fait de l'acquisition de résistances. Actuellement, le spectre utile est le suivant :

- Germes habituellement sensibles : *Brucella*, *Pasteurella*, *H. influenzae*, *Chlamydia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Rickettsies (Coxiella burnetii)*, *T. pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospires*, *Propionibacterium acnes*;
- Germes inconstamment sensibles : *Neisseria gonorrhoea*, *Vibrio cholerae*;
- Germes fréquemment résistants : staphylocoques méti-S, streptocoques, pneumocoques, *Salmonella typhi*, *Clostridium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*[62].

4.2 Pharmacocinétique des tétracyclines

La résorption intestinale peut être réduite par la formation de complexes avec des sels de cations divalents et par la prise simultanée d'aliments. La diffusion est satisfaisante dans les différents compartiments de l'organisme, toutefois, le passage de la barrière hémato-encéphalique est insuffisant pour produire des concentrations thérapeutiques. La minocycline présente des concentrations salivaires importantes. L'élimination est mixte, par filtration glomérulaire rénale et par excrétion biliaire (cycle entéro-hépatique) [63].

Tableau XVII: Paramètres pharmacocinétiques des tétracyclines [67].

	Doxycycline	Lymécycline	Métacycline	Minocycline
Absorption (%)	95-100		60	95-100
Tmax (h)	2-3	2-4	2-3	PO : 3-4, IM : 2
Cmax (mg/l)	3-5 (200 mg PO)	1,5-4 (300 mg)	2-3 (300 mg PO)	PO : 1-2 (100 mg) IM : 1,52 (200 mg) IV : 3-6 (100 mg)
Fixation aux protéines (%)	80-90	32-64	75	70-80
Vd (L)	50			60
Temps de demi-vie (h)	16-22	8-10	14	18
Métabolisme	Non		20 % métabolite actif	50 % métabolite inactif
Cycle entéro-hépatique	Non	Oui	Oui	Oui
Voie d'élimination	Rénale (20%) / biliaire	Rénale / biliaire	Fécale (65 %) / rénale	Urinaire (30-40 %) / fécale
Clairance rénale (ml/min)			31	10

4.3 Prescription des tétracyclines chez la femme enceinte

Tableau XVIII: Données de tératogénicité et d'innocuité des tétracyclines

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Doxycycline Minocycline Tétracycline Tigécycline	<p>Pas d'augmentation du taux de malformations majeures notée chez des nouveau-nés exposés à des tétracyclines au premier trimestre dans des études de surveillance : plus de 1 300 à la tétracycline, près de 1 800 à la doxycycline et près de 200 à la minocycline[36,50].</p> <p>Décoloration permanente jaune-brun des premières dents, rapportées après une exposition in utero. Formation d'un complexe entre les tétra-cyclines et le calcium orthophosphate qui sera incorporé aux os et aux dents en cours de calcification. Période à risque de décoloration des dents par les tétracyclines : à partir de 16 semaines d'âge gestationnel[36,64,65,66].</p>	<p>L'exposition à une tétracycline au premier trimestre ne requiert pas de suivi obstétrical particulier.</p> <p>Les tétracyclines sont à éviter pendant la grossesse, en particulier à partir de 16 semaines, car il existe un risque de décoloration des dents chez l'enfant exposé in utero.</p>

5. GLYCOPEPTIDES

Actuellement, cinq glycopeptides sont commercialisés, toutes à prescription hospitalière. Toutes sont administrables par voie intraveineuse, la téicoplanine étant également administrable par voie orale[67].

5.1 Spectre d'action des glycopeptides

Les glycopeptides ne sont actifs que sur les bactéries à Gram positif : staphylocoques (sensibles et résistants à la méticilline, méti-S et méti-R), streptocoques (dont pneumocoque), entérocoques, *Listeria sp*, corynébactéries et anaérobies à Gram positif dont *C. difficile*[68].

5.2 Pharmacocinétique des glycopeptides

Après administration par voie intraveineuse, la vancomycine diffuse dans la plupart des tissus. La diffusion dans l'os est limitée d'où la nécessité de posologies et de concentrations plasmatiques plus élevées dans le traitement des infections ostéoarticulaires. Le volume de distribution varie entre 0,4 et 1 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, elle varie entre 25 et 55 % d'après la littérature. La vancomycine se lie principalement à l'albumine et aux immunoglobulines A (IgA).

La vancomycine n'est pas métabolisée dans l'organisme. Elle est excrétée par le rein sous forme inchangée, 75 à 90 % de la dose sont éliminés dans les urines après 24 heures chez le patient normorénal après administration d'une dose unique[69].

Concernant la téicoplanine, sa diffusion tissulaire est similaire à celle de la vancomycine. Le Vd est de 0,9 à 1,6 l/kg. Elle semble mieux diffuser dans l'os mais ne pénètre pas dans les méninges. Elle est davantage liée aux protéines plasmatiques que la vancomycine (90-95 %). La téicoplanine n'est pratiquement pas métabolisée (2 à 3 % de la dose) et est éliminée presque exclusivement par le rein sous forme inchangée. Sa demi-vie terminale est particulièrement longue, de l'ordre de 83 à 168 heures[70].

Tableau XIX: Paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine et la téicoplanine [70].

	Voie d'administration	Posologie	Fixation protéique (%)	Volume de distribution (L/kg)	Demi-vie (h)	Elimination (%)	Concentrations sériques et tissulaires (%)			
							os	bile	sécrétions bronches	LCR
Teicoplanine	IV, IM	Adulte : Dose de charge : 12 mg/kg/j pendant 36 h puis 6 mg/kg/j Enfant : Dose de charge : 20 mg/kg/j Pendant 36 h puis 10 mg/kg/j	90	1	70-100	Rénale à 80%	0,1	2	5	< 0,1
Vancomycine	IV, PO	Adulte : PO : 30 mg/kg/j IV : dose de charge 15 mg/kg puis 30 à 60 mg/kg/j en 3 x ou perfusion continue Enfant, nourrisson : PO : 50 mg/kg/j IV : idem adulte	55	0,4	6-8	Rénale 80 à 90%	1	0,1	4,5	< 0,1

5.3 Prescription des glycopeptides chez la femme enceinte

Tableau XX:Données de tératogénicité et d'innocuité des glycopeptides

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Vancomycine	Pas de néphrotoxicité ni d'ototoxicité observée dans une étude réalisée auprès de 10 enfants exposés in utero pendant au moins une semaine à la vancomycine au deuxième ou troisième trimestre. [71]Aucun cas d'exposition au premier trimestre retrouvé dans la littérature médicale.	La vancomycine est donc utilisable en cas de grossesse quel que soit le terme.
Téicoplanine	Les données disponibles sont beaucoup plus pauvres concernant la téicoplanine mais la demi-vie longue peut être un facteur de risque d'accumulation[72].	Lorsqu'un glycopeptide est indiqué, il est ainsi recommandé de préférer la vancomycine à la téicoplanine en cas de grossesse.

6. AMINOSIDES

Les aminosides sont des médicaments indiqués dans les infections sévères (chocs septiques, infections à risque (nosocomiales ou sur matériel implanté) touchant des patients fragiles (immunodéprimés, nouveau-nés) en traitement probabiliste ou en traitement documenté[73].

6.1 Spectre d'activité des aminosides

Les aminosides présentent une bactéricidie rapide, intense et concentration-dépendante contre les germes sensibles[74].

Tableau XXI: Spectre d'action des Aminosides [78].

Catégories	Espèces sensibles
Bacilles à Gram négatif aérobies	Entérobactéries, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>
CGP aérobies	SAMS
Bacilles à Gram positif aérobies	<i>L. monocytogenes</i> , <i>Bacillus spp.</i> , corynébactéries
Bacilles acido-alcool-résistants aérobies	<i>Mycobacterium sp.</i>

6.2 Pharmacocinétique des aminosides

Les propriétés pharmacocinétiques des aminosides sont comparables. Ces molécules ne sont pas absorbées par voie orale (elles ne sont pas dégradées dans le tractus gastro-intestinal). Pour une utilisation systémique, seule la voie parentérale est possible. Ce sont des molécules très polaires, très hydrosolubles et peu liposolubles. Elles présentent une faible fixation aux protéines, de l'ordre de 20 %. Leur Vd est faible et variable, de l'ordre de 0,2 à 0,4 l/kg. Ils diffusent relativement mal dans de nombreux tissus (graisses, os, muscles striés) tandis qu'ils peuvent s'accumuler dans le parenchyme rénal ou l'oreille interne.

Les aminosides passent la barrière placentaire et passent également dans le lait maternel.

Les aminosides ne sont pas métabolisés et sont éliminés sous forme active par voie rénale, sans sécrétion biliaire ni digestive. Leur demi-vie d'élimination est d'environ deux heures chez les patients ayant une fonction rénale normale[75].

Tableau XXII: Principaux paramètres pharmacocinétiques des aminosides [79].

	Administration	Excrétion urinaire (%)	Liaison protéique (%)	Vol. Distribution (l/kg)	Demi-vie (h)	Cp max (mg/l)	Cp résiduelle (mg/l)
amikacine	IM, IV lente	>90	<10	0,3	2-3	20-30	<5
dibécacine	IM, IV lente						
gentamicine	IM, IV lente	>90	<10	0,3	2-3	5-10	<2
isépamicine	IM, IV lente						
néomycine	topique	(non pertinent : diffusion supposée nulle)					
netilmicine	IM, IV lente	80-90	<10	0,2	2-3	5-12	<2
spectinomycine	IM, IV lente						
streptomycine	IM, IV lente	50-60	48	0,25	2-3		
tobramycine	IM, IV lente	>90	<10	0,33	2-3	5-10	<2

6.3 Prescription des aminosides chez la femme enceinte

Tableau XXIII: Données de tératogénicité et d'innocuité des aminosides

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Amikacine Gentamicine Kanamycine Néomycine Paromomycine Streptomycine Tobramycine	Pas d'association avec une augmentation du taux de malformations congénitales dans une étude cas témoins (gentamicine, streptomycine, spectinomycine, tobramycine par voie parentérale et néomycine par voie orale)[53]. 10 cas d'ototoxicité rapportés à la suite d'une exposition in utero à la Kanamycine[36].	En cas de besoin absolu d'utilisation d'un aminoside chez la femme enceinte, il convient de respecter les modalités de traitement habituelles et de prévoir un bilan auditif complet chez le nouveau-né.

7. QUINOLONES

Les quinolones et fluoroquinolones sont des antibiotiques qui s'utilisent principalement par voie orale et injectable, ainsi que pour certaines d'entre elles par voie oculaire et auriculaire[76].

Quinolones de 1^{re} génération (ou urinaires) : •acide pipémidique • fluméquine

Quinolones de 2^e génération ou fluoroquinolones (ou systémiques) :

•ciprofloxacine • lévofloxacine • loméfloxacine • moxifloxacine • norfloxacine
•ofloxacine • péfloxacine

7.1 Spectre d'activité des quinolones

1-Quinolones de première génération: essentiellement entérobactéries.

2-Fluoroquinolones (2^{ème} génération): élargissement vers SASM, pyo, intracellulaires.

3-Fluoroquinolones anti-pneumococques (3^{ème} et 4^{ème} génération):

Élargissement vers streptocoques et anaérobies.

7.2 Pharmacocinétique des quinolones

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques de la ciprofloxacine, de la lévofloxacine, de la moxifloxacine et de l'ofloxacine sont résumées dans le tableau 24. La demi-vie longue de la moxifloxacine autorise une administration unique quotidienne (400 mg/j par voie orale ou intraveineuse). Les concentrations importantes obtenues avec la lévofloxacine permettent également dans certains cas l'administration de 500 mg une fois par jour par voie orale ou intraveineuse. La ciprofloxacine (500 à 750 mg par prise par voie orale et 200 à 400 mg par prise par voie intraveineuse) et l'ofloxacine (200 mg par prise par voie orale ou intraveineuse) nécessitent deux administrations par jour à 12 heures d'intervalle, voire dans certains cas jusqu'à trois administrations par jour[77].

Tableau XXIV: Principaux paramètres pharmacocinétiques des quinolones [81].

	Ciprofloxacine	Lévofloxacine	Moxifloxacine	Ofloxacine
Biodisponibilité (%)	70	99	90	98
Liaison protéique (%)	20-40	24-38	50	32
Métabolisme	Hépatique à 15 %	< 5 %	Hépatique à 52 %	< 5 %
Élimination	Urinaire et biliaire	Urinaire	Urinaire et biliaire	Urinaire
Demi-vie (h) ^a	4	6-8	12	9
Dose <i>per os</i> (mg)	500/12 h	500/24 h	400/24 h	400/24 h

7.3 Prescription des quinolones chez la femme enceinte

Tableau XXV: Données de tératogénéicité et d'innocuité des quinolones

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Ciprofloxacine	<p>Les données disponibles sur l'administration de la ciprofloxacine chez la femme enceinte ne font apparaître aucune malformation ou toxicité fœtale/néonatale de la ciprofloxacine.</p> <p>En phase prénatale et chez les jeunes animaux, des effets sur le cartilage immature ont été observés lors de l'exposition aux quinolones. La survenue d'atteintes articulaires causées par le médicament sur le cartilage de l'organisme immature humain/du fœtus ne peut donc être exclue [78].</p>	<p>Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la ciprofloxacine pendant la grossesse.</p>
Lévofloxacine Moxifloxacine Norfloxacine Ofloxacine	<p>Méta-analyse regroupant 5 études réalisées auprès de 984 femmes traitées au premier trimestre : pas d'augmentation significative du risque de malformation majeure, de prématurité, de petit poids à la naissance ou de mortinaissance [79].</p>	<p>peuvent être utilisées en 2ème intention quel que soit le terme de la grossesse.</p>

8. FOSFOMYCINE

La fosfomycine est l'unique médicament de sa classe. Découverte en 1969, elle est commercialisée sous deux présentations : une forme injectable de fosfomycine sodique réservée à l'usage hospitalier et une forme orale d'un sel stable de fosfomycine-trométamol. Ces deux présentations correspondent à des indications différentes de l'antibiotique[80].

8.1 Spectre d'activité de la fosfomycine

La fosfomycine possède un spectre antibactérien large, incluant des bactéries à Gram positif dont les staphylocoques (sensibles et résistants à la méticilline), les entérocoques, le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) et des espèces à Gram négatif dont la plupart des entérobactéries responsables d'infections urinaires (*Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Proteus sp*, *Enterobacter sp*), mais aussi *N. meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Haemophilus influenzae*[81].

8.2 Pharmacocinétique de la fosfomycine

La fosfomycine n'est pas absorbée par voie orale.

Elle diffuse très bien dans la plupart des tissus du fait de sa petite taille, de son hydrosolubilité et de sa faible fixation aux protéines plasmatiques (< 10 %). Elle pénètre notamment bien au niveau du SNC, des tissus mous, des poumons, des valves cardiaques et du tissu osseux où elle est partiellement chélatée.

La fosfomycine n'est pas métabolisée et n'est pas excrétée dans la bile. Elle est éliminée exclusivement sous forme inchangée dans les urines. Sa demi-vie est courte chez les patients ayant une fonction rénale normale, environ deux heures[82].

Tableau XXVI: Principaux paramètres pharmacocinétiques de la fosfomycine [82].

Voie d'administration	Posologie	Fixation protéique (%)	Volume de distribution (L/kg)	Demi-vie (h)	Élimination (%)	Concentration sériques / tissulaires			
						os	bile	bronches	LCR
IV	Adulte : 200 mg/kg/j x 3 Enfant, nourrisson : 120-150 mg/kg/j x3	10	0,3	2	Rénale à 99%	0,3	< 0,1	0,1-0,4	0,2

8.3 Prescription de la fosfomycine chez la femme enceinte

Tableau XXVII: Données de tératogénicité et d'innocuité de la fosfomycine

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Fosfomycine	<p>Aucun effet tératogène mis en évidence chez 2 espèces animales [39].</p> <p>Bien que l'efficacité de la fosfomycine en dose unique dans les cystites non compliquées ait été évaluée dans différentes études, peu de données sont cependant disponibles sur les issues de grossesse, en particulier en cas d'exposition au premier trimestre [36].</p>	<p>La fosfomycine est réservée au traitement des infections urinaires non compliquées à partir du 2^{ème} trimestre. Toutefois, une exposition accidentelle au premier trimestre ne requiert pas de suivi obstétrical particulier.</p>

9. ANTITUBERCULEUX

Quatre antibiotiques antituberculeux sont employés à l'heure actuelle :

La rifampicine, l'isoniazide, l'éthambutol et le pyrazinamide. Ils sont utilisés en association dans le traitement de la tuberculose maladie, en monothérapie ou en bithérapie dans le traitement prophylactique des sujets ayant été en contact avec des malades contagieux.

Le traitement antituberculeux a trois objectifs principaux :

- diminuer rapidement le nombre des bacilles en croissance afin de réduire la sévérité de la maladie et de prévenir la transmission de l'agent infectieux ;
- éradiquer tous les foyers restants afin de garantir une guérison durable et prévenir une éventuelle rechute après arrêt du traitement ;
- prévenir l'apparition de résistances au traitement[83].

9.1 Spectre d'activité des antituberculeux

Mycobacterium tuberculosis (bacille de Koch), une bactérie non sporulante et aérobie stricte, caractérisée par la présence d'une paroi, formée notamment d'acides mycoliques. La bactérie se transmet à l'homme par voie aérienne (gouttelettes).

9.2 Pharmacocinétique des antituberculeux

Tableau XXVIII : Principaux paramètres pharmacocinétiques de la rifampicine, de l'isoniazide, du pyrazinamide et de l'éthambutol [88].

Molécule	Biodisponibilité (%)	Liaison aux protéines (%)	T _{max} (h)	Demi-vie (h)	Élimination
Rifampicine	90	89	1-3	3,5	Biliaire après métabolisme (métabolite actif : 25-désacétylrifampicine)
Isoniazide	40-80	≈ 0	1-2	1,1 (acétyleur rapide) 3,1 (acétyleur lent)	Urinaire sous forme inchangée (9-30 %) et biliaire après métabolisme
Pyrazinamide	73	40	1-2	10	Urinaire après métabolisme hépatique (métabolite actif <i>in vitro</i> : acide pyrazinoïque)
Éthambutol	80	10-30	2-3	2-4	Urinaire sous forme inchangée (80 %)

9.3 Prescription des antituberculeux chez la femme enceinte

Tableau XXIX: Données de tératogénicité et d'innocuité des antituberculeux

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Rifampicine	Pas d'augmentation significative du taux de malformations majeures dans une analyse rétrospective de 15 études regroupant 446 grossesses exposées, durant la grossesse, dont 109 au premier trimestre[84,85].	La rifampicine fait partie des antituberculeux de première intention durant la grossesse.
L'isoniazide	Aucun risque tératogène décelé dans une revue de la littérature médicale cumulant 1480 expositions, dont 400 pendant les 4 premiers mois de la grossesse[86].	L'INH fait partie des antituberculeux de première intention durant la grossesse.
Pyrazinamide	Aucun effet tératogène observé chez la souris et le rat [36,84,85,87]. Aucune étude épidémiologique n'a été menée chez les femmes enceintes, mais les paramètres pharmacocinétiques de la molécule suggèrent un possible passage placentaire [85].	En raison des données humaines limitées, le pyrazinamide n'est pas considéré comme un traitement de première intention et n'est pas cité dans les lignes directrices nord-américaines. Les organismes internationaux recommandent toutefois son usage en première intention.
L'éthambutol	Pas d'augmentation du taux de malformations majeures dans une analyse rétrospective de 655 expositions en grossesse, dont 320 au premier trimestre [85].	L'EMB fait partie des agents de première intention pour traiter la tuberculose durant la grossesse.

10. OXAZOLIDINONES

Le linézolide et le tédizolide sont des antibiotiques de synthèse ayant une excellente biodisponibilité orale, un relais per os est donc préconisé dès que la situation clinique du patient le permet.

10.1 Spectre d'activité des oxazolidinones

Espèces sensibles[87].

Catégories	Espèces
aérobies à Gram +	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , staphylocoques à coagulase négative, <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , streptocoques du groupe C, streptocoques du groupe G;
anaérobies à Gram +	<i>Clostridium perfringens</i> , <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> , <i>Peptostreptococcus sp.</i>

10.2 Pharmacocinétique des oxazolidinones

Les oxazolidinones sont des molécules de petites tailles (< 400 Da), amphiphiles. Leurs propriétés pharmacocinétiques sont peu comparables mais caractérisées par une bonne diffusion tissulaire[88].

Tableau XXX: Paramètres pharmacocinétiques du linézolide et le tédizolide [93].

Caractéristiques pharmacocinétiques	Linézolide (600 mg 2/j)	Tédizolide (200 mg/j)
Biodisponibilité (%)	> 95 %	≥ 90 %
C _{min} (mg/l)	2-8	0,4
C _{max} (mg/l)	10-20	1,5-2,5
T _{max} (h)	1,0-2,0	1,0-3,0
AUC _{0-∞} (mg.h/l)	80-140	20-30
Vd (l)	40-50	67-80
Demi-vie plasmatique (h)	4-7	11-12
Clairance (l/h)	4-6	7-9
Liaison aux protéines plasmatiques (%)	30	70-90
Élimination	Métabolites : 50 % urine/10 % fécès ; linézolide : 30 % urine	Métabolites : 20 % urine/80 % fécès

10.3 Prescription du linézolide chez la femme enceinte

Tableau XXXI: Données de tératogénicité et d'innocuité du linézolide

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Linézolide	Aucun effet tératogène observé chez 2 espèces animales pour des doses entraînant une toxicité maternelle [36]. Un cas d'exposition au linézolide chez une patiente de 14 semaines d'aménorrhée, 600 mg 2 fois par jour pendant 4 semaines, aucune malformation rapportée [89].	Le linézolide n'est pas un agent de première intention pendant la grossesse et devrait être utilisé uniquement en l'absence d'autres options de traitement et si la condition maternelle le justifie.

11. ACIDE FUSIDIQUE

L'acide fusidique existe sous différentes formes pharmaceutiques :

- Fucidine ® 2 % crème ou pommade ;
- Fucidine ® comprimés 250 mg ou suspension buvable 250 ou 100 mg ;
- Fucithalmic ® 1 % gel ophtalmique.

Le service médical rendu par ces spécialités est important pour les formes orales (comprimés et suspension buvable) et le gel ophtalmique dans leurs indications. Cependant, pour les formes topiques (pommade et crème) dans toutes leurs indications le service médical rendu reste modéré[90].

11.1 Spectre d'activité de l'acide fusidique

[39]

Tableau XXXII: Spectre d'activité de l'acide fusidique

Catégories	Espèces
Habituellement sensibles	Bactéries gram positif aérobies : <i>Staphylococcus aureus, Staphylococcus non aureus</i> Bactéries gram positif anaérobies : <i>Clostridium difficile, Clostridium perfringens, Propionibacterium acnes</i>
Modérément sensible	<i>Streptococcus sp.</i>

11.2 Pharmacocinétique de l'acide fusidique

L'absorption est bonne (90 %) et rapide par voie orale avec une Cmax atteinte environ deux heures après la prise. La prise alimentaire concomitante peut diminuer la biodisponibilité de l'acide fusidique de 18 %.

L'acide fusidique présente une bonne diffusion humorale, tissulaire (50 % dans les tissus) et dans les tissus mal vascularisés (peau, os aseptique ou infecté, tissu conjonctif infecté, synoviale, sécrétions hépatobiliaires, sécrétions bronchiques, mucus, humeurs aqueuse et vitrée, pus). La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 90 %.

La demi-vie sérique est de 16 ± 3 heures en moyenne.

Une importante propriété pharmacocinétique de l'acide fusidique est son accumulation au cours d'administrations répétées. Ce phénomène est dû à une auto-inhibition de la clairance d'élimination de l'acide fusidique. En raison de cette auto-inhibition d'élimination, l'état d'équilibre peut être obtenu plus tôt.

11.3 Prescription de l'acide fusidique chez la femme enceinte

Tableau XXXIII: Données de tératogénicité et d'innocuité de l'acide fusidique

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Acide fusidique	Aucun effet tératogène observé chez une espèce animale. Aucune étude sur l'utilisation chez la femme enceinte n'a été retrouvée[39].	En l'absence d'alternative, l'acide fusidique pourra être envisagé quel que soit le terme de la grossesse. Par voie oculaire ou cutanée, l'acide fusidique est possible quel que soit le terme de la grossesse.

12. LIPOPEPTIDES CYCLIQUES

La daptomycine est le premier et seul représentant actuellement commercialisé de la famille des lipopeptides cycliques. Bien que sa découverte soit relativement ancienne, son utilisation a longtemps été retardée en raison d'une toxicité musculaire observée lors des premiers essais cliniques, probablement en lien avec le schéma d'administration biquotidien utilisé à l'époque. Cette molécule a présenté un regain d'intérêt avec l'augmentation des résistances aux antibiotiques développés par les bactéries à Gram positif[91].

12.1 Spectre d'activité de la daptomycine

La daptomycine a un spectre incluant la grande majorité des bactéries à Gram positif, dont *S. aureus*, y compris les souches résistantes à la méticilline (SARM) ou de sensibilité réduite aux glycopeptides (GISA), mais aussi *Enterococcus spp*, y compris les ERV. Par ailleurs, la daptomycine est également active sur les bactéries anaérobies à gram positif[91].

12.2 Pharmacocinétique de la daptomycine

La pharmacocinétique de la daptomycine est linéaire jusqu'à 12 mg/kg et est décrite par un modèle bicompartimental.

La demi-vie est prolongée (huit heures en moyenne), et le volume de distribution d'environ 0,1 l/kg, ce qui correspond à une distribution principalement extracellulaire. La fixation aux protéines plasmatiques est très forte, de l'ordre de 90 %, principalement à l'albumine [92].

La daptomycine diffuse peu ou pas dans le LCS, sauf en cas d'infections neurologiques. Sa diffusion dans les tissus des valves cardiaques et des végétations est, en revanche, intéressante en cas d'endocardite. L'élimination de la daptomycine est principalement rénale (54 à 78 %), avec une clairance d'environ 7 à 9 ml/min/kg, dont 4 à 7 ml/min/kg de clairance rénale[93].

12.3 Prescription de la daptomycine chez la femme enceinte

Tableau XXXIV: Données de tératogénicité et d'innocuité de la daptomycine

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Daptomycine	3 cas rapportés d'utilisation de la daptomycine pendant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse : une issue inconnue et 2 enfants sans malformations majeures identifiées[36].	Les données sont insuffisantes pour évaluer l'innocuité de la daptomycine.

13. POLYMYXINES

Les polymyxines représentent un groupe d'antibiotiques de structure polypeptidique, dont la découverte remonte aux années 1940, produits par différentes souches de *Bacillus polymyxa*.

Deux polymyxines sont actuellement utilisées :

- la colistine (ou polymyxine E).
- la polymyxine B, présente dans des médicaments à usage local, principalement en association avec la néomycine et un corticoïde, tels que Polydexa ® (polymyxine B, néomycine, dexaméthasone), Antibio Synalar ® (polymyxine B, néomycine, fluocinolone), ou Maxidrol ® (polymyxine B, néomycine, dexaméthasone)[94].

13.1 Spectre d'activité des polymyxines

Les polymyxines sont principalement actives contre les bactéries aérobies à Gram négatif. Parmi les bactéries à Gram négatif, les genres *Neisseria*, *Proteus*, *Serratia*, *Providencia*, *Brucella* et *Edwardsiella* ne sont pas sensibles aux polymyxines. De manière intéressante, les polymyxines sont efficaces contre des bactéries multirésistantes comme *P. aeruginosa*, *A. baumannii* et *K. pneumoniae*. Une activité a également été rapportée contre certaines mycobactéries, dont *M. tuberculosis*[94].

13.2 Pharmacocinétique des polymyxines

Les études pharmacocinétiques de la colistine sont rendues complexes en raison de l'utilisation d'une prodrogue (CMS). En effet, cette prodrogue est responsable de difficultés analytiques, le CMS se dégradant en colistine ex vivo si le prélèvement n'est pas rapidement analysé. In vivo, cette prodrogue inactive, qui permet une réduction des douleurs au point d'injection et de la néphrotoxicité, est transformée en colistine par hydrolyse. Sachant que la colistine est principalement éliminée par voie rénale[95].

13.3 Prescription des polymyxines chez la femme enceinte

Tableau XXXV: Données de tératogénicité et d'innocuité des polymyxines

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
la polymyxine B (Cutanée et oculaire)	Étude de surveillance rapportant 7 cas d'exposition au premier trimestre : pas d'augmentation du risque de malformation notée, mais le nombre limité d'expositions ne permet pas de formuler des conclusions [36].	En raison de sa faible biodisponibilité par voies cutanée et oculaire ainsi que de son poids moléculaire élevé, l'utilisation de la polymyxine B au cours de la grossesse ne fait pas attendre à un risque augmenté d'anomalie, en dépit du nombre limité de données disponibles.
La polymyxine E (colistine)	Il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes enceintes exposées à la colistine mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. La colistine n'est pas tératogène chez l'animal. La colistine passe le placenta[96].	La polymyxine E peut être utilisée au cours de la grossesse.

14. ROLE DE LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE DANS LA DECISION DU CHOIX D'UN ANTIBIOTIQUE

L'antibiogramme est un examen de laboratoire visant à déterminer la sensibilité d'une bactérie à différents antibiotiques. En effet, de nombreuses bactéries sont devenues, avec le temps, résistantes aux antibiotiques. Il n'est donc pas toujours évident de trouver l'antibiotique qui sera efficace pour traiter une souche bactérienne donnée.

L'objectif d'une antibiothérapie chez la femme enceinte est d'administrer le bon médicament, sous la bonne forme, au bon moment, à la bonne dose, par la bonne voie et avec la bonne documentation afin d'éviter un échec thérapeutique qui peut présenter une complication grave qui met le pronostic de la femme et son bébé en danger [97].

En pratique, on réalise un antibiogramme à partir d'un prélèvement effectué sur le patient et mis en culture au laboratoire. Ces prélèvements sont très variés : il peut s'agir de sang, de pus, d'urine, etc. Le prélèvement est examiné au microscope : certaines bactéries peuvent être visibles à ce stade. Il est ensuite utilisé pour ensemercer différents milieux de culture (gélose), de manière à favoriser la multiplication des bactéries responsables de l'infection. Après identification du germe on réalise l'antibiogramme.

A partir des résultats d'un antibiogramme, le médecin dispose d'un choix d'antibiotiques efficaces dont il doit adapter la prescription aux données cliniques. Il doit également faire en sorte que l'antibiotique choisi puisse pénétrer en quantité suffisante là où siège l'infection [98].

14.1 Antibiogramme par diffusion en milieu gélosé

14.1.1 Technique

L'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé repose sur le principe de la compétition entre la croissance d'une bactérie et la diffusion d'un antibiotique dans un milieu gélosé à partir d'un support papier préimprégné.

L'antibiotique diffuse à partir du disque de papier selon un gradient de concentration décroissant. Après 18 heures d'incubation à 37 °C, une zone d'inhibition centrée sur le disque se forme ; la concentration d'antibiotique en bordure de la zone d'inhibition correspond à la CMI de l'antibiotique pour la souche étudiée.

Pour des résultats reproductibles et comparables, cette technique a été très bien standardisée et le respect des conditions d'inoculum, de milieu, de temps et d'atmosphère d'incubation est primordial. L'inoculum varie selon la bactérie étudiée. L'inoculum doit être dilué de façon à obtenir des colonies jointives mais non confluentes. L'ensemencement de la gélose est réalisé par inondation ou par écouvillonnage.

Les disques sont déposés bien à plat à la surface de la gélose à une distance de 30 mm les uns des autres. Les disques ne doivent pas ensuite être déplacés car l'antibiotique diffuse rapidement après la pose des disques.

Après incubation, on doit observer des colonies juxtaposées non confluentes pour pouvoir interpréter les diamètres [99].

14.1.2 Interprétation en catégorisation clinique

L'antibiogramme est un test de prédiction de succès ou d'échec clinique.

Les résultats seront rendus au clinicien en « S » (sensible), « I » (intermédiaire) ou « R » (résistant). Ces catégorisations cliniques sont définies en comparant les résultats obtenus en CMI avec des concentrations critiques définies par les sociétés savantes de microbiologie, le CA-SFM en France, en fonction des concentrations sériques obtenues après des posologies usuelles. La réponse interprétative est donc unique et ne tient pas compte du site de l'infection.

Grâce aux courbes de concordance, aux concentrations critiques correspondent des diamètres critiques. Ces concentrations critiques sont définies à partir de critères bactériologiques, cliniques et pharmacocinétiques :

- le résultat « R » (résistant) signifie que le risque d'échec thérapeutique est grand quel que soit le traitement.
- le résultat « S » (sensible) signifie qu'il n'y a pas de mécanisme de résistance acquise exprimé in vitro. La probabilité de succès thérapeutique est forte, à condition que les autres paramètres pharmacologiques (diffusion au site de l'infection), toxicologiques et cliniques soient pris en compte ;
- le résultat « I » (intermédiaire) correspond à une zone d'incertitude qui ne peut pas prédire du succès ou de l'échec thérapeutique[100].

14.1.3 Lecture interprétative de l'antibiogramme

Pour interpréter un test de sensibilité aux antibiotiques, le résultat brut des diamètres ou CMI peut ne pas être suffisant. Il faut essayer de mettre en évidence le ou les mécanismes de résistance afin de prédire le phénotype.

Par exemple, la résistance des staphylocoques à la méticilline est difficile à détecter. L'incubation à 30 °C ou l'utilisation de milieu hypersalé incubé à 37 °C est recommandée pour détecter cette résistance, notamment son caractère hétérogène.

Récemment, il a été montré que l'utilisation d'un disque de céfoxitine ou de moxalactam était plus performante que celle d'un disque d'oxacilline pour détecter la résistance à la méticilline.

Pour les pneumocoques, l'utilisation d'un disque d'oxacilline chargé à 5 µg est recommandée pour détecter les souches de sensibilité diminuée aux pénicillines.

La détection de la pénicillinase à l'aide d'un substrat chromogénique (disque de nitrocéfine) doit être systématique pour certaines bactéries telles que *Haemophilus*, *Branhamella*, *Campylobacter*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Staphylococcus*, *N.gonorrhoeae*.

Devant une souche d'entérobactérie ou de *P. aeruginosa* résistante aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G), une BLSE (β -lactamase à spectre étendu) ou une hyperproduction de céphalosporinase (chromosomique ou plasmidique) doivent être évoquées. Pour la mise en évidence d'une BLSE, l'utilisation d'un test de synergie entre un ou plusieurs antibiotiques de type C3G et un inhibiteur de β-lactamase est préconisée. La présence d'une BLSE est affirmée par des images de synergie à type de « bouchons de champagne ». En cas d'hyperproduction de céphalosporinase, une restauration de la sensibilité aux C3G en présence de cloxacilline (250 mg/l) est observée.

Depuis peu, l'émergence de souches de sensibilité diminuée aux carbapénèmes est rapportée. La restauration de la sensibilité aux carbapénèmes par l'EDTA ou l'acide boronique est évocatrice de carbapénémases.

Cette lecture interprétative, primordiale pour le rendu au clinicien, est réalisée par le microbiologiste à partir de ses connaissances sur les mécanismes de résistance [101,102].

14.1.4 Limites de l'antibiogramme[103]

- C'est un test in vitro qui ne prédit pas l'activité des antibiotiques in vivo ;
- C'est un test prenant en compte seulement la bactériostase ;
- La réponse ne tient pas compte du site de l'infection, mais seulement des concentrations sériques pour des posologies usuelles ;
- C'est un test simple dans sa réalisation mais très complexe dans son interprétation.

III. Antiviraux

1. INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE

La plus ancienne classe de médicaments antirétroviraux (ARV), Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) sont des dérivés chimiques analogues de nucléosides ou de nucléotides ils sont des molécules actives sur le VIH ils bloquent l'enzyme permettant la synthèse d'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral, avant son intégration dans le génome de la cellule infectée. Ils agissent donc sur la phase précoce de la réplication virale[104].

Ils ralentissent l'évolution de la maladie en agissant notamment sur le processus de réplication virale. Ils améliorent la qualité et l'espérance de vie des patients, augmentant la survie en retardant l'apparition des infections opportunistes.

Tableau XXXVI : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

	DCI
Analogue de la guanosine	Abacavir
Analogues de la cytidine	Emtricitabine
	Lamivudine
Analogues de l'adénosine	Ténofovir disoproxil fumarate
	Ténofovir alafénamide
Analogues de la thymidine	Didanosine
	Zidovudine
	Stavudine

1.1 Spectre d'action des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Les INTI sont actifs sur le VIH-1 et le VIH-2. La lamivudine, l'emtricitabine et le ténofovir présentent de plus une activité contre le virus de l'hépatite B (VHB)[105].

1.2 Pharmacocinétique des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Les INTI présentent généralement une bonne biodisponibilité (50 à > 90 %). L'influence des repas est plus particulièrement importante pour la didanosine (diminution des concentrations) et le ténofovir (augmentation des concentrations). Seul le ténofovir présente une très mauvaise biodisponibilité liée au fait qu'il est monophosphorylé. L'élimination des INTI se fait majoritairement par voie rénale (> 80 %) sous forme inchangée, Leur demi-vie plasmatique est courte (< 3 h), mais la demi-vie intracellulaire du dérivé triphosphorylé est beaucoup plus importante, ce qui permet pour la plupart une prise unique quotidienne. Les INTI présentent une bonne diffusion au niveau tissulaire. Le passage au niveau du LCS est variable, maximal pour la zidovudine et plus favorable pour l'abacavir et l'emtricitabine[106].

Tableau XXXVII: Principales caractéristiques pharmacocinétiques des principaux INTI[112].

Paramètres pharmacocinétiques	Abacavir	Emtricitabine	Lamivudine	Ténofovir disoproxil fumarate
Biodisponibilité	83 %	75-93 %	80-85 %	25 %
Prise/repas	Indifférent	Indifférent	Indifférent	Pendant
Demi-vie intracellulaire	21 h	39 h	16-19 h	50-55 h
Élimination	Urinaire	Urinaire	Urinaire	Urinaire

1.3 Prescription des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse chez la femme enceinte

La seule molécule à disposer d'une AMM spécifique pour la femme enceinte (prévention de la transmission mère-enfant) est la zidovudine. Dans le RCP de la lamivudine, l'utilisation pendant la grossesse est indiquée comme possible si elle est justifiée d'un point de vue clinique. Pour toutes les autres molécules, l'utilisation pendant la grossesse est déconseillée, sauf en cas de réelle justification clinique. Les INTI passent facilement la barrière placentaire et se concentrent dans le liquide amniotique. Les effets indésirables chez la femme enceinte sont les mêmes qu'en-dehors de la grossesse. Le risque de malformations chez les enfants exposés n'est pas globalement augmenté, même s'il existe une augmentation des cardiopathies congénitales associée à l'utilisation de la zidovudine[107].

Tableau XXXVIII: Données de tératogénicité et d'innocuité des inhibiteurs nucleosidiques de la transcriptase inverse

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Abacavir	Passage transplacentaire rapporté [20] Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 25 anomalies majeures (3 %) sur 823 expositions au premier trimestre aucun patron d'anomalies identifiées[108].	Pas d'ajustement de la dose pendant la grossesse. Surveiller les signes et symptômes d'hypersensibilité le test HLA-B*5701 devrait être fait systématiquement avant de commencer une thérapie utilisant l'ABC.
Emtricitabine	Passage transplacentaire rapporté[109]. Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse: 21 anomalies majeures (2,3 %) sur 899 expositions au premier trimestre aucun patron d'anomalies identifiées[110].	Les données sont insuffisantes pour recommander un ajustement de la dose pendant la grossesse.

Lamivudine	Passage transplacentaire rapporté 127 anomalies majeures (3,1 %) sur 4 088 expositions au premier trimestre ; aucun patron d'anomalies identifiées[111].	Pas d'ajustement de la dose pendant la grossesse.
Ténofovir	Série de cas portant sur 76 femmes enceintes, 78 nouveau-nés en santé et sans signe de toxicité aucune transmission du virus rapportée[112].	Pas d'ajustement de la dose pendant la grossesse. Suivi maternel à chaque visite: clairance de la créatinine, analyse urinaire (glucose, phosphore, calcium, protéines) et dosage du phosphore plasmatique à jeun.
Didanosine	Passage transplacentaire rapporté[110] 19 anomalies majeures (4,6 %) sur 409 expositions au premier trimestre; aucun patron d'anomalies identifié[113].	Pas d'ajustement de la dose pendant la grossesse. Notifications d'acidose lactique parfois fatale rapportées avec la combinaison DDI/d4T La grossesse augmente le risque de toxicité mitochondriale associée à la DDI.
Zidovudine	Passage transplacentaire rapporté[110]. Augmentation du risque d'hypospadias (10 fois) observée à la suite d'une exposition au premier trimestre dans une étude de cohortes[114]. Notification de 3 cas d'hémangiomes observés à la suite d'une exposition à l'association 3TC/AZT/NFV pendant la grossesse[111]. Perturbation légère de l'hématopoïèse néonatale observée dans une étude de cohortes portant sur 4 000 nouveau-nés suivis jusqu'à l'âge de 18 mois[49].	Pas d'ajustement de la dose pendant la grossesse.
Stavudine	Passage transplacentaire rapporté [110] Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 20 anomalies majeures (2,5 %) sur 801 expositions au premier trimestre ; aucun patron d'anomalies identifié[113].	Pas d'ajustement de la dose pendant la grossesse. Notifications d'acidose lactique parfois fatale rapportées avec la combinaison DDI/d4T (éviter cette association). La grossesse augmente le risque de toxicité mitochondriale associée à la d4T.

2. INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), constituent une famille de dérivés chimiques hétérogènes. Contrairement aux INTI, les INNTI ne sont pas des prodrogues et ne nécessitent pas d'activation intracellulaire. Ils agissent par un mécanisme direct et non compétitif, en se liant directement à la transcriptase inverse au niveau de son site catalytique. Ils perturbent ainsi son activité et bloquent la synthèse de l'ADN proviral. Ce sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de la transcriptase inverse.

Tableau XXXIX: Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

DCI
Névirapine
Éfavirenz
Étravirine
Rilpivirine

2.1 Spectre d'action des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Les INNTI sont actifs sur le VIH-1 mais, contrairement aux INTI, inactifs sur le VIH-2. Ils n'ont pas non plus d'action sur les ADN polymérase eucaryotes, et donc n'entraînent pas de toxicité mitochondriale[115]. Ce sont des molécules à faible barrière génétique: si la réplication virale persiste sous traitement, des mutations de résistance seront acquises facilement. Les résistances sont souvent croisées, surtout entre les deux molécules de première génération, l'éfavirenz et la névirapine. C'est

pourquoi, ils doivent toujours être prescrits dans le cadre d'une trithérapie, associés à deux autres antirétroviraux pleinement actifs[116].

2.2 Pharmacocinétique des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Les INNTI présentent une absorption digestive rapide, avec une biodisponibilité variable, la prise du traitement au cours du repas permettant d'augmenter les concentrations d'éfavirenz, d'étravirine et de rilpivirine[82].

Leur fixation aux protéines plasmatiques est importante : supérieure à 99 % sauf la névirapine, environ 60 %. Ils sont fortement métabolisés au niveau hépatique majoritairement par le CYP3A4 et éliminés majoritairement par voie biliaire. Leur demi-vie plasmatique est longue (30-60 heures), ce qui permet une prise quotidienne[117].

Tableau XL: Principales caractéristiques pharmacocinétiques des INNTI[124].

Paramètres Pharmacocinétiques	Névirapine	Éfavirenz	Étravirine	Rilpivirine
Biodisponibilité	> 90 %	42 %	ND	ND
Prise/repas	Indifférent	Avant	Après	Pendant
Tmax	4 h	3-5 h	4 h	4-5 h
Liaison aux protéines plasmatiques	60 %	> 99 %	> 99 %	> 99 %
Métabolisme	Hépatique CYP3A4, 2B6	Hépatique CYP3A4, 2B6	Hépatique CYP3A4, CYP2C9/2C19, UGT	Hépatique CYP3A4
Effet sur les CYP	Inducteur CYP3A4, CYP2B6	Inducteur CYP3A4 , CYP2B6. Faible inhibiteur CYP3A4, CYP2C9/2C19	Inducteur CYP3A4 Faible inhibiteur CYP2C9/2C19	Non (faible inducteur du CYP3A4 considéré comme non significatif à 25 mg/j)
Élimination	Urinaire (> 80 %)	Fécale majoritaire et urinaire (< 35 %)	Fécale (> 90 %)	Fécale (> 80 %)
Demi-vie d'élimination	25-30 h	40-55 h	30-40 h	45 h

2.3 Prescription des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse chez la femme enceinte

Les INNTI traversent bien le placenta et se concentrent dans le liquide amniotique, comme les INTI. [118]L'éfavirenz est contre-indiqué au premier trimestre de grossesse en raison d'un risque de tératogénicité retrouvé chez l'animal. Il est cependant utilisable à partir du deuxième trimestre[119]. Un traitement par névirapine peut être poursuivi en cas de découverte de grossesse chez une femme antérieurement sous névirapine. En revanche, la mise sous névirapine d'une femme enceinte est déconseillée en raison du risque hépatique, surtout en cas de CD4 supérieur à 350/mm³ ou d'hépatite virale associée. Enfin, du fait du manque de données concernant l'utilisation de l'étravirine et de la rilpivirine chez la femme enceinte, leur utilisation en cas de grossesse est déconseillée[120].

Tableau XLI: Données de tératogénicité et d'innocuité des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Névirapine	Passage transplacentaire rapporté[121]. Bénéfice sur la réduction de la transmission verticale demontre dans 3 études cliniques portant sur l'administration d'une dose unique de NVP à la mère, aucune toxicité maternelle et neonatale rapportée[122].	La NVP est l'INNTI de choix en grossesse chez les femmes dont le taux de CD4+ < 250 cell/mm ³ . Les données d'innocuite au premier trimestre semblent rassurantes, mais elles sont trop limitées pour exclure tous les risques.
Éfavirenz	Étude de surveillance : 5 anomalies majeures (2,4 %) sur 205 expositions au premier trimestre; aucune anomalie du tube neural ni patron d'anomalies identifié[123]. Les études actuelles et l'OMS concluent toutefois à l'absence de preuve de son impact sur le developpement du système nerveux central.	Toute femme en âge de procreer doit passer un test de grossesse avant de commencer l'efavirenz et utiliser 2 méthodes de contraception, dont une méthode barrière. l'efavirenz est contre-indiqué pendant la grossesse.
Étravirine	4 notifications d'enfants exposés in utero ; une des mères a commencé la thérapie avant la conception et l'a poursuivie pendant toute la grossesse, tandis que les autres l'ont commencée au deuxième trimestre : aucune anomalie rapportée chez les 4 enfants, qui sont nés en santé et sans complications néonatales[124]. 1 seule étude de pharmacocinétique publiée[125].	Les données sont insuffisantes pour recommander un ajustement de la dose ou pour conclure à son innocuité pendant la grossesse.
Rilpivirine	Aucune étude épidémiologique réalisée chez la femme enceinte. Aucune étude de pharmacocinétique publiée.	Les données sont insuffisantes pour recommander un ajustement de la dose ou pour conclure à son innocuité pendant la grossesse.

3. INHIBITEURS DE PROTEASE

Les inhibiteurs de protéase jouent leur rôle antirétroviral très en aval du cycle viral. En effet, ils se lient à la protéase virale, empêchant l'enzyme de cliver des précurseurs de protéines essentielles à la formation des particules virales. L'action des inhibiteurs de protéase a pour conséquence la production par les cellules de particules virales immatures non infectieuses[126]. Ce sont des médicaments dont le profil de sécurité est satisfaisant, même si les troubles digestifs ou métaboliques sont fréquemment rencontrés dans les stratégies comprenant les inhibiteurs de protéase. Cependant, la présence d'un potentialisateur pharmacocinétique, le ritonavir, amène à des nombreuses interactions médicamenteuses souvent contre-indiquées ou non recommandées[127].

Tableau XLII: Inhibiteurs de protéase de dernière génération

DCI
Darunavir
Atazanavir

3.1 Spectre d'action des inhibiteurs de protéase

L'atazanavir et le darunavir sont des antirétroviraux efficaces, permettant de remplir les objectifs du traitement antirétroviral, à savoir : obtenir une tolérance, en préservant la qualité de vie du patient et en diminuant le risque de transmission du VIH[128].

3.2 Pharmacocinétique des inhibiteurs de protéase

L'atazanavir est habituellement associé à 100 mg de ritonavir pour réduire son métabolisme hépatique, impliquant majoritairement le CYP450A4 et pour améliorer sa biodisponibilité, réduite par le métabolisme intestinal et hépatique ainsi que par l'efflux entérocytaire médié par la glycoprotéine. [129] La pharmacocinétique de

l'atazanavir est non linéaire sur des doses allant de 200 à 800 mg.[130] L'atazanavir se lie aux protéines plasmatiques (86 %) et majoritairement à l'alpha-1-acid glycoprotein (AAG). Ce mécanisme de liaison explique les concentrations diminuées lors de la grossesse mais sans impacter la concentration libre, non liée aux protéines plasmatiques il est métabolisé par les CYP3A4 et 3A5 en deux métabolites pharmacologiquement inactifs. La majorité de la molécule est éliminée[131].

Le darunavir doit obligatoirement être associé au ritonavir pour assurer une biodisponibilité orale optimale. En absence de ritonavir le darunavir est métabolisé rapidement par les CYP3A4/5 entérocytaires puis hépatiques. Le darunavir est également substrat de la glycoprotéine P intestinale, limitant son absorption en l'absence de ritonavir. L'adjonction de 100 mg de ritonavir permet une absorption rapide et efficace avec un Tmax compris entre 2,5 et 4 heures. Pour favoriser la solubilisation du darunavir dans le tractus gastro-intestinal, il doit être administré avec la nourriture. Il présente globalement une bonne diffusion tissulaire, majorée par la co-administration de ritonavir. Le darunavir est fortement lié aux protéines plasmatiques (environ 94 %)[132]. Il est principalement métabolisé par le CYP3A4 hépatique. Trois métabolites sont actifs sur le VIH sauvage mais ont une activité inférieure à 10 % de l'activité de la molécule mère. Le darunavir est éliminé majoritairement dans les fèces le reste étant éliminé dans les urines[133].

Tableau XLIII : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des Inhibiteurs de protéase[134].

Paramètres	Darunavir	Atazanavir
Biodisponibilité	82 %	Non déterminée
Liaison protéique	94 %	86 %
Voie d'élimination	Hépatique	Hépatique
Voie enzymatique	CYP3A4	CYP3A4
T1/2 terminale	10-15 heures	Avec ritonavir : 7,5-8,8 h Sans ritonavir : 6,5 h
Inhibiteur/inducteur	Non	Inhibiteur : UGT1A1, CYP3A4, 2C8, glyco-protéine P
C _{min}	600 mg × 2 : 3539 (1255-7368) ng/ml 800 mg × 1 : 2041 (368-7242) ng/ml	300 mg avec 100 mg RTV : 862 ± 838 ng/ml 400 mg sans ritonavir : 273 ± 298 ng/ml
C _{max}	600 mg × 2 : 6500 ng/ml	300 mg avec 100 mg RTV : 4422 ng/ml 400 mg sans ritonavir : 2298 ng/ml
T _{max}	2-3 heures	2-3 heures
Seuils concentration	Efficacité 2000 ng/ml (naïf)	Efficacité : 200 ng/ml (naïf) Toxicité : 800 ng/ml
Prise avec de la nourriture	Obligatoire	Pas obligatoire mais améliore l'absorption et la tolérance digestive
Association avec le ritonavir	Obligatoire	Oui/non dans certaines conditions

C_{min} : concentration résiduelle, juste avant la prise ; C_{max} : concentration maximale ; T_{max} : temps après la prise où la concentration est maximale. NA : non applicable.

3.3 Prescription des inhibiteurs de protéase chez la femme enceinte

L'atazanavir a montré son efficacité lors de la grossesse pour le couple mère-enfant, mais sans étude randomisée. Aucune transmission mère-enfant n'a eu lieu chez les mères viro-contrôlées avec des concentrations efficace d'atazanavir.

Les conséquences d'une exposition foetale à l'atazanavir sont à ce jour mal connues.[135] Certaines études ont relevé une relation entre l'exposition foetale et un faible poids à la naissance.

De nombreuses études ont décrit la diminution de l'exposition totale en darunavir, tout en soulignant la constance de la concentration libre, considérée comme pharmacologiquement active, tout au long de la grossesse. Aucune étude n'a décrit à ce jour les conséquences au long terme sur l'enfant suite à une exposition plus importante du fœtus au darunavir.

Tableau XLIV : Données de tératogénicité et d'innocuité des inhibiteurs de protéase

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Atazanavir (atv)	Aucune anomalie majeure observée dans une étude rétrospective anglaise portant sur 33 grossesses, dont 20 ayant reçu de l'ATV au moment de la conception (28 issues connues)[136].	Régime posologique non établi chez la femme enceinte. études pharmacocinétiques en investigation
Darunavir (drv)	Faible passage transplacentaire [137].	Les données sont insuffisantes pour recommander un ajustement de la dose pendant la grossesse.

4. INHIBITEURS D'INTEGRASE

Les inhibiteurs d'intégrase (INI) sont des molécules présentant une activité antirétrovirale puissante empêchant l'intégration de l'ADN viral au sein de l'ADN cellulaire humain et permettant une décroissance rapide de la charge virale[138]. Ce sont des médicaments dont le profil de sécurité est satisfaisant mais il s'agit des classes d'antirétroviraux pour laquelle on dispose d'un plus faible recul en termes d'utilisation[139]. Il existe actuellement trois inhibiteurs d'intégrase:

Le raltégravir est une molécule dont le profil en termes d'interactions médicamenteuses est le plus favorable mais son administration en deux prises par jour est un frein à son emploi.

L'elvitégravir nécessite d'être co-administré avec un potentialisateur pharmacocinétique, le cobicistat, qui est à l'origine de restriction d'utilisation en raison du risque d'interactions médicamenteuses.

Le dolutégravir est une molécule qui présente une efficacité sur des virus résistants à d'autres molécules de la classe mais son utilisation est limitée par la survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques[140].

4.1 Spectre d'action des inhibiteurs d'intégrase

Ils sont indiqués dans le cadre d'un premier traitement chez le patient vivant avec le VIH ou en traitement de maintenance chez le patient en succès virologique[141].

4.2 Pharmacocinétique des inhibiteurs d'intégrase

Le raltégravir est rapidement absorbé avec un Tmax obtenu après une à trois heures. La prise alimentaire augmente sa biodisponibilité. La liaison aux protéines plasmatiques est modérée (76-83 %) et quasi-exclusive à l'albumine[142]. Le raltégravir est majoritairement métabolisé par glucuroconjugaison via l'UGT1A1. Les métabolites glucuroconjugés sont éliminés dans le tube digestif via la bile. Le raltégravir conjugué éliminé par voie biliaire peut être déconjugué dans l'intestin par la flore digestive et réabsorbé, conduisant à un cycle entérohépatique avec apparition

d'un second pic d'absorption[143]. Le raltégravir présente une bonne distribution dans les différents tissus et a même tendance à s'accumuler.

L'elvitégravir boosté par du cobicistat est disponible en association avec l'emtricitabine et soit le ténofovir disoproxil, soit le ténofovir alafénamide.

La biodisponibilité de l'elvitégravir est améliorée de 30 à 50 % par la prise alimentaire. Le pic de concentration est obtenu quatre à cinq heures après administration. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques, en particulier à l'albumine. La molécule est substrat du CYP3A4 et des UGT1A1 et A3. Les métabolites formés n'ont pas d'activité antivirale notable. L'élimination de l'elvitégravir se fait principalement par voie biliaire avec une demi-vie de l'ordre de neuf heures[140].

Tableau XLV: Principales caractéristiques pharmacocinétiques des inhibiteurs d'intégrase[144].

Paramètres	Dolutégravir	Elvitégravir	Raltégravir
Liaison protéique	99 %	99 %	76-83 %
Voie d'élimination	Hépatique	Hépatique	Hépatique
Voie enzymatique	UGT1A1 (majeur) CYP3A4 (mineur)	CYP3A4 (majeur) UGT (mineur)	UGT1A1
T1/2 terminale	11-12 h	8,6 h	9 h
Inhibiteur enzymatique	Non	Non	Non
C _{min} moyenne (ng/ml)	830	450	114 Très grande variabilité Inter- et intra-individuelle
T _{max}	2-3 h	4-5 h	1-3 h ; importante variabilité inter- et intra-individuelle
Seuils concentration	Efficacité 1000 ng/ml (naïf)	Non défini	Non défini
Prise avec nourriture	Pas obligatoire mais améliore absorption		
Association avec un pharmaco-potentialisateur	Non	Oui	Non

4.3 Prescription des inhibiteurs d'intégrase chez la femme enceinte

L'exposition au raltégravir est réduite lors des second et troisième trimestres de la grossesse sans que cela n'influe sur l'efficacité du traitement ni sur le risque de transmission virale mère enfant [145,146]. Parmi les INI, seul le raltégravir bénéficie d'un recul suffisant pour être proposé comme traitement des patients vivant avec le VIH et ayant un désir de grossesse.

Les données d'évaluation de l'EVG et de dolutégravir chez la femme enceinte sont insuffisantes pour pouvoir recommander l'utilisation de cette molécule au cours de la grossesse.

Tableau XLVI : Données de tératogénicité et d'innocuité des Inhibiteurs d'intégrase

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Raltégravir	Passage transplacentaire étudié chez l'humain[147]. Registre international prospectif d'exposition aux ARV durant la grossesse : 1 anomalie majeure sur 43 expositions au premier trimestre[108].	Les données sont insuffisantes pour recommander un ajustement de la dose ou pour conclure à son innocuité pendant la grossesse.

5. INHIBITEURS DE FUSION/D'ENTREE

Il n'existe à l'heure actuelle que deux inhibiteurs de fusion, l'enfuvirtide et le maraviroc. L'enfuvirtide administré par voie sous-cutanée, le maraviroc est administré par voie orale en deux prises par jour[148]. Ces deux médicaments vont agir très précocement, empêchant l'infection de la cellule par le virus.

5.1 Spectre d'action des inhibiteurs de fusion

L'enfuvirtide est actif uniquement sur le VIH-1, le VIH-2 étant naturellement résistant. En raison de sa cible spécifique, l'enfuvirtide reste actif en présence d'un virus résistant à d'autres molécules antivirales. À l'inverse, la résistance à l'enfuvirtide, liée à des mutations de la glycoprotéine 41, ne devrait pas être croisée avec la résistance à d'autres classes d'antirétroviraux[149,146].

Le maraviroc est actif sur les VIH-1 et -2 mais uniquement à tropisme CCR5. Cela implique que le tropisme du virus du patient soit déterminé préalablement à la mise en route du traitement[150].

5.2 Pharmacocinétique des inhibiteurs de fusion

L'enfuvirtide, de par sa nature peptidique, n'est administrable que par voie sous-cutanée[151]. Sa demi-vie d'élimination est courte, trois à quatre heures, nécessitant une administration biquotidienne. L'absorption du maraviroc est variable, et réduite lors de la prise avec un repas riche en graisses[152].

Tableau XLVII: Principales caractéristiques pharmacocinétiques de l'enfuvirtide et du maraviroc [160].

Paramètres pharmacocinétiques	Enfuvirtide	Maraviroc
Prise/repas	Indifférent	Indifférent
T _{max}	7 h	0,5-4 h
Liaison aux protéines	97 %	76 %
Métabolisme	Peptidases	Hépatique : CYP3A4
Effet sur les CYP	Pas d'effet	Peu d'effet
Élimination	Hydrolyse en acides aminés	Biliaire
Demi-vie d'élimination	3-4 h	14-18 h

5.3 Prescription des inhibiteurs de fusion chez la femme enceinte

Aucune étude de l'enfuvirtide n'a été menée chez les femmes enceintes. De même, on ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation du maraviroc chez la femme enceinte mais les études sur animal ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses élevées.

Tableau XLVIII: Données de tératogénicité et d'innocuité des Inhibiteurs de fusion/d'entrée

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Enfuvirtide	Passage transplacentaire peu étudié chez l'humain ; ne semble pas passer le placenta selon 1 étude ex vivo et 1 notification de cas d'un couple de jumeaux nés à 34 semaines de gestation[36].	Les données sont insuffisantes pour recommander un ajustement de la dose ou pour conclure à son innocuité pendant la grossesse.
Maraviroc	Passage transplacentaire non étudié chez l'humain.	Les données sont insuffisantes pour recommander un ajustement de la dose ou pour conclure à son innocuité pendant la grossesse.

6. ANTIVIRAUX D'ACTION DIRECTE CONTRE LE VHC

En 2011, le bocéprévir et le télaprévir ont été les 1ers antiviraux à action directe à obtenir une AMM pour le traitement de l'hépatite C, marquant ainsi un tournant majeur dans la prise en charge de cette pathologie en augmentant le taux de succès virologique de 20 à 60 % à près de 75 %. Ces molécules dites de « 1re génération » ont depuis été remplacées par des molécules plus puissantes (taux de guérisons supérieur à 90 %) et beaucoup mieux tolérées permettant une durée de traitement beaucoup plus courte en les associant entre elles[153]. Par conséquent, le bocéprévir et le télaprévir ont été retirés du marché en 2015 [154]. Actuellement, les antiviraux à action directe regroupent 13 molécules de structure chimique hétérogène réparties au sein de trois classes thérapeutiques :[155]

Les inhibiteurs de protéase ou NS3/4A : siméprévir, paritaprévir, grazoprévir, glécaprévir et voxilaprévir.

Les inhibiteurs de la NS5A : daclatasvir, lédipasvir, ombitasvir, elbasvir, velpatasvir et pibrentasvir.

Les inhibiteurs de la NS5B : sofosbuvir et dasabuvir.

La plupart sont disponibles sous forme de combinaison fixe de plusieurs antiviraux à action directe dont l'objectif est de faciliter l'observance thérapeutique.

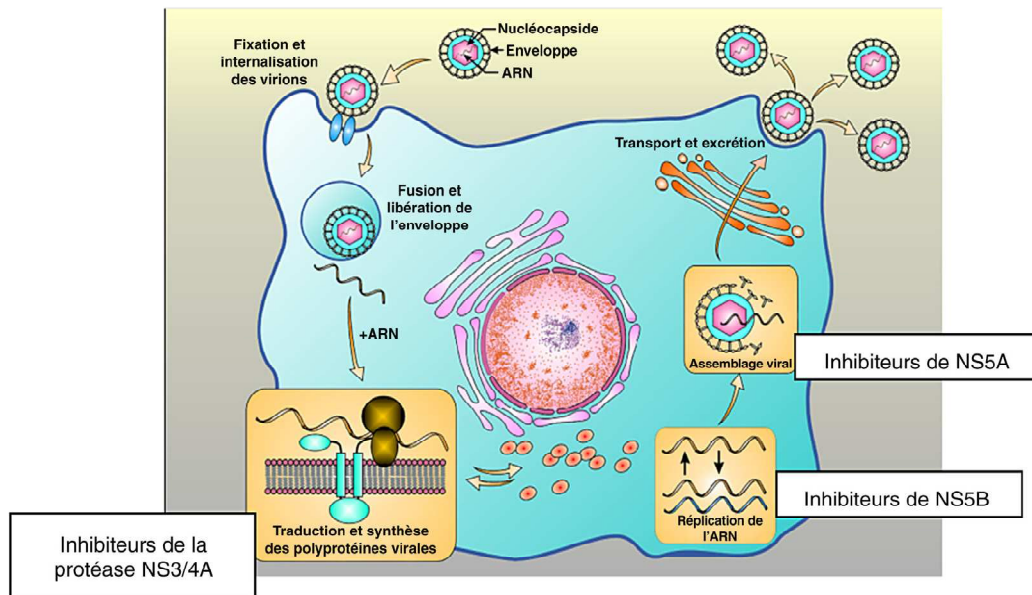


Figure 5: Cycle de réplication du VHC et cibles des antiviraux à action directe[164].

6.1 Spectre d'action des antiviraux d'action directe contre le VHC

Les antiviraux d'action directe sont indiqués dans le traitement de l'hépatite C chronique, en association de deux ou trois antiviraux à action directe de classe thérapeutique différente. Ils peuvent être encore associés à la ribavirine pour le traitement de certains génotypes pour réduire la durée du traitement, ou pour optimiser le taux de réponse chez les patients cirrhotiques[156].

Ces molécules sont apparues en deux vagues avec des antiviraux à action directe dits « de 1^{re} génération », bocéprévir et télaprévir, dépourvus d'activité pangénotypique, c'est-à-dire actifs uniquement sur le génotype 1 et possédant une tolérance médiocre suivis des antiviraux à action directe dits « de 2^e génération » plus efficaces, beaucoup mieux tolérés et pour la plupart pangénotypiques in vitro et in vivo[156].

6.2 Pharmacocinétique des antiviraux d'action directe contre le VHC

Les antiviraux d'action directe présentent une bonne biodisponibilité orale, variable de 50 à 70 % selon les molécules lorsqu'elle a été déterminée. La prise au cours d'un repas augmente généralement l'exposition pour la plupart d'entre eux mais seuls le

paritaprévir/ritonavir, l'ombistasvir et le dasabuvir doivent être pris obligatoirement au cours d'un repas[157].

Les antiviraux à action directe sont tous fortement liés aux protéines plasmatiques et majoritairement métabolisés au niveau hépatique par les isoformes du CYP450.

Tableau XLIX :Principales caractéristiques pharmacocinétiques des inhibiteurs de protéase NS3/4A [167].

	Simeprévir	Paritaprévir/ritonavir	Grazoprévir	Voxilaprévir	Glécaprévir
LPP	> 99,9 %	~97-98,6 %	> 98,8 %	ND	97,5 %
Métabolisme	CYP3A4 ++ CYP2C8/2C19 ?	CYP3A4 ++	CYP3A4	CYP3A4 CYP2C8	Hépatique ^a
Transporteur	Glycoprotéine P, MRP2 OATP1B1/1B3/2B1	Glycoprotéine P, BCRP, OATP1B1/1B3	Glycoprotéine P, OATP1B1/1B3	Glycoprotéine P, BCRP, OATP1B	Glycoprotéine P, BCRP, OATP
Élimination	Biliaire	Biliaire (> 88 %)	Biliaire	Biliaire (> 94 %)	Biliaire
T1/2	10-13 heures	5,5 heures	31 heures	29-42 heures	6-9 heures

LPP : liaison aux protéines plasmatiques ; ND : non disponible.

^a Données non disponibles concernant les enzymes impliquées dans le métabolisme du glécaprévir et pibrentasvir.

Tableau L : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des inhibiteurs de NS5B et NS5A[167].

	Sofosbuvir	Dasabuvir	Daclatasvir	Lédispavir	Ombitasvir	Elbasvir	Velpatasvir	Pibrentasvir
LPP	61-65 % (GS-331007 minime)	> 99,5 %	> 99 %	> 99,8 %	> 99,9 %	> 99,9 %	> 99,5 %	> 99,8 %
Métabolisme	Pas de métabolisme hépatique (figure 21.3)	CYP2C8 ++ CYP3A4	CYP3A4	Faible (oxydatif)	Hydrolyse des amides + métabolisme oxydatif	CYP3A4	CYP3A4, CYP2C8, 2B6	Hépatique ^a
Transporteur	P-gp, BCRP	P-gp, BCRP	P-gp	P-gp, BCRP	P-gp, BCRP	P-gp	P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3	P-gp, BCRP, OATP
Élimination	Rénale (> 80 % dont 78 % en GS-331007)	Biliaire (> 94 %)	Biliaire	Biliaire (> 85 %)	Biliaire (> 90 %)	Biliaire	Biliaire (> 99 %)	Biliaire
T1/2	0,5 heure (GS-331007 : 27 heures)	5,5-6 heures	12-15 heures	47 heures	21-25 heures	~24 heures	12-13 heures	20-22 heures

^a Données non disponibles concernant les enzymes impliquées dans le métabolisme du glécaprévir et pibrentasvir.

6.3 Prescription des antiviraux d'action directe contre le VHC chez la femme enceinte

Les données sur l'utilisation des antiviraux d'action directe chez la femme enceinte sont très limitées. À l'exception du velpatasvir pour lequel un lien possible avec une toxicité sur la reproduction (effet tératogène potentiel retrouvé chez le lapin uniquement) a été mis en évidence[158]. Les différentes études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Cependant, par mesure de précaution, l'utilisation des antiviraux d'action directe pendant la grossesse n'est pas recommandée[159]. En cas d'association avec la ribavirine, la grossesse devient une contre-indication absolue compte tenu des effets tératogènes et/ou embryotoxiques significatifs démontrés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine[160].

7. ANTI-HERPESVIRIDAE

Pour prévenir ou traiter les infections virales par virus de type herpes, on a cinq molécules, parmi lesquelles seules l'aciclovir et le ganciclovir et leurs formes orales peuvent être indiquées en prophylaxie[161].

Plusieurs molécules sont à ce jour en cours d'évaluation dans des essais cliniques de phases 2 et 3. Les médicaments aujourd'hui disponibles peuvent être différenciés selon leur mécanisme d'action :

Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques-analogues nucléos(t)idiques :

Aciclovir/valaciclovir (voies intraveineuse, orale, cutanée, ophtalmique).

Ganciclovir/valganciclovir (voies intraveineuse, orale, ophtalmique).

Penciclovir (voie locale)/famciclovir (voie orale).

Cidofovir (voie intraveineuse)[162].

Parmi ces molécules, le valaciclovir est une pro-drogue de l'aciclovir, le valganciclovir est une pro-drogue du ganciclovir, le famciclovir est une pro-drogue

administrable per os du penciclovir qui est la molécule active utilisée essentiellement en topique[163,164].

Inhibiteurs non nucléosidiques de la synthèse des acides nucléiques :

Foscarnet (voie intraveineuse) [162].

7.1 Spectre d'action des anti-Herpesviridae[165]

L'aciclovir a une activité clinique majeure contre HSV-1 et HSV-2, moindre contre VZV. In vitro, il est faiblement actif contre le virus d'Epstein-Barr (EBV), contre le cytomegalovirus (CMV) et contre herpèsvirus humain type 6 (HHV-6).

La Ganciclovir présente une activité in vitro contre CMV, Herpes simplex virus (HSV), virus varicelle-zona (VZV), EBV, HHV-6 et HHV-8. Son activité contre le CMV est estimée 100 fois supérieure à celle de l'aciclovir. En clinique, il est indiqué dans les infections à CMV chez le patient transplanté.

La Foscarnet présente une activité in vitro contre HSV, VZV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-8 et également VIH-1. En clinique, il est indiqué dans les infections à CMV et HSV.

La Cidofovir est actif in vitro contre HSV, VZV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-8, adénovirus, poxvirus, polyomavirus et le papillomavirus. Le cidofovir n'est plus commercialisé en France et fait l'objet désormais d'une ATU.

7.2 Pharmacocinétique des anti-Herpesviridae

Aciclovir/valaciclovir

L'aciclovir est très mal absorbé (environ 20 % de la dose administrée), tandis que le valaciclovir a une absorption trois à cinq fois supérieure. La conversion du valaciclovir en aciclovir se fait en 30 à 100 minutes. La cinétique du valaciclovir n'est pas linéaire, avec une évolution des concentrations maximales non proportionnelles à la dose, l'absorption diminuant lorsque la dose augmente. La vitesse d'absorption diminue également lorsque la dose augmente, ce qui va retarder le Tmax. L'absorption semble indépendante de la prise de repas. L'aciclovir a une bonne diffusion tissulaire et son élimination se fait majoritairement sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie

d'élimination est relativement brève, elle semble plus courte chez l'enfant que chez l'adulte[166,167,168].

Ganciclovir/valganciclovir

Le ganciclovir présente une très grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle. La biodisponibilité orale du ganciclovir est très faible tandis que le valganciclovir atteint une biodisponibilité de 60 %. Le valganciclovir est rapidement transformé en ganciclovir au niveau intestinal et hépatique (Tmax 2 à 3 heures). La prise du valganciclovir au cours d'un repas augmente l'absorption à une diffusion assez large, à noter une très bonne diffusion oculaire avec des concentrations équivalentes aux concentrations plasmatiques. Le ganciclovir n'est pas lié aux protéines plasmatiques (1 à 2 %). Le ganciclovir est très faiblement métabolisé. Il est éliminé par voie rénale (filtration glomérulaire + sécrétion tubulaire active) sous forme inchangée[167].

Cidofovir

Le cidofovir n'est disponible que par voie injectable et il est co-administré avec du probénécide (inhibiteur de la sécrétion tubulaire active des molécules acides) pour en limiter la toxicité rénale. Il n'est pas métabolisé et est éliminé par voie rénale sous forme inchangée[167,168].

Foscarnet

Du fait d'une très mauvaise biodisponibilité, le foscarnet n'est disponible que par voie injectable intraveineuse. Il est éliminé exclusivement par le rein mais seuls 80 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines, les 20 % restant se fixant au niveau de l'os. Sa demi-vie d'élimination est très longue, décrite entre 45 et 80 heures. Sa diffusion tissulaire est bonne[168].

Famciclovir

Le famciclovir est rapidement et totalement désacétylé et oxydé en penciclovir. Sa biodisponibilité est de plus de 70 %, indépendante de la prise d'un repas. Le penciclovir n'est pas métabolisé, il est éliminé sous forme inchangée dans les urines.

Tableau LI: Nomenclature des virus herpès [179].

Nomenclature	Définition	Infection opportuniste	Médicaments indiqués
HHV-1	HSV-1	Herpès cutanéomuqueux extensif	Aciclovir/valaciclovir ; famciclovir ; foscarnet
HHV-2	HSV-2	Herpès cutanéomuqueux extensif	Aciclovir/valaciclovir ; famciclovir ; foscarnet
HHV-3	VZV	Varicelle maligne Zona	Valaciclovir, famciclovir
HHV-4	CMV	Pneumopathie, rétinite Encéphalite, colite	Ganciclovir/valganciclovir ; valaciclovir ; Patient immunodéprimé : foscarnet ; cidofovir
HHV-5	EBV	Mononucléose infectieuse	/
HHV-6, HHV-7	6 ^e et 7 ^e HHV	Pneumopathie, rétinite, encéphalite, hépatite	/
HHV-8	8 ^e HHV	Maladie de Kaposi, maladie de Castleman, lymphome primitif des séreuses	/

7.3 Prescription des anti-Herpesviridae chez la femme enceinte

Aciclovir

Les nombreuses données disponibles sont assez rassurantes. Un traitement par aciclovir peut être poursuivi ou entrepris pendant la grossesse, quel que soit le terme. Cependant, l'utilisation d'aciclovir pendant toute la durée de la grossesse n'a pas été évaluée.

Ganciclovir

Le traitement est contre-indiqué en l'absence de contraception efficace ou si une grossesse est en cours.

Foscarnet

Les études animales ne permettant pas d'exclure un risque tératogène, le foscarnet ne doit pas être administré, sauf en cas de nécessité absolue.

Cidofovir

Le traitement est contre-indiqué en l'absence de contraception efficace ou si une grossesse est en cours[169].

Tableau LII : Données de tératogénicité et d'innocuité des anti-Herpesviridae

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Aciclovir	Plus de 2300 expositions à l'aciclovir par voie systémique au premier trimestre ont été rapportées, et plus de 5200 en tout, sans malformation majeure associée dans plusieurs études de cohortes[170,171]. Pas d'augmentation du risque d'anomalie congénitale pour une utilisation topique parmi plus de 3 300 expositions au premier trimestre[172].	L'aciclovir est l'antiviral le plus documenté et le traitement de première intention en grossesse. L'aciclovir peut être utilisé tous les trimestres de la grossesse.
Ganciclovir	Effet tératogène (à doses de 1,7 à 2 fois les doses humaines) chez plusieurs espèces animales, carcinogène et mutagène chez la souris[36].	Données trop limitées pour évaluer le risque tératogène. utilisation envisageable lorsque la condition maternelle le justifie.
Valganciclovir	Aucune notification de cas d'exposition chez la femme enceinte retracée dans la littérature médicale.	Les données ne permettent pas d'évaluer le risque tératogène.
Penciclovir	Pas d'augmentation du risque d'anomalie congénitale chez 118 femmes traitées par voie topique au premier trimestre dans une étude de cohortes[173].	Le penciclovir topique est très faiblement absorbé et peut être utilisé au cours de la grossesse.
Famciclovir	Aucun effet tératogène mis en évidence chez 2 espèces animales [39]. 7 cas d'exposition durant le premier trimestre rapportés dans une étude : 2 avortements spontanés, 4 enfants en bonne santé et sans malformation congénitale[170].	L'exposition au famciclovir au premier trimestre ne requiert pas de suivi obstétrical particulier ; en raison du nombre limité de données toutefois, il est recommandé d'utiliser des traitements mieux documentés tels que l'aciclovir.

8.ROLE DE LABORATOIRE DE VIROLOGIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS VIRALES CONGENITALES

(Exemple de cytomégalovirus)

L'infection à CMV congénitale est la principale cause infectieuse de la déficience mentale et de la surdité de perception. Une fois le diagnostic d'infection à CMV maternelle primaire établi, la présence d'une infection fœtale peut être déterminée avec précision par amniocentèse. Dans les cas d'infection fœtale, l'offre d'un counseling prénatal s'avère difficile en raison des limites entravant notre capacité d'en prédire l'issue. Puisque de 20 % à 25 % des fœtus infectés connaîtront des séquelles, l'interruption de grossesse devrait faire l'objet de discussions à titre d'une des options possibles en ce qui concerne la prise en charge. À l'heure actuelle, le dépistage sérologique systématique de toutes les femmes enceintes n'est pas recommandé; de plus, le dépistage sérologique du CMV ne devrait être mis en œuvre que chez les femmes qui en viennent à présenter des symptômes grippaux pendant la grossesse ou à la suite de la détection de signes échographiques semblant indiquer une infection à CMV[174,175,176,177].

8.1 Rôle de laboratoire de virologie dans la prise en charge de cytomégalovirus congénitale

8.1.1 Diagnostic prénatal

La détermination de l'infection maternelle primaire et secondaire par dépistage sérologique constitue la première étape du diagnostic prénatal de l'infection congénitale à CMV. Dans le cas des femmes chez lesquelles la présence d'une infection à CMV a été prouvée, la deuxième étape consiste à identifier l'infection fœtale par la tenue de tests prénatals non effractifs (examen échographique) et effractifs (amniocentèse)[178].

8.1.2 Diagnostic de l'infection maternelle

Lorsque l'état immunitaire pré-grossesse est inconnu, la détermination de l'infection à CMV primaire devrait être fondée sur la détection d'anticorps IgM spécifiques. Toutefois, l'IgM peut également être détectée dans 10 % des infections récurrentes [179]. et pendant des mois à la suite de l'infection primaire [180]. Ainsi, le groupe de femmes désignées comme étant séropositives pour ce qui est du CMV-IgM pourrait compter des femmes présentant une

infection primaire contractée avant la grossesse et quelques femmes connaissant des infections récurrentes[181]. L'étude de l'avidité de l'IgG peut aider à distinguer l'infection primaire de l'infection passée ou récurrente et à déterminer le moment où l'infection est survenue.

Cette étude est fondée sur l'observation que l'IgG de faible avidité propre au virus est produite pendant les premiers mois à la suite de l'apparition de l'infection, tandis qu'un processus de maturation subséquent génère des anticorps d'avidité de plus en plus accrue. Les anticorps IgG de forte avidité ne sont détectés que chez les sujets présentant une infection à CMV éloignée ou récurrente. Les degrés d'avidité sont signalés sous la forme d'un indice d'avidité, lequel exprime le pourcentage d'IgG lié à l'antigène à la suite du traitement au moyen d'agents dénaturants[182].

Un indice d'avidité >60 % évoque fortement une infection passée ou secondaire, tandis qu'un indice d'avidité <30 % évoque fortement une infection primaire récente (durée <3 mois). Ainsi, le diagnostic sérologique d'une infection à CMV primaire pendant la grossesse est documenté par la séroconversion (l'apparition d'anticorps IgM propres au CMV chez une femme auparavant séronégative) ou la détection d'anticorps IgM spécifiques associés à des IgG de faible avidité.

Les femmes qui présentent des anticorps IgM spécifiques détectables sans anticorps IgM avant la grossesse et une hausse considérable du titre des anticorps IgM avec ou sans la présence d'anticorps IgM spécifiques et en présence d'IgG de forte avidité peuvent être classées comme ayant une infection récurrente[183].

8.1.3 Diagnostic de l'infection fœtale

Puisque la transmission intra-utérine du virus ne survient que dans de 30 % à 40 % des grossesses chez les femmes présentant une infection primaire et selon un taux considérablement plus faible chez les femmes présentant une infection secondaire, il est important de déterminer si le fœtus est infecté dans les cas prouvés d'infection maternelle.

En raison de sa sensibilité et de sa spécificité élevée, l'isolement du CMV à partir du liquide amniotique a été reconnu comme étant l'étalon-or pour ce qui est du diagnostic prénatal de l'infection fœtale à CMV[182,184,185].

Pour obtenir la sensibilité la plus élevée, l'amniocentèse devrait être menée après au moins sept semaines à la suite de l'apparition de l'infection maternelle et après la 21^{ème} semaine de

gestation, et ce, parce qu'une quantité détectable de virus n'est sécrétée dans le liquide amniotique que de cinq à sept semaines à la suite de l'infection fœtale et de la réplication du virus dans le rein.

Le diagnostic d'infection fœtale à CMV devrait être fondé sur les résultats de la mise en culture de prélèvements de liquide amniotique et de tests PCR menés sur ceux-ci. L'isolement du CMV peut être effectué par mise en culture conventionnelle des fibroblastes ou au moyen de la technique du flacon cylindrique, laquelle utilise les anticorps monoclonaux de la principale protéine précoce p72 immédiate et permet la détection du virus de 16 à 24 heures à la suite du prélèvement de liquide amniotique[186,187,188].Le diagnostic de l'infection fœtale par dépistage de l'IgM fœtal n'est pas recommandé, et ce, non seulement en raison du risque qui est associé à la cordocentèse, mais également en raison du fait que de nombreux fœtus infectés à CMV n'en viennent à présenter des IgM spécifiques que tard pendant la grossesse, ce qui résulte une faible sensibilité. Bien qu'il soit accepté que l'amniocentèse s'avère justifiée en présence d'une infection maternelle à CMV primaire en raison du risque élevé d'infection fœtale, il n'existe aucun consensus quant à la question de savoir si l'on doit mener des études virologiques sur le liquide amniotique dans les cas d'infection secondaire, soit lorsque le risque d'infection fœtale est faible. Cependant, plusieurs cas d'infection secondaire s'accompagnant de graves séquelles sont décrits dans la littérature; ainsi, la tenue d'une amniocentèse aux fins du diagnostic prénatal de l'infection fœtale peut être envisagée, même dans les cas d'infection secondaire [189].

8.2 Traitement de l'infection congénitale à cytomégalovirus

8.2.1 Traitement anténatal

Il n'existe aucun traitement validé de l'infection congénitale à CMV pendant la grossesse. Deux pistes thérapeutiques sont en cours d'évaluation : les antiviraux et les injections d'immunoglobulines spécifiques. Concernant les antiviraux, les trois molécules couramment utilisées pour le traitement curatif de l'infection à CMV chez les immunodéprimés (ganciclovir, foscarnet et cidofovir) sont inutilisables dans le contexte de la grossesse en raison de leur toxicité et des inconnues concernant leur tératogénicité. Le valaciclovir semble actuellement être la seule molécule candidate. En effet, elle a démontré son efficacité à forte dose pour la prophylaxie de l'infection à CMV chez les patients transplantés et il s'agit par

ailleurs d'une molécule bien tolérée et présentant une bonne biodisponibilité chez la femme enceinte et le fœtus. Par ailleurs, il a été montré que le traitement par valaciclovir de femmes enceintes dont les fœtus étaient infectés permettait de faire baisser de façon significative la charge virale sanguine fœtale [190].

8.2.2 Traitement néonatal

On dispose de données plus solides concernant le bénéfice du traitement antiviral néonatal par le ganciclovir sur le handicap sensoriel ou psychomoteur. Une première étude randomisée avait rapporté l'effet bénéfique sur l'évolution de la surdité d'une cure de 6 semaines de ganciclovir administrée en intraveineux à des nouveau-nés ayant une atteinte du système nerveux central. Dans cette étude, il avait été constaté une amélioration ou une stabilisation de l'audition à 6 mois chez 81 % (21/25) des enfants traités alors qu'une amélioration ou une stabilisation de l'audition n'était constatée que chez 59 % des enfants (10/17) dans le bras contrôle. Cependant, du fait de la voie d'administration parentérale du ganciclovir, sa seule indication consensuelle reste le nouveau-né sévèrement infecté avec une atteinte du système nerveux central. L'administration du traitement a été grandement facilitée par la mise sur le marché du sirop de valganciclovir qui est une pro-drogue orale du ganciclovir avec une biodisponibilité équivalente et une tolérance hématologique bonne chez plus de 60 % des nouveau-nés traités. En pratique, les nouveau-nés infectés et symptomatiques, notamment ceux avec un déficit auditif, sont de plus en plus souvent traités par une cure de 6 semaines de valganciclovir. Par ailleurs, le bénéfice sur l'audition et l'acquisition du langage d'un traitement prolongé par le valganciclovir vient d'être démontré dans un essai randomisé qui comparait l'efficacité de la molécule administrée pendant 6 semaines ou pendant 6 mois [191].

8.3 Conclusion

En l'absence de traitement anténatal validé, le dépistage sérologique systématique en début de grossesse n'est toujours pas d'actualité. Cependant, il faut être conscient qu'en l'absence de tout dépistage sérologique, quelques fœtus dont certains sévèrement atteints ne sont pas repérés par les échographies systématiques de grossesse. En effet, la valeur prédictive négative de l'échographie est très supérieure lorsque l'échographiste sait qu'il y a un contexte de primo-infection maternelle ou d'une infection fœtale.

IV. Antifongiques

1.ANTIFONGIQUES AZOLES

Les antifongiques azolés sont des médicaments que l'on peut diviser en deux groupes selon leur structure chimique: les triazolés et les imidazolés[192]. Malgré un mécanisme d'action pharmacologique commun, ils sont caractérisés par des indications et des paramètres pharmacocinétiques variables. Les triazolés sont à usage systémique et les imidazolés à usage local. L'activité thérapeutique des azolés est fongistatique elle résulte de l'inhibition du CYP450 fongique qui catalyse la déméthylation du 14- α -lanostérol, phase essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol fongique l'accumulation de lanostérol altère la perméabilité membranaire, la chaîne respiratoire ainsi que la synthèse de chitine provoquant la mort du champignon[193].

1.1 Spectre d'activité des antifongiques azolés

Les triazolés sont utilisables par voie systémique dans le traitement curatif et/ou prophylactique des infections fongiques[194]. Le fluconazole, le voriconazole et le posaconazole sont indiqués dans les traitements prophylactiques et curatifs d'infections fongiques à levures ou à champignons filamenteux. L'isavuconazole et l'itraconazole sont indiqués dans les traitements uniquement curatifs des infections fongiques[194,195].

Tableau LIII : Spectre d'activité des antifongiques azolés [207].

	Aspergillus		Scedosporium		Mucorales	Fusarium	Cryptococcus	Candida		
	fumigatus	terreus	apiospermum	prolificans				glabrata	krusei	Albicans et parapsilosis
Fluconazole	-	-	-	-	-	-	+	Variable	-	+
Isavuconazole	+	+	Variable	-	++	Variable	+	Variable	+	+
Itraconazole	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+
Posaconazole	+	+	variable	-	+	Variable	+	variable	+	+
Voriconazole	+	+	variable	-	-	variable	+	variable	+	+

1.2 Pharmacocinétique des antifongiques azolés

Les antifongiques azolés à usage systémique possèdent une variabilité pharmacocinétique intra et interindividuelle importante. Leurs propriétés physicochimiques, leur mode d'élimination et leur spectre d'action variable en font une classethérapeutique hétérogène.

Tableau LIV: Caractéristiques pharmacocinétiques des antifongiques azolés[207].

Molécule	Demi-vie (h)	Biodisponibilité orale	Métabolisme/élimination	Dialysable
Fluconazole	30 h	≈85-95 % Pic : 0,5-1,5 h	Élimination rénale sous forme inchangée majoritaire Faible métabolisme hépatique (11 %) Pharmacocinétique linéaire Inhibiteur de CYP : 2C9, 3A4, 2C19	++
Isavuconazole	100 h	≈98 % non affecté par le pH gastrique et le repas Pic : 2-3 h	Prodrogue isavuconazonium sulfate activée par estérases plasmatiques Métabolisme hépatique par CYP3A4/5 Inhibiteur de CYP : 3A4	Non
Itraconazole	20-30 h	Suspension buvable Variable (> gélule) pH indépendant mais réduit par le repas Pic : 2-3 h	Métabolisme hépatique saturable Pharmacocinétique non linéaire Métabolite OH-itraconazole actif Substrat CYP3A4 et glycoprotéine P Inhibiteur de CYP : 3A4	Non
		Gélule Variable = 55 % ↑ par baisse du pH gastrique et repas Pic : 4 h		
Posaconazole	30-48 h	Suspension buvable Variable, absorption saturable ↑ par baisse du pH gastrique et repas Pic : 3 h	Élimination par voie biliaire sous forme inchangée majoritaire Élimination non linéaire Peu de métabolites CYP-dépendant Glucuronidation glucuronosyltransférases (18-28 %) Inhibiteur de CYP : 3A4	Non
		Comprimé Variable (> suspension) Pic : 4-5 h		
Voriconazole	6-10 h	≈85-92 % Réduction de l'AUC si administré avec repas (-35 %) Pic : 2 h	Autoinduction Non linéaire saturable Variabilité 2C19 Inhibiteur de CYP : 3A4	±

1.3 Prescription des antifongiques azolés chez la femme enceinte

Les antifongiques azolés sont considérés comme tératogènes et doivent être évités pendant la grossesse à moins que les bénéfices attendus ne soient estimés supérieurs aux risques encourus par le fœtus, selon la gravité de la pathologie à prévenir ou à traiter[196].

Tableau LV : Données de tératogénicité et d'innocuité des antifongiques azolés

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Fluconazole	<p>Augmentation de l'incidence de malformations squelettiques et de fentes palatines observée chez le rat à des doses plusieurs fois la dose humaine[36].</p> <p>Patron d'anomalies identifié avec 5 cas de nouveau-nés présentant des malformations multiples à la suite d'une exposition à des doses élevées de fluconazole entre 400 et 1200 mg par jour au cours du premier trimestre au moins. Association de malformations squelettiques et craniofaciales semblables à celles observées dans les études animales et dans le syndrome génétique d'Antley-Bixler. Tous ces éléments sont en faveur d'un potentiel tératogène du fluconazole à des doses élevées[197].</p>	<p>L'exposition à une dose unique de fluconazole de 150 mg ou à de petites doses sur un court période ne requiert pas de suivi obstétrical particulier. Des doses élevées ou sur une longue durée incluant le premier trimestre sont déconseillées en raison du patron d'anomalies potentiel. En cas d'infection fongique systémique, l'utilisation de l'amphotéricine devrait être privilégiée.</p>

Itraconazole	<p>14 cas d'anomalies congénitales, dont 4 anomalies des membres, rapportés à la Food and Drug Administration (FDA) à la suite d'une exposition in utero à l'itraconazole[36].</p> <p>Pas d'augmentation du taux de malformations majeures ni de patron d'anomalies dans 4 études réalisées auprès de 437 nouveau-nés exposés à l'itraconazole au premier trimestre[170,198,199].</p>	<p>Si les données d'innocuité de l'itraconazole sont rassurantes, elles sont cependant insuffisantes pour recommander son utilisation durant la grossesse lorsque d'autres options sont possibles. En cas d'infection systémique, l'amphotéricine pourrait être une option de traitement, considérant le recul clinique d'utilisation.</p>
Posaconazole	<p>Augmentation du risque d'anomalie squelettique chez une espèce animale observée à des doses de 1,4 fois les doses humaines mais pas à des doses plus faibles [36]. Pas de notification de cas d'exposition in utero retracée dans la littérature médicale.</p>	<p>Les données sont insuffisantes pour évaluer le risque tératogène. Il est préférable d'éviter l'utilisation du posaconazole durant la grossesse.</p>
Voriconazole	<p>Tératogène chez le rat à 0,3 fois la dose recommandée chez l'homme : fentes palatines, hydronéphrose, hydro-uretère. Embryotoxique chez le rat et le lapin[36]. Aucune donnée sur son utilisation chez la femme enceinte n'a été retrouvée.</p>	<p>Puisque les données sont insuffisantes pour évaluer le risque tératogène, il est préférable d'éviter l'utilisation du voriconazole durant la grossesse.</p>

2. ÉCHINOCANDINES

Les échinocandines sont des lipopeptides ou des peptides obtenus par hémisynthèse à partir de produits de fermentation issus de champignons. Elles doivent toutes être administrées par voie intraveineuse. Les médicaments de cette classe partagent tous le même mécanisme d'action. Ce sont tous des inhibiteurs de la synthèse du glucane. En se liant à la (1,3)- β -D-glucane synthétase, ils inhibent la synthèse du bêta (1,3)-D-glucane, un constituant essentiel de la paroi cellulaire de nombreux champignons filamenteux et levures [200].

2.1 Spectre d'action des échinocandines

L'effet est fongicide sur la plupart des espèces de *Candida*, y compris celles résistantes aux azolés (*C. krusei* et *C. glabrata*) et à l'amphotéricine B (*C. lusitaniae*) [201]. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) limites pour chaque espèce de *Candida*, en revanche, l'effet est fongistatique sur la plupart des espèces d'*Aspergillus*. Pour *Aspergillus spp*, la CMI ne peut être utilisée pour évaluer l'activité in vitro. [201,202] Les échinocandines ne sont pas actives sur les mucorales (*Fusarium spp*, *Scedosporium spp*), sur *Trichosporon spp* et *Cryptococcus neoformans* [202].

2.2 Pharmacocinétique des échinocandines

Il existe des différences pharmacocinétiques entre les trois représentants de la classe des échinocandines. Une dose de charge est nécessaire pour l'anidulafungine et la caspofungine alors qu'elle ne l'est pas pour la micafungine. Par ailleurs, chaque molécule présente des voies métaboliques spécifiques.

Tableau LVI : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des échinocandines [215].

	Anidulafungine	Caspofungine	Micafungine
Biodisponibilité par voie orale	2-7 %	ND	ND
Linéarité de la pharmacocinétique	Oui entre 15 et 300 mg	Oui entre 15 et 210 mg à dose unique. Modeste non linéarité à doses répétées	Oui entre 12,5-200 mg et entre 3-8 mg/kg
Atteinte état équilibre des concentrations plasmatiques	Dès J2 après dose croissante	J6 après dose croissante, dose dépendant	J4-J5
Fixation protéique	99 %	92-97 %, majoritairement à l'albumine	> 99 % indépendante de la concentration, majoritairement à l'albumine
Vd	0,6 l/kg	25 l (voriconazole)	18-19 l
Métabolisme	Non enzymatique. Métabolite sans activité	Hydrolyse puis N-acétylation	CYP, arylsulfatase, catéchol-O-méthyltransférase
Élimination	Biliaire, élimination rénale négligeable	Urinaire (40 %) et biliaire (34 %)	Biliaire (71 %) et urinaire (12 %)
t1/2	40-50 h	10-15 h (t1/2 bêta) 45 h (t1/2 gamma)	14-15 h
Transporteur	ND	Substrat OATP1B1	Pas d'inhibition de la glycoprotéine P

ND : données non disponibles.

2.3 Prescription des échinocandines chez la femme enceinte

Tableau LVII : Données de tératogénicité et d'innocuité des échinocandines

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Anidulafungine	<p>Pas d'effet tératogène significatif observé dans les études animales[36].</p> <p>Pas de notification de cas d'exposition in utero retracée dans la littérature médicale.</p>	<p>En raison du manque de données, l'utilisation de l'anidulafungine est déconseillée durant la grossesse.</p>
Caspofongine	<p>Embryotoxique chez le rat et le lapin à des doses comparables à celles utilisées chez l'homme[36].</p> <p>Aucune donnée sur son utilisation chez la femme enceinte n'a été retrouvée dans la littérature médicale.</p>	<p>L'utilisation de la caspofongine devrait être réservée à des situations cliniques où aucune autre option thérapeutique n'est possible.</p>
Micafungine	<p>Anomalies viscérales retrouvées chez une espèce animale à des doses de 4 fois la dose humaine[36].</p> <p>Pas de notification des cas d'exposition in utero retracée dans la littérature médicale.</p>	<p>Les données sont insuffisantes pour évaluer le risque tératogène. Un autre antifongique devrait être privilégié au cours de la grossesse.</p>

3. ROLE DU LABORATOIRE DE MYCOLOGIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS MYCOLOGIQUES CONGÉNITALES

(Exemple de *Candida albicans*)

Les infections fongiques sont surtout fréquentes entre le quatrième et le septième mois de grossesse. Ce phénomène est dû à la modification du métabolisme des hydrates de carbone et des stéroïdes d'origine ovarienne ou placentaire.

La fréquence de *Candida albicans* est de 20 % au 1er trimestre, elle atteint 30 % au 2ème trimestre et près de 50 % au 3ème trimestre pour descendre à 9,5 % une semaine après la naissance. Au moment de l'accouchement, la candidose vaginale de la mère peut provoquer l'infection du nouveau-né (2 à 6 % des cas) lors du passage de celui-ci au niveau vaginal.

Ces infections néonatales peuvent parfois être très graves car le sérum de ces enfants est dépourvu de facteurs sériques anti-candidiens et ces sujets sont immuno-incompétents (jusqu'à l'âge de 8 mois).

Une émergence de plus en plus fréquente des souches résistantes aux traitements antifongiques. La détection de la résistance de ces agents pathogènes se fait à l'aide de l'antifongigramme qui permet de déterminer la Concentration Minimum Inhibitrice (CMI) d'une souche fongique vis-à-vis de divers antifongiques. La fiabilité de l'antifongigramme est influencée par plusieurs paramètres qui doivent être rigoureusement contrôlés[203].

3.1 Diagnostic mycologique

3.1.1 Prélèvements

Le diagnostic repose sur un prélèvement de qualité, il doit être effectué dans des conditions aussi stériles que possible afin d'éviter toute contamination de l'environnement.

3.1.2 L'examen direct

L'examen direct est la première étape de diagnostic biologique en mycologie. Il est facilement réalisé à l'aide d'une observation directe au microscope d'un prélèvement qu'on dépose entre lame et lamelle à l'état frais ou avec une goutte de liquide de montage (bleu lactique, encre de chine). Cet examen peut également être réalisé par l'observation au microscope d'un fragment de biopsie coloré au May-Grunwald-Giemsa et au Gomori-Grocott, placé sur lame. L'examen direct permet d'affirmer la nature fongique d'une infection. Ainsi, on peut observer les

levures isolées ou avec des filaments, comme on peut observer uniquement des filaments de diamètres variables, cloisonnés ou non, ou des éléments fongiques particuliers[204].

3.1.3 Culture

La culture est obligatoire pour préciser l'identification et pour pouvoir réaliser un anti-fongigramme. Elle nécessite l'utilisation de milieux spéciaux. Ils sont aérobies strictes ou aérobies facultatifs, on utilise des milieux solides. Le pH est légèrement acide. Tous les milieux doivent apporter des matières azotées, des facteurs de croissance et des glucides. Le milieu de base utilisé est le milieu Sabouraud. Lorsque le prélèvement est monomicrobien, on utilise un Sabouraud seul. Alors que celui qui est polymicrobien, la culture est faite sur un milieu sélectif pour champignons (Sabouraud additionné du Chloramphénicol ou de Gentamicine). Ce milieu peut être supplémenté d'un antifongique (Actidione), afin d'éviter la pousse des champignons saprophytes [205].

3.1.4 L'identification

L'identification de Candida albicans :

Passer par la révélation d'au moins un des deux caractères suivants formation de chlamydospores caractéristiques, 24 à 48 heures après repiquage en stries profondes (anaérobiose) sur des milieux pauvres en sucres et tensio-actifs (PCB Pomme de terre - Carotte - Bile; RAT Riz - Agar -Tween); filamentation en sérum : (blastèse) à température de 37° C en trois heures.

L'identification spécifique des autres espèces de *Candida* nécessite l'étude de certaines propriétés physiologiques de la levure, en particulier son aptitude à assimiler divers sucres ou à les fermenter[206].

3.2 Méthodes d'évaluation de la sensibilité et résistance in vitro aux antifongiques

La recherche d'antifongiques passe généralement par l'établissement in vitro d'antifongigramme vis-à-vis de souches fongiques cibles. Cette étude doit être conduite en rapport avec une détermination de la sensibilité des champignons pathogènes aux antifongiques utilisés en thérapeutique selon des techniques rapides, précises et normalisées.

3.2.1 Définition de l'antifongigramme

L'Antifongigramme est un test qui a pour but de déterminer la Concentration Minimum Inhibitrice (CMI) d'une souche fongique vis-à-vis de divers antifongiques. Par définition, la Concentration Minimum Inhibitrice est la plus faible concentration d'antifongique capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'une souche donnée après une certaine période d'incubation. La fiabilité d'un antifongigramme est influencée par de nombreux paramètres qui doivent être rigoureusement contrôlés [207].

3.2.2 Indications de l'antifongigramme

L'étude de la résistance de certaines espèces, ou souches, aux antifongiques a montré l'utilité de l'antifongigramme pour tester le degré de la sensibilité in vitro des champignons aux antifongiques. Toutefois, l'antifongigramme ne doit pas être considéré comme un test systématique utilisé dans tous les cas de résistance.

L'antifongigramme est principalement indiqué dans les cas suivants :

Des infections profondes ou septicémiques ou dans les localisations cutanéomuqueuses secondaires, associées à une diffusion systémique.

Des évolutions cliniques défavorables ou en cas d'échec thérapeutique malgré un traitement adapté et bien conduit.

Des levures isolées de malades immunodéprimés ou hospitalisés dans les services à risque tels que le service des réanimations médicales, chirurgicales, d'oncohématologie, de transplantation d'organes, de néonatalogie etc.

Pour les mycoses superficielles, chez la personne non immunodéprimée, l'indication de l'antifongigramme est réservée aux souches isolées de lésions récidivantes et pour lesquelles on soupçonne un problème de résistance au traitement. Ce cas de résistance ne se manifeste que rarement car les topiques sont fortement concentrés en antifongiques[208].

V.Antiparasitaires

1. ANTIHELMINTHIQUES

Les médicaments destinés à traiter les helminthiases humaines sont principalement représentées par les dérivés benzimidazolés, l'ivermectine et le praziquantel. Ces médicaments sont caractérisés par leur large spectre d'activité antihelminthique, leur efficacité, leur facilité d'utilisation et leur bonne tolérance. D'autres médicaments utilisés beaucoup moins couramment sont également disponibles [209].

Benzimidazolés

Les benzimidazolés (albendazole, flubendazole, triclabendazole, mébendazole et thiabendazole) sont des antihelminthiques polyvalents particulièrement actifs contre les nématodes du tube digestif. Les benzimidazolés provoquent d'importantes modifications biochimiques chez les nématodes sensibles avec en particulier l'inhibition de la fumarate réductase mitochondriale, la réduction du transport du glucose et une atteinte de la phosphorylation oxydative[222].

1.1 Albendazole

1.1.1 Pharmacocinétique de l'albendazole

L'albendazole est faiblement absorbé après administration orale. La résorption est améliorée par l'ingestion d'aliments riches en lipides. La métabolisation est intestinale et hépatique (cytochrome P450) et conduit à la formation d'un métabolite actif (sulfoxyde-albendazole). [210]. Le pic plasmatique du sulfoxyde-albendazole est atteint au bout de 2 heures. Il a une demi-vie d'environ 8 heures et s'élimine principalement par voie biliaire[211].

1.1.2 Spectre d'activité de l'albendazole[212]

Tableau LVIII : Spectre d'activité de l'albendazole

Especcès sensibles	Ankylostomes Ascaris <i>Echinococcus granulosus</i> <i>Echinococcus multilocularis</i> Oxyures <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Taenia saginata</i> <i>Taenia solium</i> Trichocéphales
--------------------	--

1.1.3 Prescription de l'albendazole chez la femme enceinte

Tableau LIX : Données de tératogénicité et d'innocuité de l'albendazole

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Albendazole	Aucun indice de tératogénicité au premier trimestre malgré des données limitées : 1 rapport décrivant 49 cas d'exposition à une forte dose d'albendazole (plus de 54 g sur plusieurs semaines) au premier trimestre : 20 pertes au suivi, aucune malformation majeure rapportée parmi les issues connues et 2 décès néonataux non attribuables à la prise du médicament d'après les auteurs[213].	L'albendazole devrait être évité durant le premier trimestre de la grossesse compte tenu des effets tératogènes observés chez 2 espèces animales et des données d'innocuité limitées en grossesse.

1.2 Flubendazole

1.2.1 Spectre d'activité du flubendazole

[212]

Tableau LX : Spectre d'activité du flubendazole

Espèces sensibles	Ascaris Ankylostomes Oxyures Trichocéphales
-------------------	--

1.2.2 Pharmacocinétique de flubendazole

Le flubendazole est faiblement absorbé (5 à 10 % de la dose ingérée par voie buccale). Le pic plasmatique est atteint en 2 heures. Il est essentiellement éliminé dans les selles durant les 3 jours qui suivent la prise[214].

1.2.3 Prescription de flubendazole chez la femme enceinte

Tableau LXI : Données de tératogénicité et d'innocuité de flubendazole

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Flubendazole	Les données disponibles chez les femmes enceintes exposées au flubendazole sont peu nombreuses mais le recul est important et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. Chez l'animal, le flubendazole est tératogène sur une espèce à très forte dose. Ces résultats ne constituent pas un élément inquiétant en cas d'exposition fortuite en début de grossesse en raison du faible passage systémique du flubendazole dans les conditions d'administrations thérapeutiques[215].	Aux 2ème et 3ème trimestres, l'utilisation du flubendazole est possible.

1.3 Triclabendazole

1.3.1 Spectre d'activité du triclabendazole

[209]

Tableau LXII: Spectre d'activité du triclabendazole

Espèces sensibles	Fasciolase à <i>Fasciola hepatica</i> ou <i>F. gigant</i>
-------------------	---

1.3.2 Pharmacocinétique de triclabendazole

Après une prise orale, le triclabendazole est rapidement absorbé, puis subit un effet de 1^{er} passage hépatique important. La métabolisation en sulfoxyde est pratiquement complète. La demi-vie d'élimination du métabolite sulfoxyde est d'environ 11 heures. L'élimination se fait principalement par la bile (90 %). Le triclabendazole et son métabolite sulfoxyde ont des propriétés d'inhibition enzymatiques du cytochrome P450[209].

1.3.3 Prescription de triclabendazole chez la femme enceinte

Tableau LXIII: Données de tératogénicité et d'innocuité de triclabendazole

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Triclabendazole	<p>Il n'a pas été mis en évidence d'effet tératogène dans les études réalisées chez le rat et le lapin avec le triclabendazole.</p> <p>En clinique, il n'existe actuellement pas de donnée fiable pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du triclabendazole lorsqu'il est administré pendant la grossesse[216].</p>	<p>Par mesure de précaution, le triclabendazole ne devra être utilisé chez la femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité et de préférence après le premier trimestre de la grossesse</p> <p>.</p>

1.4 Mébendazole

1.4.1 Spectre d'activité du mébendazole

Tableau LXIV : Spectre d'activité du mébendazole

Espèces sensibles[217]	<i>Enterobius vermicularis</i> <i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Trichuris trichiura</i> <i>Ankylostoma duodenale</i> et <i>Necator americanus</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Tænia solium</i>
------------------------	---

1.4.2 Pharmacocinétique du mébendazole

Le mébendazole est faiblement absorbé après administration orale (10 à 20 % de la dose ingérée). La prise au cours d'un repas riche en graisses accroît son absorption. Il subit l'effet de premier passage hépatique de façon importante. Le mébendazole est métabolisé par le foie en deux métabolites moins actifs, éliminés par voie biliaire. Par son action inhibitrice sur le cytochrome P450, la cimétidine élève la concentration plasmatique du mébendazole. La majorité du mébendazole reste dans la lumière intestinale et est éliminée dans les selles[218,219].

1.4.3 Prescription de mébendazole chez la femme enceinte

Tableau LXV : Données de tératogénicité et d'innocuité de mébendazole

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Mébendazole	La principale étude sur l'innocuité du mébendazole en grossesse est une étude de cohortes rétrospective menée par l'OMS auprès de 5275 femmes enceintes traitées avec le mébendazole pour une ankylostomiase, dont 407 au premier trimestre. Elle ne montre pas d'augmentation significative du taux de malformations majeures dans le groupe traité par rapport au groupe témoin. Le taux de mortalité périnatale et le nombre de bébés de faible poids étaient moins élevés dans le groupe traité que dans le groupe témoin, possiblement en raison de l'éradication de l'agent infectieux et, par conséquent, du meilleur état nutritionnel des mères. [220]	la plupart des experts recommandent d'attendre la fin du premier trimestre pour traiter une femme enceinte avec le mébendazole. Le mébendazole est le benzimidazole dont l'innocuité pendant la grossesse est la mieux documentée.

1.5 Ivermectine

1.5.1 Spectre d'activité de l'ivermectine

[212]

Tableau LXVI : Spectre d'activité de l'ivermectine

Espèces sensibles	<i>Onchocerca volvulus</i> <i>Wuchereria bancrofti</i>
-------------------	---

1.5.2 Pharmacocinétique de l'ivermectine

L'administration orale d'ivermectine entraîne un pic plasmatique à la 4ème heure. Le volume de distribution est important, de fortes concentrations sont retrouvées au niveau de la peau. Sa demi-vie plasmatique est de 12 heures. L'excrétion est presque exclusivement fécale, moins de 1 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines. Dans certaines situations, l'ivermectine peut être administrée par voie rectale[220,221].

1.5.3 Prescription de l'ivermectine chez la femme enceinte

Tableau LXVII : Données de tératogénicité et d'innocuité de l'ivermectine

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Ivermectine	Une étude réalisée auprès de 200 femmes traitées pour une onchocercose durant le premier trimestre (85 % dans les 12 premières semaines de grossesse et 36 % pendant les 4 premières semaines) n'a rapporté aucune différence significative entre le groupe traité et le groupe témoin concernant les malformations congénitales, les morts in utero ou toutes les issues combinées (malformations congénitales, morts in utero et avortements spontanés)[222].	L'ivermectine n'est pas recommandée comme traitement de première intention, mais son utilisation peut être envisagée en cas d'échec des autres traitements.

1.6 Praziquantel

1.6.1 Spectre d'activité de praziquantel[209]

Tableau LXVIII : Spectre d'activité de praziquantel

Espèces sensibles	<i>Schistosoma sp</i> Douves du foie Douves pulmonaires
-------------------	---

1.6.2 Pharmacocinétique de praziquantel

Après administration par voie orale, l'absorption digestive du praziquantel est rapide. Un effet de premier passage hépatique est à l'origine de grandes variations inter-individuelles des taux plasmatiques. La concentration plasmatique maximale est obtenue en 1 à 3 heures. Le praziquantel se fixe à environ 80 % aux protéines plasmatiques. La biodisponibilité est supérieure à 80 %. Sa diffusion est bonne et rapide dans les tissus, en particulier dans le foie et les reins. La demi-vie d'élimination du praziquantel non modifié est de 1 à 1 heure 30min. L'élimination est principalement urinaire (plus de 70 % au cours des 24 premières heures), sous forme métabolisée[219].

1.6.3 Prescription de praziquantel chez la femme enceinte

Tableau LXIX : Données de tératogénicité et d'innocuité de praziquantel

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Praziquantel	88 cas d'exposition accidentelle, dont 37 au premier trimestre, dans une étude rétrospective issue d'un programme de prévention contre la schistosomiase au Soudan : pas d'augmentation du risque de malformation majeure[223].	Cet agent est cependant considéré par l'OMS comme compatible avec la grossesse quel que soit le trimestre d'utilisation. L'OMS inclut en effet l'ensemble des femmes enceintes dans son protocole de chimio-prévention à large échelle de la schistosomiase en zones endémiques[224].

1.7 Pyrantel

1.7.1 Spectre d'activité de pyrantel

Tableau LXX : Spectre d'activité de pyrantel

Espèces sensibles[225]	Ascaris Ankylostomes Oxyures
------------------------	------------------------------------

1.7.2 Pharmacocinétique de pyrantel

L'absorption digestive du pyrantel est faible, et de cette propriété résulte son action sélective sur les nématodes intestinaux. Après administration orale, plus de 50 % du médicament sont excrétés sous forme inchangée dans les selles. Environ 7 % sont éliminés dans les urines, sous forme métabolisée ou inchangée[214].

1.7.3 Prescription de pyrantel chez la femme enceinte

Tableau LXXI : Données de tératogénicité et d'innocuité de pyrantel

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Pyrantel	1 étude sur l'efficacité et la tolérance de pyrantel menée chez 32 femmes enceintes atteintes de nématodoses intestinales et traitées entre la 14ème et la 32ème semaine de grossesse : les auteurs rapportent une efficacité supérieure à 96 % et une très bonne tolérance au médicament, mais les issues de grossesse ne sont pas précisées[226].	Compte tenu du manque de données sur l'innocuité de pyrantel, il est préférable d'éviter son utilisation au premier trimestre. Cette recommandation peut être adaptée en fonction de l'helminthiase à traiter, de la sévérité des symptômes et de leur acceptation par la patiente. L'OMS recommande son utilisation après le premier trimestre de la grossesse[227].

2. ANTIPROTOZOAIRE

2.1 Nitro-imidazolés

2.1.1 Spectre d'activité des nitro-imidazolés

[228]

Tableau LXXII : Spectre d'activité des nitro-imidazolés

DCI	Espèces sensibles
Métronidazole	Genre <i>Entamoeba</i> (Amibiase) <i>Balantidium coli</i> (Balantidiase) <i>Giardia duodenalis</i> , <i>Giardia lamblia</i> ou <i>Lamblia intestinalis</i> (Lamblia) <i>Trichomonas vaginalis</i> (Trichomonase)
Ornidazole	<i>Entamoeba</i> (Amibiase) <i>Giardia duodenalis</i> , <i>Giardia lamblia</i> ou <i>Lamblia intestinalis</i> (Lamblia) <i>Trichomonas vaginalis</i> (Trichomonase)
Tinidazole	<i>Entamoeba histolytica</i> (Amibiase intestinale) <i>Entamoeba histolytica histolytica</i> (Amibiase hépatique) <i>Giardia duodenalis</i> , <i>Giardia lamblia</i> ou <i>Lamblia intestinalis</i> (Lamblia) <i>Trichomonas vaginalis</i> (Trichomonase)

2.1.2 Pharmacocinétique des nitro-imidazolés

Les 5-nitro-imidazolés sont résorbés rapidement et presque entièrement (T_{max} entre 1 à 2 h, biodisponibilité de près de 100 %) : la prise au moment d'un repas retarde légèrement la résorption, mais ne la réduit pas. La distribution tissulaire est importante. Le métabolisme hépatique conduit à des dérivés oxydés et glucuronoconjugués partiellement actifs. La demi-vie d'élimination du métronidazole est d'environ 8 heures, celles de l'ornidazole et du tinidazole sont plus élevées (environ 13 heures), autorisant ainsi des schémas posologiques simplifiés.

2.1.3 Prescription des nitro-imidazolés chez la femme enceinte

Tableau LXXIII : Données de tératogénicité et d'innocuité des nitro-imidazolés

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Métronidazole	<p>Pas d'augmentation du risque de malformation majeure dans différentes études cumulant plus de 5300 femmes traitées au premier trimestre par voie orale ou topique [50,222,229,230].</p> <p>Pas de lien entre une exposition au métronidazole au cours du deuxième et troisième mois et la survenue de malformations congénitales dans une étude cas-témoins[231].</p>	Le métronidazole peut être utilisé tous les trimestres de la grossesse.
Ornidazole	Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'ornidazole au 1er trimestre sont quasi inexistantes mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour[232].	Si l'ornidazole présente un réel avantage, son utilisation est envisageable en particulier au-delà du 1er trimestre.
Tinidazole	Il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes enceintes exposées au tinidazole au 1er trimestre mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour.	Aux 2ème et 3ème trimestres, l'utilisation du tinidazole est envisageable.

3. ANTIPALUDEENS

Chaque année, 25 millions de femmes enceintes sont exposées au paludisme en Afrique. Selon l’OMS, le paludisme est à l’origine de 10 000 décès maternels et 200 000 décès néonataux par an[233].

3.1 Spectre d'activité des antipaludéens

[234]

Tableau LXXIV : Spectre d'activité des antipaludéens

DCI	Especès sensibles
Chloroquine	<i>P. ovale, P. malariae, P. knowlesi, P. vivax</i>
Quinine	<i>P. falciparum</i>
Méfloquine	<i>P. falciparum</i>
Luméfántrine + artéméter	<i>P. falciparum</i>
pipéraqúine + dihydroartémisinine	<i>P. falciparum</i>
Atovaquone+ proguanil	<i>P. falciparum</i>

3.2 Pharmacocinétique des principales molécules antipaludées

[235]

La chloroquine possède une bonne biodisponibilité par voie orale améliorée par la prise simultanée d’aliments. Son Vd est important en raison d’une forte fixation tissulaire, notamment dans les tissus riches en mélanine et dans les érythrocytes. La longue demi-vie d’élimination plasmatique (10 à 30 jours) s’explique par une libération tissulaire lente.

La quinine possède également une bonne disponibilité par voie orale. La quinine est fortement liée aux protéines plasmatiques (alpha-1glycoprotéine acide). Plus le Vd est diminuée, plus l’infection est grave car la quinine se lie au parasite et diffuse dans les érythrocytes de façon proportionnelle à la parasitémie. En raison de la liaison érythrocytaire au parasite, plus la demi-vie d’élimination augmente, plus l’infection est grave. La quinine est métabolisée par le CYP3A4. Son élimination est biliaire à 80 % et urinaire à environ 20 % sous forme inchangée.

La biodisponibilité de la méfloquine est bonne par voie orale. Elle possède une forte liaison plasmatique et une large distribution tissulaire. Son élimination est lente (demi-vie d'élimination de 20 j) permettant une administration par semaine en prophylaxie. L'élimination est essentiellement biliaire dans les fèces sous forme de méfloquine et de métabolites acides.

L'association luméfantine + artéméther doit être prise par voie orale au cours d'un repas pour améliorer la biodisponibilité de ces principes actifs. Les deux principes actifs sont métabolisés par le CYP3A4. L'artéméther est rapidement métabolisé en un métabolite actif, la dihydroartémisinine. La luméfantine inhibe le CYP2D6. L'artéméther et la dihydroartémisinine ont une demi-vie d'élimination plasmatique courte d'environ deux heures, d'où l'intérêt de les associer avec un principe actif ayant une vitesse d'élimination lente comme celle de la luméfantine.

L'association pipéraquline + dihydroartémisinine doit être prise par voie orale à jeun car la biodisponibilité de la pipéraquline augmente avec des aliments gras, ce qui risque d'augmenter la toxicité cardiaque de la pipéraquline. La pipéraquline est un inhibiteur du CYP3A4. La pipéraquline possède une vitesse d'élimination lente, ce qui explique l'intérêt de l'association avec la dihydroartémisinine qui s'élimine rapidement.

L'association atovaquone + proguanil doit être prise au cours d'un repas pour améliorer la biodisponibilité de l'atovaquone. Aucun métabolisme de l'atovaquone n'a été mis en évidence, contrairement à le proguanil métabolisé partiellement par le CYP3A et 2C19 en métabolites dont le cycloguanil responsable de l'activité pharmacologique. Le proguanil et ses métabolites sont éliminés par voie urinaire, contrairement à l'atovaquone qui est éliminé par voie biliaire.

3.3 Prescription des principales molécules antipaludées chez la femme enceinte

Tableau LXXV : Données de tératogénicité et d'innocuité des antipaludéens

DCI	Données d'innocuité	Commentaires
Chloroquine	2 études de cohortes prospectives (2 861 femmes traitées à partir de leur première visite prénatale et 118 femmes traitées durant le premier trimestre respectivement) ainsi qu'une étude de cohortes rétrospective portant sur 169 femmes traitées durant toute leur grossesse avec la chloroquine à des doses préventives sur des schémas hebdomadaires ou mensuels: pas d'augmentation du risque d'AS(avortement spontanée), de mortinaissance ou de malformation[236,237].	La chloroquine est l'antipaludéen de première intention durant la grossesse [238].
Quinine	1 étude de cohortes prospective, l'étude randomisée contrôlée et 2 études de surveillance portant sur plus de 300 expositions à des doses curatives de quinine durant le premier trimestre : pas d'augmentation du taux d'AS, de mortinaissances, de malformations congénitales, de faibles poids de naissance ou de prématurité [222,239].	Si les données sur l'utilisation de la quinine durant la grossesse sont limitées dans la littérature scientifique, l'équilibre bénéfice-risque est cependant en faveur d'un traitement par quinine quand la vie de la patiente est en jeu.
Méfloquine	1 étude de surveillance post-commercialisation réalisée par le fabricant et portant sur 1627 expositions durant la grossesse : pas d'augmentation du risque d'AS ni du taux de malformations; aucun tableau spécifique de malformation retrouvé [240].	La majorité des données suggèrent que la méfloquine prise à des doses prophylactiques n'accroît pas le risque de malformation congénitale ni d'issues défavorables.

<p>Luméfantrine + artéméther</p>	<p>1er trimestre Les données publiées chez les femmes exposées à l'association artéméther-luméfantrine sont nombreuses et rassurantes. De plus, les expositions aux dérivés de l'artémisinine, dont fait partie l'artéméther, sont très nombreuses et également rassurantes. 2ème et 3ème trimestre Les données publiées chez les femmes exposées à l'association artéméther-luméfantrine sont très nombreuses et rassurantes [241].</p>	<p>L'utilisation de l'association luméfantrine-artéméther est possible quel que soit le terme de la grossesse.</p>
<p>Pipéraquline + dihydroartémisinine</p>	<p>Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de la pipéraquline chez la femme enceinte [242].</p>	<p>Administration déconseillée particulièrement pendant le 1^{er} trimestre.</p>
<p>Atovaquone + proguanil</p>	<p>Les données publiées chez les femmes exposées à l'association atovaquone-proguanil en cours de grossesse sont peu nombreuses, mais le recul d'usage est important à ce jour et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour[242].</p>	<p>Administration possible en l'absence d'alternative.</p>

4. ROLE DE LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS PARASITAIRES CHEZ LA FEMME ENCEINTE

(Exemple de toxoplasmose congénitale)

La toxoplasmose est une maladie le plus souvent bénigne, voire asymptomatique. Elle est néanmoins responsable, dans sa forme congénitale, d'atteintes fœtales et néonatales parfois sévères justifiant une littérature scientifique abondante et un intérêt constant.

4.1 Complications

La toxoplasmose congénitale grave est une encéphalo-méningo-myélite qui s'observe dès la naissance et correspond à une contamination en début de grossesse. On décrit classiquement deux formes cliniques, la première associant une macrocéphalie avec hydrocéphalie, des calcifications intra-crâniennes et une atteinte oculaire sous forme d'une chorioretinite pigmentaire, la seconde se présentant sous forme d'un tableau d'infection néo-natale grave (fièvre, ictère, hépato-splénomégalie), au pronostic péjoratif. Ces formes graves sont actuellement rarement observées compte tenu des modalités modernes de prise en charge de la séroconversion chez les femmes enceintes.

La toxoplasmose congénitale bénigne (dégradée ou retardée), secondaire à une contamination plus tardive au cours de la grossesse, est diagnostiquée dès la naissance ou au cours de la petite enfance. Les éléments du diagnostic clinique sont un retard psychomoteur, l'installation progressive d'une hydrocéphalie, la survenue de convulsions et d'une chorioretinite pigmentaire.

La toxoplasmose congénitale latente concerne des nouveaux-nés cliniquement normaux à la naissance chez qui le diagnostic est uniquement biologique. Cette forme représente environ 80% des toxoplasmoses congénitales en France. Le traitement précoce de ces cas évite leur possible évolution secondaire vers une forme oculaire ou neurologique retardée[243].

4.2 Prise en charge diagnostique

4.2.1 Diagnostic anténatal

Il n'est pas justifié de proposer systématiquement l'interruption de la grossesse à une femme enceinte faisant une séroconversion toxoplasmique dans la mesure où la majorité des enfants

issus de ces grossesses seront indemnes (globalement 70%). La prise en charge correcte de ces cas nécessite de faire le diagnostic de l'infection fœtale. Le diagnostic anténatal repose sur la surveillance échographique et l'amniocentèse. L'échographie ne permettant que la visualisation d'anomalies déjà constituées c'est l'amniocentèse avec inoculation du liquide amniotique à la souris et PCR qui permet de confirmer l'atteinte fœtale. De façon empirique on recommande un délai d'un mois entre la contamination maternelle et la date de la ponction (délai placentaire nécessaire au passage du parasite de la mère vers l'enfant) qui ne sera faite au plus tôt qu'à partir de la dix-huitième semaine d'aménorrhée. La positivité de la PCR et/ou de l'inoculation à la souris permet d'affirmer le diagnostic de toxoplasmose congénitale. Par contre un résultat négatif n'exclut pas l'atteinte fœtale, les données bibliographiques faisant état d'environ 35% de faux négatifs, essentiellement en cas de séroconversion survenue au 1er ou au 3^{ème} trimestre de la grossesse[244].

4.2.2 Diagnostic néonatal

Les moyens biologiques du diagnostic néo-natal doivent être mis en route pour tous les nouveaux-nés dont les mères ont une histoire sérologique suspecte en cours de grossesse, avec un diagnostic anténatal négatif ou non pratiqué. Ces moyens associent la recherche du parasite et la sérologie. Ils sont associés également à un bilan clinique comportant la réalisation d'un fond d'oeil et d'une échographie transfontanellaire. La recherche du parasite est toujours pratiquée de façon indirecte, par inoculation à la souris ou PCR. Les produits biologiques étudiés sont le placenta, le sang de cordon. La sérologie de l'enfant à la naissance (sang du cordon) n'est pas vraiment contributive car la détection d'IgM ou d'IgA peut être due à une effraction de sang maternel vers l'enfant lors de l'accouchement. A ce stade c'est le profil immunologique comparé mère/enfant (par western-blot ou la technique ELIFA) qui permettra d'évoquer le diagnostic par la présence de systèmes précipitants propres à l'enfant. Au-delà de quelques jours de vie, la présence d'IgM ou d'IgA spécifiques permettra d'affirmer la toxoplasmose congénitale. A l'inverse, l'absence de ces isotypes ne permet en aucun cas de récuser la toxoplasmose congénitale. Si le diagnostic n'est pas porté à la naissance, l'organisation du suivi sérologique est la suivante: J10, M1, M2, M3. Cette procédure permet de diagnostiquer 94% des toxoplasmoses congénitales au cours des 3 premiers mois. Toutefois, dans 6% des cas, le diagnostic de toxoplasmose congénitale sera porté sur la

persistance des IgG au-delà du troisième mois de vie, à M4, M6, M9 et M12. Pour affirmer l'absence de toxoplasmose congénitale, la surveillance doit être poursuivie jusqu'à disparition complète des anticorps transmis par la mère (moins d'une année) [245].

4.3 Prise en charge thérapeutique

4.3.1 Grossesse à risque

En cas de séroconversion en cours de grossesse, il faut prescrire à la femme un traitement par spiramycine 9 millions d'unités/j. Le traitement vise à réduire le risque global de transmission verticale ; il réduirait également le risque de toxoplasmose congénitale grave.

Si le diagnostic anténatal est positif la femme sera traitée par une association pyriméthamine-sulfadiazine en continu, jusqu'à l'accouchement. Pour réduire le nombre de prises médicamenteuses on peut prescrire l'association pyriméthamine-sulfadoxine à la posologie de 1 cp/20kg tous les 10 jours. Dans tous les cas il ne faut pas omettre d'associer l'acide folinique. L'interruption thérapeutique de la grossesse n'est justifiée qu'en cas d'anomalie échographique.

Si le diagnostic anténatal est négatif, le traitement par spiramycine sera poursuivi jusqu'à l'accouchement[246].

4.3.2 A la naissance

Si le diagnostic de toxoplasmose congénitale a été établi par le diagnostic anténatal, l'enfant doit être traité en continu par pyriméthamine-sulfamides pendant au moins 1 an.

Si le diagnostic anténatal n'a pas été pratiqué ou était négatif il faut mettre en route les modalités du diagnostic néonatal.

Dans l'attente du résultat de ce diagnostic l'enfant ne recevra aucun traitement antitoxoplasmique et en particulier la traditionnelle prescription de spiramycine doit être proscrite. L'établissement du diagnostic de toxoplasmose congénitale quels qu'en soit la date et les moyens au cours des premiers mois de la vie implique un traitement d'un an par pyriméthamine et sulfamides avec les mêmes modalités de suivi que celle décrites plus haut[247].

4.4 Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de toxoplasmose

En cas de sérologie négative, Il n'existe pas de vaccin contre la toxoplasmose, c'est pourquoi, des mesures d'hygiène préventives sont fondamentales. Il est important de bien se laver les mains pendant au moins 30 secondes surtout après avoir manipuler de la viande crue ou des légumes souillés par la terre. Les fruits et légumes souillés de terre doivent être correctement lavés à l'eau claire. Laver les surfaces et les ustensiles de cuisine après chaque utilisation, surtout après avoir découpé de la viande crue est impératif. Pour la viande, il est conseillé de la cuire à cœur, de la congeler au moins pendant 3 jours pour la destruction des kystes. La femme enceinte doit éviter de consommer de la charcuterie crue, fumée ou salée, ainsi que du lait cru de vache ou de chèvre, y compris sous forme de fromage, ainsi que des moules, des huitres ou tout autres mollusques crus. Si le couple a un chat, il est recommandé de laver son bac à litière tous les jours avec de l'eau très chaude, en utilisant des gants. En cas de grossesse, une autre personne devra le faire. Il est également recommandé de porter des gants pour jardiner. Le rôle de prévention du pharmacien est extrêmement important à ce niveau[248].

VI. Conseils du pharmacien lors de la délivrance de médicaments à la femme enceinte

1. DELIVRANCE DE MEDICAMENTSHORSPRESCRIPTION MEDICAL

Au cours de son exercice quotidien à l'officine, le pharmacien est régulièrement confronté à la dispensation de médicaments sans prescription médicale, de ce fait, il devra toujours évaluer cet acte, d'une part en fonction de la réalité et de la gravité des symptômes et d'autre part, en fonction de l'effet et des risques thérapeutiques engagés.

Les situations qui amènent la femme enceinte à s'auto prescrire des médicaments sont les suivantes :

- La grossesse s'accompagne souvent de petits maux que la femme veut soulager (nausées, constipation...).
- La femme enceinte peut avoir une légère affection (douleur locale, toux...) pour laquelle il ne lui semble pas nécessaire de consulter un médecin.

L'automédication peut s'avérer dangereuse pour de multiples raisons :

Erreur dans les posologies, non-respect des contre-indications, des interactions médicamenteuses, retard du diagnostic...donc elle est fortement déconseillée chez la femme enceinte.

Le rôle du pharmacien consiste donc à, mettre en garde la femme enceinte contre l'automédication et la sensibiliser au fait que les médicaments qui paraissent anodins, ne sont pas sans danger au cours de la grossesse.

2. DELIVRANCE DE MEDICAMENTS SUR PRESCRIPTION MEDICALE

L'une des règles à observer par le pharmacien lorsqu'il délivre une ordonnance destinée à une femme en âge de procréer est d'essayer de savoir si elle est enceinte, quelques fois d'ailleurs l'ordonnance le laisse supposer.

Un certain nombre de médicaments sont des prescriptions classiques de la grossesse dont l'innocuité est admise depuis longue date.

D'autres médicaments peuvent être prescrits pour soigner une affection survenant au cours de la grossesse (infection urinaire par exemple) et sont en général choisis selon la période de la grossesse, parmi ceux qui ne présentent pas de risque. Dans le cas contraire, il faudra bien s'assurer que le médecin a bien évalué le rapportbénéfice/risque avant sa prescription.

Il faut cependant noter que certains traitements ne peuvent être interrompus au cours de la grossesse et c'est alors en toute connaissance de cause que le médecin ou l'équipe médicale les a ordonnés.

Certaines maladies sont elles même dangereuses pour le produit de conception si elles ne sont pas traitées. Enfin, la grossesse ne peut être maintenue, dans certains cas, que par l'apport d'une thérapeutique.

Ces grossesses sous traitements indispensables sont étroitement surveillées.

Le pharmacien devra veiller à ce que le traitement, qui, en général obéit à un protocole très précis, soit correctement suivi et bien supporté par la patiente.

3. PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PREVENTION DES INFECTIONS MATERO-FOETALES

Le pharmacien d'officine est un interlocuteur privilégié de la femme enceinte pendant les neuf mois de sa grossesse. Son rôle commence tôt, le plus souvent dès le diagnostic. L'implication du pharmacien perdure tout au long de la grossesse grâce à ses connaissances sur les médicaments et les pathologies, mais aussi grâce aux conseils sur l'hygiène de la vie qu'il peut donner.

Pour éviter la contamination lors d'une grossesse, le pharmacien doit recommander aux femmes de :

Ne pas manger de viandes crues ou peu cuites.

Nettoyer soigneusement les fruits et légumes et faites-les bien cuire.

Ne pas oublier de bien laver les mains avant de préparer le repas ou de passer à table.

Eviter le jardinage et le contact avec les chats.

Ne pas consommer de fromage à pâte molle surtout s'ils sont au lait cru.

Eviter les charcuteries.

Préférer le lait pasteurisé.

Si elles manipulent des aliments crus (viande, œufs, crudités), de laver les mains et bien nettoyer le lieu de travail.

Penser à bien s'essuyer après avoir été à la selle.

Changer de lingerie tout les jours.

Utiliser des savons intimes spéciaux.

Aussi au niveau diététique, il est recommandé que :

L'alimentation doit être normale, mais équilibrée. Un apport de 1800 à 2000 calories par jours est recommandé, à nuancer en fonction de la corpulence de la femme, mais sans toutefois être en dessous de 1600 calories par jour.

L'apport doit être reparti en 50 à 55% de glucides (dont 10% de sucres simples), 20 à 25% de lipides et 20% de protéines. La répartition optimale est de 3 repas, auxquels sont ajoutées une à 2 collations équilibrées afin d'éviter le grignotage.

Une supplémentation en fer est classiquement admise à partir du 2ème trimestre afin de préserver les stocks maternels, un apport en calcium est également recommandé chez les femmes consommant peu de laitages (besoins de 1000 mg/j soit 1/2 litre de lait + 60g de fromages +400 g de fruits+400 g de légumes).

L'apport de vitamines n'est pas systématique sauf cas particulier : acide folique chez les femmes à risques, vitamines D en cas de faible ensoleillement.

Les boissons doivent être abondantes, au moins un litre et demi d'eau par jour, les excitants, comme le café et le thé, sont à modérer.

Les voyages sont à déconseiller au dernier trimestre.

Les exercices physiques et les sports sont autorisés, à condition d'éviter les compétitions et de rester plutôt en dessous des performances habituelles ; certains sports comme l'équitation doivent temporairement être abandonnés ; la marche en revanche est recommandée [249].

Conclusion

La prescription des médicaments anti-infectieux chez la femme enceinte doit respecter la double règle qui veut que, d'une part, l'on privilégie la prise en charge de la future mère dont la vie est en danger plutôt que celle du fœtus, et d'autre part, tout doit être fait pour protéger le fœtus quand la vie de la femme n'est pas en danger. Il convient donc de choisir le médicament ayant fait la preuve de son efficacité, le mieux évalué et présentant le meilleur rapport bénéfice/risque.

Ce travail permet une gestion optimale de ce compromis en proposant une synthèse des données les plus récentes collectées dans les registres de malformations, les documents de suivis des centres d'information, les cas cliniques et les rares études épidémiologiques. Bien qu'il existe plusieurs thèses traitant l'usage des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement, aucune, jusqu'à celui-ci, n'était exclusivement consacrée, aux médicaments anti-infectieux. Cette thèse peut servir de support aux pharmaciens, gynécologues-obstétriciens, aux infectiologues, aux pédiatres, aux médecins généralistes.

Le rôle du pharmacien d'officine est primordial, il accompagne la femme enceinte dès le début de la grossesse en lui annonçant la nouvelle, en lui conseillant sur son hygiène de vie mais surtout en gérant "les petits maux de la grossesse ". Il la met également en garde contre l'automédication et l'incite à consulter car certains symptômes peuvent sembler bénins pour la population générale (fièvre, infection urinaire...) alors qu'ils sont fatals pour le fœtus.

Resumés

RESUME

Titre: Prescription des anti-infectieux chez la femme enceinte

Thèse soutenue par:Aya Jabal

Directeur de thèse :Pr Yassine Sekhsokh

Mots clés :Anti-infectieux, femme enceinte, innocuité, pharmacocinétique, tératogénicité.

La prescription des médicaments anti-infectieux chez la femme enceinte doit respecter la double règle qui veut que, d'une part, l'on privilégie la prise en charge de la future mère dont la vie est en danger plutôt que celle de fœtus, et d'autre part, tout doit être fait pour protéger le fœtus quand la vie de la femme n'est en danger. Il convient donc de choisir le médicament ayant fait la preuve de son efficacité, le mieux évalué et présentant le meilleur rapport bénéfice/risque.

Ce travail permet une gestion optimale de ce compromis en proposant une synthèse des données les plus récentes collectées dans les registres de malformations, les documents de suivis des centres d'information, les cas cliniques et les rares études épidémiologiques. Bien qu'il existe plusieurs thèses traitant de l'usage des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement, aucune, jusqu'à celui-ci, n'était exclusivement consacrée, aux médicaments anti-infectieux. Cette thèse peut servir de support aux pharmaciens, gynécologues-obstétriciens, aux infectiologues, aux pédiatres, aux médecins généralistes.

Le rôle du pharmacien reste l'élément clé dans l'accompagnement de la femme enceinte dès qu'il lui annonce la nouvelle, en le conseillant sur son hygiène de vie, mais également sur le traitement des " petits maux de la grossesse ", il la mettra également en garde contre l'automédication en raison de la disponibilité de nombreux médicaments en libre accès qui sont potentiellement dangereux pour la croissance naturelle du fœtus, cependant, il doit la dissuader de se sous-traiter, car des symptômes qui peuvent sembler bénins pour la population générale (fièvre, infection urinaire) peuvent avoir des effets fatals pour le fœtus.

SUMMARY

Title: Prescription of anti-infectives for pregnant woman

Thesis supported by: Aya Jabal

Thesis supervisor: Pr Yassine Sekhsokh

Key words: anti-infectious, pregnant, pharmacokinetics, teratogenicity.

Any medical prescription that concerns a pregnancy should follow the double rule which implies that; on one hand, we privilege the pregnant woman's health that's in danger above the fetus's, but on the other hand, everything should be done to make sure that the fetus is in good health when the pregnant woman is far from danger. Therefore the drug chosen would be the one with the highest effectiveness, the best evaluation and the best benefit/risk ratio.

This work allows the optimal management of these rules, it proposes a synthesis of recent collected data noted in the malformations registers, the follow up documents of informations centers, the clinical cases and the rare epidemiological studies. There are several theses dealing with the use of drugs during pregnancy and breast feeding, however none of them, up to this one, was exclusively dedicated to anti infective drugs. This thesis can serve as a manual for pharmacists, gynecologists-obstetricians, infectiologists, pediatricians and general physician.

The pharmacist remains the key element in the accompaniment of the woman during her pregnancy starting with announcing the news, advising her on her lifestyle hygiene, but also on how to treat and deal with the "small pregnancy aches", he will also warn her against the misuse of self medication especially because of the free access to dugs among which many are harm-full and may affect the growth of the fetus. Yet, he must dissuade her to consult whenever faced with health issues, because even if the symptoms might seem simple and mild in her eyes (fever, urinary tract infection) they might have fatal effects on the fetus.

ملخص

العنوان : وصف الأدوية المضادة للعدوى للمرأة الحامل

أطروحة من اعداد : آية جبل

مدير الأطروحة : البروفيسور سخسوخ ياسين

كلمات مفتاحية: مضادات العدوى, المرأة الحامل, مأمونية, حرائك الدواء, قابلية للتشوه

وصف الأدوية المضادة للعدوى للمرأة الحامل يجب ان يُحترم فيه القاعدة المزدوجة التي تقضي من جهة ، تفضيل رعاية الأم المستقبلية التي تكون حياتها في خطر بدلا من رعاية الجنين ،ومن جهة أخرى يجب القيام بكل شيء لحماية الجنين عندما لا تكون حياة الأم في خطر- ولذلك من الضروري اختيار الدواء الذي أثبت فعاليته ، والحاصل على تقييم عالي ولديه أفضل نسبة فائدة /خطورة .

تُتيح هاته الأطروحة توليفة من الاقتراحات مبنية على أحدث البيانات التي جمعها في سجلات تشوهات الولادة ووثائق التتبع في مراكز المعلومات والحالات السريرية والدراسات الوبائية النادرة ، فعلى رغم وجود عدة أطروحات تعالج موضوع استعمال الأدوية في فترة الحمل والرضاعة الا أن هاته، هي الأطروحة الوحيدة المخصصة حصريا للأدوية المضادة للعدوى.

يظل الصيدلي العنصر الأساسي في المرافقة اليومية للمرأة الحامل منذ تبليغها بخبر الحمل ،بتقديم المشورة اليومية لأسلوب حياتها المناسب وأيضا علاج بعض الألام البسيطة للحمل ،كما يحذرهما من التداوي الذاتي ، ويشجعها أيضا على المشورة الطبية عند ظهور أعراض طبية خفيفة على الناس(حمى؛ تعفن بولي) التي قد تشكل اثار قاتلة للجنين.

Références bibliographiques et webographiques

- [1] **James D,Ronald W.** Embryologie humaine 1998: 55-9. Editions Pradel.
- [2] **Langman J.** Embryologie humaine.1996:32–6.
- [3] **Ghanassia E, Virigine P.** Biologie du développement et de la reproduction1999.
- [4] **Keith L, Persaud S.**the Developing Human1998. Clinical Oriented EmbryologySaunders Company.
- [5] www.snof.org 2018.
- [6] **O’Rahilly R, Muller F.** Human embriology and teratology2001. New York : John Wiley and sons.
- [7] **William J.** Embryologie Humaine 1996. De Boeck Université 04 :37–40.
- [8] Encyclopédie Encarta, Définition développement (biologique) 2003.
- [9] **Kaufmann P, Huppertz B, Frank HG.** The fibrinoids of the human placenta: origin, compositionand functional relevance. AnatAnz. 1996.
- [10] **Langman J,Langman J.** Développement des membranes fœtales et placenta. Embryologiemedicate n.d:98–108.
- [11] **Rey E, Gerard P, Olive G.** Les traitements médicamenteux du fœtus. Comptes rendues de 6eme journée de pharmacologie clinique pédiatrique, Paris 17 Nov 95:5–13.
- [12] **Merger R, Levy J, melchior J.** Notion de physiologie foetale. Précis d’obstétrique, 1980:22–3.
- [13] **Nauh H.** Clonical pharmacokinetics in new borns and infants, and teratogenesis. Pharmacokinetics in teratogenesis. 1987:81–105.
- [14] **piguetV.** Médicaments, grossesse et lactation. Pharmacologie et toxico clinique HUG, 2009:18.
- [15] **Reynolds P.** Placental transfer of opioids. Baillieresclin .Anesth 1987:859–80.
- [16] **Lacroix R.** Le passage transplacentaire de médicaments et le risque pour le fœtus. Informations médicales n.d:6–8.
- [17] **Olive G, Sureau C.** Utilisation des médicaments chez la femme enceinte. Pharmacologie clinique. Bases de la thérapeutique. 1988:199–218.
- [18] **Kuller j, Katz V, Mahon M, Bashford R.** Pharmacology treatment of psychiatric disease in pregnancy and lactation: fetal and neonatal effects. Obstetrics, gynecology 1996:789–94.

- [19] **Elefant E, Boyer P, Roux C.** Médicaments et embryopathies. EMC ped 4002 X2 1990:1–4.
- [20] **Pacifici G, Nottoli R.** Placental transfer of drugs administered to the mother. Clin. Pharmacokinet 1995:235–69.
- [21] **Nau H.** Physicochemical and structural properties regulating placental drug transfer in: Polin R.A, Fox W.W.(Eds) fetal and neonatal physiology. Saunders WB company 1992:130–41.
- [22] **Brosset A, Nouatille Y, Merle L.** Danger des médicaments et vaccins au cours de la grossesse. EMC, obstétrique 5048 M10. n.d.:199.
- [23] **Serreau R.** Drugs during preeclampsia. Fetal risks and pharmacology. EMC, Annales françaises d’anesthésie et de réanimation 2010:e37–46.
- [24] **Carminé S, Derewlany L, Gideon K.** Drug transfer across the placenta. Clin. Perinatal 1994:463–81.
- [25] **Clive P.** Pharmacologie intégrée 1999:PP72-75.
- [26] https://www.anism.sante.fr/content/download/113089/1432671/version/1/file/Rapport+antibio_nov2017.pdf 2019.
- [27] Pharmacologie des anti-infectieux 2018:13.
- [28] **Gutmann L, Williamson R.** Paroi bactérienne et bêtalactamines. Med Sci 3(2) 1987:75–81.
- [29] **Jeanmougin P, Bel J.** Antibiothérapie chez la femme enceinte et allaitante. EMC - Traité de Médecine Akos 2014:9(1):1-7 [Article 5-0190].
- [30] <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/lyon/betalactamines-challan-belval-duciv-2016.pdf> 2019.
- [31] **Woloch C, Montange D.** Bêtalactamines, Pharmacologie des anti-infectieux n.d:16.
- [32] **Palmsten K, Hernandez-Diaz S, Chambers C, Mogun H, Lai S, Gilmer P.** The Most Commonly Dispensed Prescription Medications Among Pregnant Women Enrolled in the U.S. Medicaid Program. Obstetrics and gynecology 2015:465–73.
- [33] **Patrice N.** Résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif MEDECINE/SCIENCES 2010:950.
- [34] <https://www.vidal.fr/substances/472/aztreonam> 2019.

- [35] **GUIROU M.** ETUDE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES DANS LE CSRéf DE BANDIAGARA n.d.
- [36] **Briggs G, Freeman K, Yoffe S.** Drugs in Pregnancy and Lactation 2011.
- [37] **Cooper O, Hernandez-Diaz S, Arbogast G.** « Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations ». Paediatr Perinat Epidemiol 2009:18–28.
- [38] **Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R.** « First-trimester exposure to amoxicillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study ». Br J Clin Pharmacol 2004:298–302.
- [39] **Schardein J.** « Antimicrobial agents ». In: Chemically Induced Birth Defects 2000:379–434.
- [40] **Berkovitch M, Segal-Socher I, Greenberg R.** « First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study ». Br J Clin Pharmacol 2000:161–5.
- [41] **Manka W, Solowiow 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 2000:83–8.
- [42] Dictionnaire Vidal 2018 / Aztreonam n.d.438.
- [43] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/macrolides> 2019.
- [44] **Cheickna C.** Etude structurale des aptamères peptidiques anti-Fur et de leur interaction avec leur cible. Sciences agricoles. Université de Grenoble, Français. 2012.
- [45] **Rahangdale L, Guerry S, Bauer HM.** « An observational cohort study of Chlamydia trachomatis treatment in pregnancy ». Sex Transm Dis 2006:106–10.
- [46] **Loebstein R, Addis A, Ho E.** « Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study ». Antimicrob Agents Chemother 1998:1336–9.
- [47] **Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson AR.** « Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin ». BMC Pregnancy Childbirth 2006:6–18.
- [48] **Drinkard C, Shatin D, Clouse J.** « Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithromycin and birth malformations ». Pharmacoepidemiol Drug Saf 2000:549–56.
- [49] **Bar-Oz B, Weber-Schoendorfer C, Berlin M, Clementi M, Di Gianantonio E, Vries L.** « The outcomes of pregnancy in women exposed to the new macrolides in the first trimester ». Drug Saf 2012 2012:589–98.

- [50] **Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A.** « First-trimester drug use and congenital disorders ». *Obstet Gynecol* 1985:451–5.
- [51] **Nordeng H, Lindbaek M.** « Safety of macrolides during pregnancy-With special focus on erythromycin and congenital heart malformations ». *Reprod Toxicol* 2010:227–32.
- [52] **Wogelius P, Norgaard M, Pedersen L, Ehrenstein V, Sorensen T.** « Maternal use of erythromycin and risk of congenital malformations: A population-based cohort study ». *Abstract of Eurodrug Conference 2006:85.*
- [53] **Czeizel E, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen T.** « A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin ». *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000:234–7.
- [54] SPECTRES D'ACTIVITÉ ANTIMICROBIENNE / REPERTOIRE DE SPECTRES VALIDES PAR LA COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE / 2005.
- [55] <https://www.ansm.sante.fr/content/download/11285/135649/version/4/file/atb.pdf> 2019.
- [56] **Joos B, Blaser J, Opravil M, Chave JP, Lüthy R.** Monitoring of co-trimoxazole concentrations in serum during treatment of pneumocystis carinii pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1995:2661–6.
- [57] **Czeizel E, Rockenbauer M, Sorensen T, Olsen J.** « The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study ». *Reprod Toxicol* 2001:637–46.
- [58] **Hernandez-Diaz S, Werler M, Walker M, Mitchell A.** « Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects ». *N Engl J Med* 2000:14.
- [59] **Hernandez-Diaz S, Werler M, Walker M, Mitchell A.** « Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy ». *Am J Epidemiol* 2001:961–8.
- [60] *Dictionnaire Vidal 2018 n.d.* pages 2485-86.
- [61] **Faure S.** Les tétracyclines. *Act Pharm.* 2008:41–4.
- [62] **N'Guyen Y.** Tétracyclines. *Glycylcyclines* 2012.
- [63] Collège National de Pharmacologie Médicale / <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/cyclines> 2019.
- [64] **Kline H, Blattner R, Lunin M.** « Transplacental effect of tetracyclines on teeth ». *JAMA* 1964:178–80.

- [65] **Kutscher A, Zegarelli E, Tovell H, Hochberg B, Hauptman J.** « Discoloration of deciduous teeth n.d.
- [66] **Moore L, Persaud T.** « The integumentary system ». In: *Before We Are Born*. Philadelphia : Saunders 2003:398.
- [67] **Forestier E, Paccalin M, Roubaud-Baudron C, Fraisse T, Gavazzi G, Gaillat J.** Subcutaneously administered antibiotics: a national survey of current practice from the French Infectious Diseases (SPILF) and Geriatric Medicine (SFGG) society networks. *Clin Microbiol Infect* 2015:21–370.
- [68] **Barbot A, Venisse N, Rayeh F, Bouquet S, Debaene B, Mimoz O.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors. *Intensive Care Med* 2003:1528–34.
- [69] **Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N.** Vancomycin: a review of population pharmacokinetic analyses. *Clin Pharmacokinet* 2012:1–13.
- [70] **Matsumoto K, Watanabe E, Kanazawa N, Fukamizu T, Shigemi A, Yokoyama Y.** Pharmacokinetic/ pharmacodynamic analysis of teicoplanin in patients with MRSA infections. *Clinical pharmacology: advances and applications* 2016:15–8.
- [71] **Reyes M, Ostrea E, Jr, Cabinian A, Schmitt C, Rintelmann W.** « Vancomycin during pregnancy: does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? ». *Am J Obstet Gynecol* 1989:977–81.
- [72] **Wilson AP.** Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents* 1998.
- [73] AFSSAPS. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine 2011.
- [74] **Venisse N, Boulamery A.** groupe de Suivi thérapeutique pharmacologique de la Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides 2011:39–44.
- [75] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/aminosides> 2019.
- [76] **Gaudy C, Buxeraud J.** Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique. Paris: Elsevier 20015.
- [77] **Preston S, Drusano G, Berman A, Fowler C, Chow A, Dornseif B.** Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 1998:279:125–9.
- [78] Dictionnaire Vidal 2018 / Ciprofloxacine n.d :2986–7.

- [79] **Stahlmann R, Lode H.** Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin Drug Saf* 2013:497–505.
- [80] SPILF. Recommandation de bonnes pratiques. Infections urinaires au cours de la grossesse 2015.
- [81] **Roussos N, Kara E, Samonis G, Falagas M.** Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009:506–15.
- [82] Collège National de Pharmacologie Médicale <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antituberculeux-generalites> 2019.
- [83] **Lamichhane G.** Novel targets in *M. tuberculosis*: search for new drugs. *Trends Mol Med* 2011:25–33.
- [84] **Bothamley G.** «Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations». *Drug Saf* 2001:553–65.
- [85] **Ormerod P.** «Tuberculosis in pregnancy and the puerperium». 2001:494–9.
- [86] **Holdiness M.** «Teratology of the antituberculosis drugs». *Early Hum Dev* 1987:61–74.
- [87] **Lowe C.** «Congenital defects among children born to women under supervision or treatment for pulmonary tuberculosis». *Br J Prev Soc Med* 1964:14–6.
- [88] **Cattaneo D, Alffenaar JW, Neely M.** Drug monitoring and individual dose optimization of antimicrobial drugs: oxazolidinones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016:533–44.
- [89] **Mercieri M, DiRosa R, Pantosti A, De Blasi RA, Pinto G, Arcioni R.** «Critical pneumonia complicating early-stage pregnancy». *Anesth Analg* 2010:110–852.
- [90] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/fucidine_-_ct-10762.pdf 2019.
- [91] **Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP.** Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2005:283–8.
- [92] **Rybak MJ.** The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2006:24–32.

- [93] **D'Avolio A, Pensi D, Baietto L, Pacini G, Di Perri G, De Rosa FG.** Daptomycin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Septic and Critically Ill Patients. *Drugs* 2016.
- [94] **Laurent B, Sylvain G.** Pharmacologie des anti-infectieux n.d:100–5.
- [95] **Roberts JA, Lipman J.** Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009:840–51.
- [96] CRAT - Ce ntre de Référence sur les Agents Tératogènes https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=598 2019.
- [97] Communiqué 2011 du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie . Site internet <http://www.sfm.asso.fr> . 2011.
- [98] **COURVALIN P.** Interpretive reading of antimicrobial susceptibility tests. Molecular analysis and therapeutic interpretation of in vitro tests to improve antibiotic therapy . *ASM News* 1992:368 – 75.
- [99] **COURVALIN P, GOLDSTEIN F, PHILIPPON A.**L'antibiogramme. mpc-vidéom 1985.
- [100] **LECLERCQ R, Bioph Y** Antibiogramme automatisé et expertise : concept et application. *Rev Franç des Lab* 1992 :17–02.
- [101] **MARCEL J.** L'antibiogramme et son impact médical. *Antibiotiques* 2005:53 – 8.
- [102] **POTEL G, CAILLON J, XIONG YQ.** La concentration sérique critique des antibiotiques outil thérapeutique et moyen d'évaluation comparative . *La Presse Médicale* 1995:750 – 2.
- [103] **POURNARAS S, POLOU A, TSAKRIS A.** Inhibitor-based methods for the detection of KPC carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in clinical practice by using boronic acid compounds. *Antimicrobial Chemotherapy* 2010:1319 – 21.
- [104] **Maartens G, Celum C, Lewin S, Maartens G, Celum C, Lewin S.** HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. 2014.
- [105] <https://www.catie.ca/fr/feuilles-info/inhibiteurs-nucleosidiques/tenofovir-viread> n.d.
- [106] **AMRI K.** L'INCIDENCE DE L'ALIMENTATION SUR LES VOIES METABOLIQUES DES ANTI-INFECTIEUX n.d.
- [107] **MORLATP.** Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Désir d'enfant et grossesse Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH/ 2018.

- [108] **Wilmington NC.** Registry Coordinating Center. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2012. 2011. www.APRegistry.com 2013.
- [109] **Hirt D, Urien S, Rey E.** «Population pharmacokinetics of emtricitabine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates». *Antimicrob Agents Chemother* 2009.
- [110] **Sternlieb I.** «Wilson's disease and pregnancy ». *Hepatology* 2000.
- [111] La maladie de Wilson, www.orpha.net/data/patho/FR/fr-Wilson.pdf 2006.
- [112] **Schilsky M.** «Wilson disease: current status and the future ». *Biochimie* 2009.
- [113] **Mast E, Hwang L, Seto D.** «Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy ». *J Infect Dis* 2005.
- [114] **Pinter R, Hogge WA, Pherson M.** « Infant with severe penicillamine embryopathy born to a woman with Wilson disease ». *Am J Med Genet A* 2004.
- [115] **Stella S.** un facteur clé dans l'établissement de la latence transcriptionnelle post-intégrative du VIH-1 2008.
- [116] **Laurence B.** ÉTUDE COMPARATIVE DES THÉRAPIES ANTI-VIH : Rôle des transporteurs d'efflux sur le passage transmembranaire des antirétroviraux au niveau des cellules CD4+ et de la barrière hémato-encéphalique n.d.
- [117] **Sandie M.** Interactions du VIH-1 avec ses cellules cibles : recherche de nouveaux réservoirs et analyse du contrôle de la latence. *Biochimie [q-bio.BM]*. Université Paris-Diderot - Paris VII, 2005.
- [118] Comité éditorial pédagogique de l'UVMaF/ Le placenta : anatomie et physiologie n.d.
- [119] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-transcriptase-inverse-du-vih> n.d.
- [120] Unité de psychopharmacologie Clinique/grossesse 2014.
- [121] **Pacifici GM.** «Pharmacokinetics of antivirals in neonate ». *Early Hum Dev* 2005.
- [122] **Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD.** «Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial ». 2002:189-98.

- [123] **Townsend C, Willey BA, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA.** «Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990-2007 ». 2009.
- [124] **Furco A, Gosrani B, Nicholas S.** «Successful use of darunavir, etravirine, enfuvirtide and tenofovir/ emtricitabine in pregnant woman with multiclass HIV resistance». AIDS ; 2009.
- [125] **Izurieta P, Kakuda TN, Feys C, Witek J.** « Safety and pharmacokinetics of etravirine in pregnant HIV-1-infected women». HIV Med 2011.
- [126] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-protease-du-vih> n.d.
- [127] PHARMACOLOGIE DES ANTI INFECTIEUX 2018:P 143.
- [128] **Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N.** atazanavir/ritonavir versus twicedaily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. 2008.
- [129] **Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H.** Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. AIDS 2008.
- [130] **Guaraldi G, Cocchi S, Motta A, Ciaffi S, Codeluppi M, Bonora S.** pilot study on the efficacy, pharmacokinetics and safety of atazanavir in patients with end-stage liver disease. J Antimicrob Chemother 2008.
- [131] **Sekar V, Spinosa-Guzman S, Paepe E, Stevens T, Tomaka F, De Pauw M.** Pharmacokinetics of multiple-dose darunavir in combination with low-dose ritonavir in individuals with mild-to-moderate hepatic impairment. Clin Pharmacokinet 2010.
- [132] **Izzedine H, Lescure F, Bonnet F.** HIV medication based urolithiasis. Clin Kidney J 2014.
- [133] **Eley T, Bertz R, Hardy H, Burger D.** Atazanavir pharmacokinetics, efficacy and safety in pregnancy: a systematic review. Antivir Ther 2013.
- [134] PHARMACOLOGIE DES ANTI INFECTIEUX 2018: P 145.
- [135] **Caniglia E, Patel K, Huo Y, Williams PL, Kapetanovic S, Rich KC.** Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Atazanavir exposure in utero and neurodevelopment in infants: a comparative safety study. AIDS 2016.

- [136] Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. September, 2011; pp 1-207. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf> [consulté le 28 décembre 2011] n.d.
- [137] **Ivanovic J, Bellagamba R, Nicastrì E.** «Use of darunavir/ritonavir once daily in treatment-naïve pregnant woman: pharmacokinetics, compartmental exposure, efficacy and safety ». AIDS 2010.
- [138] **Raffi F, Wainberg M.** Traitement de l'infection VIH par inhibiteurs d'intégrase: plus d'options. Virology 2013.
- [139] **Morlat P.** Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandation du groupe d'experts. 2017.
- [140] **Podany A, Scarsi K, Fletcher C.** Comparative Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors. Clin Pharmacokinet 2017.
- [141] **Llibre J, Hung C, Brinson C, Castelli F, Girard P, Kahl L.** Phase III SWORD 1&2: switch to DTG + RPV maintains virologic suppression through 48 wks [Internet]. CROI. Abstr 44LB; [cited Feb 5]. Available from: <http://www.croiwebcasts.org/p/2017croi/2017;croi33381>. 2017.
- [142] **Weller S, Chen S, Borland J, Savina P, Wynne B, Piscitelli S.** Bioequivalence of a dolutegravir, abacavir, and lamivudine fixed-dose combination tablet and the effect of food. J Acquir Immune Defic Syndr 2014.
- [143] Profile of cabotegravir and its potential in the treatment and prevention of HIV-1 infection: evidence to date. HIVAIDS Auckl NZ 2016.
- [144] **Whitfield T, Torkington A, Halsema C.** Profile of cabotegravir and its potential in the treatment and prevention of HIV-1 infection: evidence to date. HIVAIDS Auckl NZ 2016.
- [145] **Watts D, Stek A, Best B, Wang J, Capparelli EV, Cressey TR, et al.** Raltegravir pharmacokinetics during pregnancy. J Acquir Immune Defic Syndr 1999.
- [146] **Blonk M, Colbers A, Hidalgo-Tenorio C, Kabeya K, Weizsäcker K, Haberl AE.** Raltegravir in HIV-1-Infected Pregnant Women: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2015.

- [147] **McKeown D, Rosenvinge M, Donaghy S.** «High neonatal concentrations of raltegravir following transplacental transfer in HIV-1 positive pregnant women». AIDS 2010.
- [148] **Mulligan N, Best B, Capparelli E, Stek A, Barr E, Smith E.** Pharmacokinetics in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. CROI. 2016.
- [149] **Best B, Capparelli E, Stek A, Acosta E, Smith E, Chakhtoura N.** pharmacokinetics in pregnancy and postpartum. n.d.
- [150] **Watts D, Stek A, Best B, Wang J, Capparelli E, Cressey T.** pharmacokinetics during pregnancy n.d.
- [151] https://www.jle.com/fr/revues/vir/e/docs/resistance_du_vih_aux_inhibiteurs_dentree_275564/article.phtml?tab=texte n.d.
- [152] <http://www.chu-rouen.fr/page/inhibiteurs-de-fusion-du-vih> n.d.
- [153] **Bartenschlager R, Lohmann V, Penin F.** The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. Nat Rev Microbiol . 2013.
- [154] <https://www.seronet.info/breve/incivo-telaprevir-arret-de-commercialisation-fin-avril-2015-70708> n.d.
- [155] **Riadi Y.** Catalyse en synthèse organique : valorisation d'un biocatalyseur original et synthèse pallado-catalysée de nouveaux dérivés pyridopyrimidiniques. Autre. Université d'Orléans, 2013.
- [156] HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique/ COMMISSION DE LA TRANSPARENCE/Rapport d'évaluation des antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C n.d.
- [157] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiviraux-les-points-essentiels> n.d.
- [158] https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vosevi-epar-product-information_fr.pdf n.d.
- [159] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67717315&typedoc=R> n.d.
- [160] **Merck C.** Monographie de PrPEGETRONMD (ribavirine + interféron alfa-2b péguylé) n.d.
- [161] **Valérie P.** Antiviraux antiHerpesviridae/ Service des Maladies Infectieuses et Tropicales Hôpital Pitié-Salpêtrière Paris n.d.

- [162] **Bemba M.** Synthèse de carbonucléosides phosphonates à visée antivirale/ Université Montpellier 2016.
- [163] **Biron K.** Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res* 2006:154–63.
- [164] <https://www.universalis.fr/encyclopedie/prodrogue-pro-drug> 2018.
- [165] **Hantz S, Mazon M, Alain S, Leruez-Ville M.** Traitement des infections à cytomégalo­virus humain (CMV). *Médecine Thérapeutique* 2009:211–22.
- [166] **Zeng L, Nath C, Blair E, Shaw P, Stephen K, Earl JW.** Population pharmacokinetics of acyclovir in children and young people with malignancy after administration of intravenous acyclovir or oral valacyclovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2009:2918–27.
- [167] <https://ca.gsk.com/media/673689/zovirax.pdf> 2018.
- [168] **Yvon B, Gilbert D, Maurice L.** Coordinateur National Vincent Launay-Vacher, Paris Coordinateurs Régionaux Philippe Brunet, Marseille Jean-Pierre Fauvel, Lyon Svetlana Karie, Paris Maniement des médicaments antituberculeux chez le patient insuffisant rénal n.d.
- [169] https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=608 n.d.:(consulte le 25/12/2018).
- [170] **Wilton L, Pearce G, Martin R, Mackay F, Mann R.** « The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England ». *Br J Obstet Gynaecol* 1998:882–9.
- [171] **Czeizel A, Kazy Z, Puho E.** « Tolnaftate spray treatment during pregnancy ». *Reprod Toxicol* 2004:443–4.
- [172] **Ratanajamit C, Vinther Skriver M, Jepsen P, Chongsuvivatwong V, Olsen J, Sorensen HT.** Adverse pregnancy outcome in women exposed to acyclovir during pregnancy: a population-based observational study ». *Scand J Infect Dis* 2003:255–9.
- [173] **Pasternak B, Hviid A, Pasternak B, Hviid A.** « Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects ». 2010:859-66.
- [174] **Stagno S, Pass RF, Cloud G.** Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. 1986:1904–8.
- [175] **Pultoo A, Jankee H, Meetoo G.** Detection of cytomegalovirus in urine of hearing-impaired and mentally retarded children by PCR and cell culture. *J Commun Dis* 2000:101–8.

- [176] **Hagay Z, Biran G, Ornoy A.** Congenital cytomegalovirus infection: a long-standing problem still seeking a solution. *Am J Obstet Gynecol* 1996:241–5.
- [177] **Hanshaw J.** Cytomegalovirus infections. *Pediatr Rev* 2005.
- [178] **Lazzarotto T, Varani S, Guerra B.** Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2000:137.
- [179] **Griffiths P, Stagno S, Pass R.** Infection with cytomegalovirus during pregnancy: specific IgM antibodies as a marker of recent primary infection. *J Infect Dis* 1982:647.
- [180] **Drew W.** Diagnosis of cytomegalovirus infection. *Rev Infect Dis* 1988:468–76.
- [181] **Liesnard C, Donner C, Brancart F.** Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol* 2000:881–8.
- [182] **Revello M, Gerna G.** Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002:680–715.
- [183] **Yinon Y, Yagel S, Tepperberg-Dikawa M.** Prenatal diagnosis and outcome of congenital cytomegalovirus infection in twin pregnancies. *BJOG* 2006:295–300.
- [184] **Nigro G, Mazzocco M, Anceschi MM, Torre R, Antonelli G, Cosmi E.** Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection after primary or recurrent maternal infection. *Obstet Gynecol* 1999:909–14.
- [185] **Hohlfeld P, Vial Y, Maillard-Brignon C.** Cytomegalovirus fetal infection: prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 1991:615–8.
- [186] **Revellom M, Gerna G.** Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2004:71–83.
- [187] **Gleaves C, Smith T, Shuster E.** Rapid detection of cytomegalovirus in MRC-5 cells inoculated with urine specimens by using low speed centrifugation and monoclonal antibody to an early antigen. *J Clin Microbiol* 1984:917.
- [188] **Lazzarotto T, Varani S, Gabrielli L.** New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Intervirology* 1999:390.
- [189] **Ornoy A, Diav-Citrin O.** Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006:399–409.
- [190] **Revello M, Furione M, Zavattoni M, Tassis B, Nicolini U, Fabbri E.** Human cytomegalovirus (HCMV) DNAemia in the mother at amniocentesis as a risk factor for iatrogenic HCMV infection of the fetus. *J Infect Dis* 2008:593.

- [191] **Kimberlin D.** Six months versus six weeks of oral valganciclovir for infants with symptomatic congenital cytomegalovirus (CMV) disease with or without central nervous system (CNS) involvement: results of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study. San Francisco IDWeek 2013; 2013.
- [192] <http://www.blog-elsevier-masson.fr/2018/02/antifongiques-azoles-pharmacologie/> 2018.
- [193] <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/antifongiques-azoles-pharmacologie> 2018.
- [194] **Cornely O, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O.** guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect 2012:19–37.
- [195] **Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L.** Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016:409–17.
- [196] https://ec.europa.eu/health/documents/community_register/2017/20170126136876/anx_136876_fr.pdf 2018.
- [197] **Lopez-Rangel E, Van Allen M.** «Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype ». Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol 2005:919–23.
- [198] **Jick S.** «Pregnancy outcomes after maternal exposure to fluconazole ». Pharmacotherapy 1999:221–2.
- [199] **Bar-Oz B, Moretti ME, Bishai R.** «Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study ». Am J Obstet Gynecol 2000:617–20.
- [200] http://www.academia.edu/22645563/Les_%C3%A9chinocandines_une_nouvelle_classe_d_antifongiques 2018.
- [201] Laboratoire de parasitologie-mycologie, Département des Agents Infectieux Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, France Anidulafungine : activité in vitro sur les levures et les champignons filamenteux d'intérêt clinique;
- [202] Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)/ Evaluation de la sensibilisation à *Aspergillus fumigatus* et du portage persistant comme facteurs de détérioration de la fonction respiratoire des patients atteints de mucoviscidose au CHU de Toulouse. n.d.
- [203] **Hennequin C.** Agents des hyalohyphomycoses à *Fusarium*, *Acremonium* et *Scedosporium* Biologie clinique 2002:90–35.

- [204] **Bernard A.** Les nouveaux antifongiques : revue de la littérature et étude clinico-biologique de la Naftifine au gabon et de la Terbinafine au Maroc n.d.
- [205] **BrunS,BoucharaP,Chabasse D.** Diagnostic au laboratoire de mycoses profondes.Revue Francaise des Laboratoires 2004:33–9.
- [206] **Koenig H.**Rôle du laboratoire dans le diagnostic des mycoses viscérales. Rev. Du Prat. 200AD:719–23.
- [207] **Rispail P.** Bases et principes du diagnostic biologique des mycoses 1er cycle – PCEM2 – MB7 – Parasitologie – M3 – Diagnostic biologique des mycoses février 2008.
- [208] **Letscher-Bru V.** Antifongigramme et CMI Biologie clinique: S. Alfandari. Associations d'antifongiques : rationnel, données cliniques, indications. Infections Fongiques Sévères : Actualités, Lyon 2009:81.
- [209] **Bohand X, Edouard J.** Médicaments antihelminthiques,EMC-Maladies Infectieuses 2004:221–233.
- [210] **Merino G, Molina A, Garcia J, Pulido M, Prieto G, Alvarez I.** Effect of clotrimazole on microsomal metabolism and pharmacokinetics of albendazole. J Pharm Pharmacol 2003:757–764.
- [211] **Merino G, Molina A, Garcia J, Pulido M, Prieto J, Alvarez A.** Intestinal elimination of albendazole sulfoxide:pharmacokinetic effects of inhibitors. Int J Pharm 2003:123–132.
- [212] Pharmacologie des anti-infectieux n.d.:173–5.
- [213] **Bradley M, Horton J.** «Assessing the risk of benzimidazole therapy during pregnancy ».Trans R Soc Trop Med Hyg 2001:72–3.
- [214] **Nicolas X, Chevalier B, Simon F, Klotz F.** Traitement des parasitoses intestinales (amibiase et mycoses exclues). Encycl Méd Chir. Paris: Elsevier SAS; Gastroentérologie, 9-062-A-60, Maladies infectieuses 2002:15–14.
- [215] CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=573 2019.
- [216] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0285844.htm> (consulté le 12/01/2019) 2019.
- [217] https://www.janssen.com/canada/sites/www_janssen_com_canada/files/prod_files/live/vermox_cpmf.pdf 2019.

- [218] **Simon F, Bohand X.** Mébendazole (Vermox). *Med Trop* 1998:129–130.
- [219] **Dayan A.** Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Trop* 2003:141–159.
- [220] **Marigny K, Lohezic F, Bertin S, Javaudin L.** Place de l'ivermectine dans le traitement de la gale humaine. *J Pharm Clin* 2001:97–101.
- [221] **Tarr P, Miele P, Peregoy K, Smith M, Neva F, Lucey D.** Case report: Rectal administration of ivermectin to a patient with Strongyloides hyperinfection syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 2003:453–455.
- [222] **Pacque M, Munoz B, Poetschke G, Foose J, Greene B, Taylor H.** «Pregnancy outcome after inadvertent ivermectin treatment during community-based distribution». *Lancet* n.d.:1486–9.
- [223] **Adam I, Elwasila T, Homeida M.** «Is praziquantel therapy safe during pregnancy?» *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004:540–3.
- [224] **Olds G.** «Administration of praziquantel to pregnant and lactating women». *Acta Trop* 2003:185–95.
- [225] **Urbani C, Albonico M.** Anthelmintic drug safety and drug administration in the control of soil-transmitted helminthiasis in community campaigns. *Acta Trop* 2003:215–221.
- [226] **Wellfens-Ekka C, Kibora M.** «Efficacité et tolérance de l'Helmintox chez la femme enceinte en Côte d'Ivoire». *Médecin d'Afrique Noire* 1990:800–3.
- [227] Organisation Mondiale de la Santé. Chimio-prévention des helminthiases chez l'homme. Utilisation coordonnée des médicaments anthelminthiques pour les interventions de lutte : Manuel à l'intention des professionnels de la santé et des administrateurs de programmes.
- [228] **Edouard X, Bohand J.** Médicaments des infections à protozoaires (paludisme exclu) EMC-Maladies Infectieuses 1 2004:293–301.
- [229] **Diav-Citrin O, Shechtman S, Gotteiner T, Arnon J, Ornoy A.** «Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study». *Teratology* 2001:186–92.
- [230] **Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson T, Koren G.** «Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis». *Am J Obstet Gynecol* 1995:525–9.
- [231] **Kazy Z, Puho E, Czeizel AE.** «Teratogenic potential of vaginal metronidazole treatment during pregnancy». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005:174–8.

- [232] CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=501 2019.
- [233] Organisation mondiale de la Santé (OMS). Paludisme et grossesse. www.who.int/malaria/high_risk_groups/pregnancy/fr/index.html n.d.
- [234] CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=448 2019.
- [235] Pharmacologie des anti-infectieux n.d.:195.
- [236] **Phillips-Howard PA, Steffen R, Kerr L.** « Safety of mefloquine and other antimalarial agents in the first trimester of pregnancy ». *J Travel Med* 1998:121–6.
- [237] **Steketee R, Wirima J, Slutsker L, Khoromana C, Heymann D, Breman J.** « Malaria treatment and prevention in pregnancy: indications for use and adverse events associated with use of chloroquine or mefloquine ». *Am J Trop Med Hyg* 1996:50–6.
- [238] **White N.** « The treatment of malaria ». *N Engl J Med* 1996:800–6.
- [239] **McGready R, Thwai K, Cho T.** « The effects of quinine and chloroquine antimalarial treatments in the first trimester of pregnancy ». *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002:180–4.
- [240] **Vanhouwre B, Maradit H, Kerr L.** « Post-marketing surveillance of prophylactic mefloquine (Lariam) use in pregnancy ». *Am J Trop Med Hyg* 1998:17–21.
- [241] CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=737 2019.
- [242] Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/eurartestim_15022012_avis__ct-11871.pdf 2019.
- [243] **Tenter A, Heckerroth A, Weiss L.** *Toxoplasma gondii* : from animals to humans. *Int J Parasitol* 2000:58.
- [244] **Gras L, Gilbert R, Wallon M, Peyron F, Cortina-Borja M.** Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. *Epidemiol Infect* 2004:541–8.
- [245] **Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R.** Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999:353–33.

- [246] **Ancelle T, Goulet V, Tirard-Fleury V, Baril L, Mazaubrun C, Thulliez P.** La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. Résultats d'une enquête nationale périnatale. Bull Epidemiol Hebd 1996;227-9.
- [247] **Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P, Aufrant C, Couvreur J, Mac A.** Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. J Pediatr 1989;115-9.
- [248] AFSSAPS. Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation 1995.
- [249] **Ferey D.** Conseils en pharmacie 2014; 02: 328-36.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط



أطروحة رقم : 28

سنة : 2019

وصف الأدوية المضادة للعدوى للمرأة الحامل

أطروحة :

قدمت و نوقشت علانية يوم :
من طرف

الآنسة : آية جبل

المزدادة في 31 ماي 1993 بحلب

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مضادات العدوى، المرأة الحامل، مأمونية، حرانك الدواء، قابلية للتشوه.

أعضاء لجنة التحكيم

رئيس

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة سعيدة طلال

أعضاء

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

السيدة سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال