



Fosfomycine trométamol chez les femmes enceintes : beaucoup d'inconnues

RÉSUMÉ

● Pendant la grossesse, deux essais comparatifs, chez 200 femmes enceintes ayant une bactériurie asymptomatique, et un essai chez 90 femmes enceintes atteintes d'infection urinaire symptomatique, n'ont pas montré de différence d'efficacité entre la *fosfomycine trométamol* et des antibiotiques de premier choix tels que le *céfuroxime*, ou l'association *amoxicilline + acide clavulanique*.

● La *fosfomycine trométamol* traverse le placenta et diffuse largement dans l'organisme. Au cours du premier trimestre, l'évaluation des conséquences sur l'enfant à naître de l'exposition à la *fosfomycine trométamol* repose sur environ 150 grossesses, sans aucune donnée à long terme. Il n'est pas apparu de signal préoccupant, mais les données sont insuffisantes pour exclure un risque.

● Aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse et près de la naissance, le profil d'effets indésirables de la *fosfomycine trométamol* ne fait pas prévoir d'effets indésirables graves pour l'enfant à naître. Notre recherche documentaire n'a pas recensé d'évaluation à long terme sur le développement des enfants exposés in utero.

● Dans le cas du *céfuroxime* et de l'association *amoxicilline + acide clavulanique*, des bêta-lactamines, on manque aussi de données à long terme. Mais à court terme, les données sont beaucoup plus nombreuses, avec en particulier environ 400 grossesses exposées dès le premier trimestre au *céfuroxime* et 500 à l'association *amoxicilline + acide clavulanique*, et elles n'ont pas montré de signal particulier.

● En pratique, dans les infections urinaires basses durant le premier trimestre de la grossesse, à efficacité similaire, il est prudent de préférer le *céfuroxime*, voire l'*amoxicilline + acide clavulanique*, à la *fosfomycine trométamol*.

Rev Prescrire 2018 ; 38 (421) : 831-833

La fréquence des infections urinaires augmente pendant la grossesse. Les modifications anatomiques des voies urinaires induites par la grossesse prédisposent aux pyélonéphrites. De plus, la grossesse s'accompagne d'un certain degré d'immuno-dépression qui expose aux infections (1). Le risque de pyélonéphrite aiguë est augmenté chez les femmes enceintes ayant une bactériurie asymptomatique non

traitée (1). En l'absence de traitement, les infections urinaires sont un facteur de risque de prématurité (1,2).

Tenir compte de la grossesse pour choisir un antibiotique. Pour choisir un traitement antibiotique chez une femme enceinte, il importe bien sûr de tenir compte de l'efficacité clinique et bactériologique, et des effets indésirables chez la mère et l'enfant à naître ; il importe aussi d'éviter les médicaments d'efficacité incertaine ou aux effets mal connus, et de choisir parmi les médicaments les mieux éprouvés pendant la grossesse.

Dans ces conditions, les antibiotiques de premier choix pour traiter les infections urinaires basses sont : le *céfuroxime* et, dans une moindre mesure du fait de ses effets indésirables digestifs, l'association *amoxicilline + acide clavulanique*. En effet, ils sont généralement actifs sur les bactéries le plus souvent en cause, et on dispose à leur sujet d'une quantité importante de données d'exposition, sans qu'il soit apparu de signal préoccupant pour l'enfant à naître : en particulier, une vingtaine de milliers de femmes enceintes exposées aux bêta-lactamines durant le premier trimestre de la grossesse, dont environ 500 exposées à l'association *amoxicilline + acide clavulanique*, et 400 au *céfuroxime* (1).

Quelle place pour la fosfomycine trométamol ?

En France, jusqu'à mi-2017, les spécialités à base de *fosfomycine trométamol* en prise orale unique étaient autorisées seulement pour les infections urinaires non compliquées en dehors de la grossesse (1,3). Depuis mi-2017, leur résumé des caractéristiques mentionne explicitement une posologie pour certaines infections urinaires chez la femme enceinte, suite aux choix de la Société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf) et de la Haute autorité de santé (HAS). Celles-ci recommandent la *fosfomycine trométamol* en première intention dans les traitements probabilistes des "cystites gravidiques" et en troisième ligne après l'*amoxicilline* puis le *pivmécillinam* dans les "bactériuries asymptomatiques gravidiques" (3à5). Le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) a publié en 2017 des conclusions convergentes (6).

Quelles sont les données nouvelles justifiant cette évolution ?

Efficacité chez 200 femmes enceintes ayant une bactériurie asymptomatique. Dans un rapport publié en 2015, la Spilf fait état de cinq essais ayant évalué l'efficacité de la *fosfomycine trométamol* dans le traitement d'une cystite ou d'une bactériurie asymptomatique au cours de la grossesse versus

divers antibiotiques. Seuls deux des cinq essais ont comparé la *fosfomycine trométamol* aux antibiotiques de premier choix durant la grossesse. Il s'agit de deux essais randomisés chez un total d'environ 200 femmes enceintes ayant une bactériurie asymptomatique. L'un a comparé *fosfomycine trométamol* en dose unique versus *céfuroxime* durant 5 jours, au cours du deuxième trimestre de la grossesse, et l'autre, versus *amoxicilline + acide clavulanique* pendant 7 jours, quel que soit le trimestre de la grossesse. L'efficacité a été similaire dans les différents groupes (5,7 à 9).

Efficacité chez 90 femmes ayant une infection urinaire symptomatique. Un essai randomisé chez 90 femmes enceintes atteintes d'une infection urinaire basse symptomatique a comparé *fosfomycine trométamol* en dose unique, versus 5 jours de traitement par *amoxicilline + acide clavulanique*, versus 5 jours de traitement par *céfuroxime*. Il n'est pas apparu de différence statistiquement significative d'efficacité (résolution des symptômes et cultures négatives 2 semaines après la fin du traitement) (10).

Notre recherche documentaire n'a pas recensé d'autre essai clinique *fosfomycine trométamol* versus autre antibiotique chez les femmes enceintes que les trois essais présentés.

De façon globale, ces données ne semblent pas montrer de différence d'efficacité des divers antibiotiques comparés. Mais le niveau de preuves de ces données est limité par les effectifs modestes de ces essais.

Conséquences d'une exposition durant le premier trimestre de la grossesse : très peu de données. Concernant les conséquences de l'exposition en début de grossesse, les données animales dont on dispose, chez des rates et des lapines, n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la *fosfomycine trométamol* sur l'embryon, mais une fœtotoxicité à des doses toxiques pour la femelle gestante (11,12).

Dans l'espèce humaine, la *fosfomycine trométamol* diffuse largement dans l'organisme ; elle est par exemple dosable dans le liquide céphalo-rachidien (13). Elle traverse le placenta, et, chez l'enfant à naître, des concentrations sanguines atteignant environ les deux tiers des concentrations sanguines maternelles ont été mesurées (12).

Notre synthèse de 2013 recensait seulement quelques grossesses exposées à la *fosfomycine trométamol* au cours du premier trimestre, ce qui est beaucoup trop peu pour exclure un signal, d'autant plus que la méthode d'évaluation de l'état de santé des nouveau-nés exposés n'a pas été détaillée. Depuis cette synthèse, on dispose de résultats préliminaires d'une étude de cohorte publiés en septembre 2018 sous forme d'un abstract de congrès. Dans cette étude, 152 femmes enceintes exposées à la *fosfomycine trométamol* au premier trimestre ont été comparées à 466 femmes enceintes non exposées à cette substance entre 2000 et 2016 en Allemagne. Une malformation majeure a été

recensée parmi les 146 enfants nés vivants dans le groupe *fosfomycine trométamol* versus 15 sur 399 dans le groupe témoin (absence de différence statistiquement significative selon nos calculs) (1,14).

Aux autres trimestres de la grossesse, près de la naissance et à long terme : peu ou pas de données. Le profil d'effets indésirables de la *fosfomycine trométamol* est principalement constitué de troubles digestifs, de réactions d'hypersensibilité et d'atteintes hématologiques (1).

Aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse, le fœtus est exposé aux effets indésirables de la *fosfomycine trométamol*. Ces effets indésirables ne font pas prévoir de conséquences graves à court terme chez le fœtus, et les comptes rendus d'essais ne font pas mention de telles conséquences.

Notre recherche documentaire n'a pas recensé d'observation signalant un risque de fœtotoxicité ou d'effet indésirable néonatal lors de l'utilisation de la *fosfomycine trométamol* à proximité du terme (11,12).

Il n'a pas été recensé non plus d'études sur les effets à long terme de la *fosfomycine trométamol* sur le développement de l'enfant.

En pratique Gérer l'incertitude et partager la décision avec la patiente. Pendant la grossesse, les infections urinaires basses et les bactériuries asymptomatiques sont banales mais posent de réels problèmes de santé. En 2018, l'évaluation des effets sur l'enfant à naître de l'exposition durant le premier trimestre de grossesse à des antibiotiques efficaces dans cette situation est encore insuffisante.

Dans le cas de la *fosfomycine trométamol* par voie orale, qui traverse le placenta et diffuse largement dans l'organisme, la Spilf a constaté en 2015 que « *les données disponibles au 1^{er} trimestre sont très pauvres (environ une vingtaine de grossesses exposées)* », et l'absence de donnée à long terme. Trois ans plus tard, on peut seulement ajouter un suivi à court terme d'environ 150 grossesses.

Dans le cas du *céfuroxime* et de l'association *amoxicilline + acide clavulanique*, des bêta-lactamines avec un profil d'effets indésirables différent de celui de la *fosfomycine trométamol* et qui ne sont pas adaptées à une prise unique, on manque aussi de données à long terme. Mais à court terme, les données sont beaucoup plus nombreuses et rassurantes.

Comment choisir entre *fosfomycine trométamol* et *céfuroxime*, d'ici à ce que des travaux de pharmacoépidémiologie fassent enfin la lumière sur ce point ?

On peut s'en remettre tout simplement aux "recommandations", sans discuter (lire aussi p. 801).

On peut aussi s'appuyer sur les données d'évaluation pour gérer l'incertitude et partager la décision avec la patiente. Des essais comparatifs ont montré une efficacité clinique et bactériologique similaire de ces antibiotiques, et des effets indésirables maternels en général acceptables, sauf antécédent de réactions d'hypersensibilité. La *fosfomycine trométamol* est plus facile à prendre (prise unique), mais ses effets à court terme sur l'enfant à naître exposé

au premier trimestre de la grossesse sont moins connus qu'avec le *céfuroxime* ou qu'avec l'association *amoxicilline* + *acide clavulanique* pour lesquels on dispose du suivi de quelques centaines de grossesses exposées, sans signal particulier. Choisir en première intention le *céfuroxime* est plus prudent.

**Synthèse élaborée collectivement
par la Rédaction
sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire**

Noms commerciaux des médicaments en France **F**, Belgique **B** et Suisse **CH**

amoxicilline + *acide clavulanique*

– **F B CH** AUGMENTIN° ou autre

céfuroxime axétil – **F B** ZINNAT° ou autre ; **CH** ZINAT°
ou autre

fosfomycine trométamol – **F** MONURIL°, URIDOZ°
ou autre ; **B CH** MONURIL°

pivmécillinam – **F B** SELEXID° ; **CH** (–)

Recherche documentaire mise à jour le 4 septembre 2018

- 1- Prescrire Rédaction "Patientes enceintes ayant une infection urinaire" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (358) : 608-617.
- 2- Hooton TM et coll. "Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy" UpToDate. Site www.uptodate.com consulté le 5 juillet 2018 : 20 pages.
- 3- ANSM "RCP- Monuril 3 g" 7 juin 2017 : 6 pages.
- 4- HAS - Commission de la transparence "Avis-Fosfomycine trométamol" 9 novembre 2017 : 10 pages.
- 5- Société de pathologie infectieuse de langue française "Mise au point. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Argumentaire" 2015 : 122 pages.
- 6- Centre de référence sur les agents tératogènes "fosfomycine trométamol". Site www.lecrat.fr consulté le 5 juillet 2018 : 2 pages.
- 7- Falagas ME et coll. "Fosfomycin versus antibiotics for the treatment of cystitis : a meta-analysis of randomized controlled trials" *J Antimicrob Chemother* 2010 ; **65** : 1862-1877.
- 8- Bayrak O et coll. "Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy?" *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007 ; **18** (5) : 525-529.
- 9- Estebanez A et coll. "Fosfomycine in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin-clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy" *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009 ; **28** (12) : 1457-1464.
- 10- Usta TA et coll. "Comparison of single-dose and multiple-dose antibiotics for lower urinary tract infection in pregnancy" *Int J Gynaecol Obstet* 2011 ; **114** (3) : 229-233.
- 11- "Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk" 11th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2017 : 3 pages.
- 12- "Reprotox". Site reprotox.org consulté en septembre 2018.
- 13- "Fosfomycin". In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site www.medicinescomplete.com consulté le 31 août 2018 : 7 pages.
- 14- Philipps W et coll. "Pregnancy outcome after 1st trimester exposure to fosfomycin - a prospective cohort study - Abstracts" *Reprod Toxicol* 2018 ; **80** : 146.



Spiruline : atteintes hépatiques, réactions d'hypersensibilité et autres effets indésirables

● On nomme spiruline, ou algue bleu-vert, les cyanobactéries du genre *Arthrospira*. La nutrivigilance montre que la consommation de spiruline, notamment sous forme de compléments alimentaires, expose à des atteintes hépatiques et à des réactions d'hypersensibilité, entre autres effets indésirables.

On nomme spiruline, ou algue bleu-vert, les cyanobactéries du genre *Arthrospira*, qui forment des filaments spiralés. Ces cyanobactéries ont à la fois des caractéristiques de bactéries et de microalgues. Elles se développent à la surface des eaux douces, chaudes et alcalines de certains pays intertropicaux d'Afrique, d'Asie et d'Amérique. Elles sont récoltées à l'état sauvage, cultivées de manière traditionnelle ou produites industriellement pour être utilisées comme aliment (1).

En Europe, diverses espèces sont utilisées comme additif alimentaire (colorant, par exemple) ou comme aliment, notamment sous forme de complément alimentaire, avec l'espoir de "tonus et vitalité" en période de fatigue passagère, "aide au maintien de la masse musculaire" pendant un régime amaigrissant, etc. (2,3).

Certaines plantes d'utilisation à visée médicinale exposent à des effets indésirables graves (4). Qu'en est-il de la spiruline ?

En France, un rapport de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation (Anses) a apporté en 2017 des éléments de réponse. Voici les principaux.

Un bilan des effets indésirables effectué par l'Anses. La spiruline n'est pas inscrite à la pharmacopée française et n'a pas le statut de médicament dans l'Union européenne (1).

Fin 2017, l'Anses a rendu public un bilan des déclarations d'effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires à base de spiruline rapportées dans le cadre de la nutrivigilance, entre 2009 et 2017. Les notifications ont été transmises par les soignants, l'Agence française du médicament (ANSM), les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et les firmes les commercialisant. Ce bilan comporte aussi des données issues des centres antipoison, du réseau national de toxicovigilance et d'autres agences du médicament (notamment européenne et canadienne), entre 1998 et 2016, et des observations publiées (1).