



HAL
open science

Amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin®) en fin de grossesse

C. Vauzelle

► **To cite this version:**

C. Vauzelle. Amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin®) en fin de grossesse. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2022, 50 (2), pp.205-207. <10.1016/j.gofs.2021.12.008>. <hal-04351029>

HAL Id: hal-04351029

<https://hal.science/hal-04351029v1>

Submitted on 18 Dec 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Copyright - All rights reserved

Amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin®) en fin de grossesse

Amoxicillin – clavulanic acid in late pregnancy

Catherine Vauzelle* (catherine.vauzelle@aphp.fr)

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)

DMU ESPRIT (Épidémiologie et biostatistique, Santé publique, Pharmacie, Pharmacologie, Recherche, Information médicale, Thérapeutique et médicaments)

GHU APHP Sorbonne Université - Site Trousseau 26 av Dr Netter - 75571 Paris cedex 12

www.lecrat.fr

**L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.*

Résumé

En 2001 un essai clinique sur l'antibioprophylaxie dans la rupture prématurée des membranes rapportait un risque accru d'entérococolite ulcéro-nécrosante chez les nouveau-nés dont les mères avaient reçu de l'amoxicilline-acide clavulanique avant l'accouchement. Cette étude a généré une inquiétude et une réticence à l'utilisation de cet antibiotique en fin de grossesse, malgré ses limites méthodologiques et l'absence de confirmation dans 3 études publiées entre 2001 et 2008. Depuis lors il n'y a aucune publication originale sur le sujet. Les résultats disponibles à ce jour ne permettent donc pas de retenir un risque accru d'entérococolite ulcéro-nécrosante en cas d'utilisation de l'amoxicilline-acide clavulanique en fin de grossesse. Dans les situations cliniques où la prescription d'amoxicilline-acide clavulanique est requise, elle est possible quel que soit le terme de la grossesse, y compris juste avant l'accouchement.

Abstract

In 2001 a clinical trial on prophylactic antibiotics in preterm prelabor rupture of membranes reported an increased risk of necrotizing enterocolitis in newborns whose mothers were given amoxicillin-clavulanic acid before delivery. This study generated concern and reluctance to use this antibiotic in late pregnancy, despite its methodological limitations and the lack of confirmation in 3 studies published between 2001 and 2008. Since then, there have been no original publications on the topic. Therefore, the results available to date do not support an increased risk of necrotizing colitis with the use of amoxicillin-clavulanic acid in late pregnancy. In clinical situations where amoxicillin/clavulanic acid is required, it can be prescribed at any stage of pregnancy, including just before delivery.

Mots-clés: acide clavulanique, Augmentin®, entérococolite ulcéro-nécrosante, grossesse, nouveau-né

Keywords : clavulanic acid, necrotizing enterocolitis, pregnancy, newborn

Introduction

Il y a tout juste 20 ans, une étude rapportait un risque accru d'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECN) chez les nouveau-nés dont les mères avaient reçu un traitement par amoxicilline-acide clavulanique avant l'accouchement, générant une inquiétude et une réticence à l'utilisation de cet antibiotique en fin de grossesse malgré des biais méthodologiques et l'absence de confirmation par des études ultérieures [1]. Où en sommes-nous aujourd'hui ?

Quelques éléments de pharmacologie [2, 3]

L'association comporte une bêta-lactamine de la famille des pénicillines, l'amoxicilline, et un inhibiteur de bêta-lactamase, l'acide clavulanique. Celui-ci est structurellement lié aux pénicillines, mais n'a pas à lui seul d'effet antibactérien cliniquement pertinent. Son activité d'inhibition de certaines bêta-lactamases produites par les bactéries résistantes, permet d'éviter la dégradation de l'amoxicilline à laquelle il est associé, étendant ainsi le spectre d'activité de cette dernière.

L'amoxicilline et l'acide clavulanique sont bien absorbés par voie orale (70%), sont peu liés aux protéines plasmatiques (18% et 25% respectivement) et leurs demi-vies d'élimination plasmatiques sont proches (1.3 et 1 heure respectivement). L'amoxicilline est éliminée par voie rénale sous forme inchangée essentiellement (50 à 70%), tandis que l'acide clavulanique est métabolisé au niveau hépatique et son élimination rénale sous forme inchangée est de 25 à 40%.

Parmi les effets indésirables de l'amoxicilline-acide clavulanique figurent notamment des allergies, des diarrhées, des infections à *clostridium difficile* et des atteintes hépatiques, en particulier des hépatites cholestatiques. La survenue de diarrhées semble due à l'acide clavulanique, et dans une étude réalisée chez des enfants traités, la réduction de la composante acide clavulanique diminue leur fréquence [4].

Enfin, l'amoxicilline-acide clavulanique fait partie des antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes en raison de son impact sur la flore commensale et à ce titre a été inscrit dans la « Liste des antibiotiques critiques » établie en 2013 par l'ANSM, dans le cadre du « Plan national antibiotiques » [5].

Amoxicilline-acide clavulanique en fin de grossesse et entérocolite ulcéro-nécrosante chez le nouveau-né

Les deux molécules passent bien le placenta, 67% et 80% des concentrations maternelles sont respectivement retrouvées au sang de cordon pour l'amoxicilline et l'acide clavulanique [6, 7].

L'étude publiée en 2001 qui a rapporté un risque accru d'ECN néonatales est un essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle, multicentrique, réalisé principalement au Royaume Uni (ORACLE I) [1]. Elle porte sur l'antibioprophylaxie en cas de rupture prématurée des membranes avant terme et avant tout travail, comparant les antibiotiques (érythromycine 250 mg ou amoxicilline-acide clavulanique 250 mg /125 mg ou les 2 associés) avec un placebo. Quatre mille huit cent vingt-six patientes ayant une rupture des membranes avant 37 SA (dont près de la moitié après 32 SA) sont enrôlées de 1994 à 2000. Elles reçoivent un des traitements ou le placebo par voie orale, 4 fois par jour pendant 10 jours au maximum. Pour 85% d'entre elles, l'accouchement a lieu avant 37 SA. Le critère de jugement principal de l'étude est un indicateur composite néonatal regroupant

décès, pathologie majeure (par exemple dysplasie bronchopulmonaire) ou anomalie cérébrale majeure à l'échographie transfontanellaire.

L'amoxicilline-acide clavulanique est sans effet sur cet indicateur.

Parmi les nombreux critères de jugement secondaires de cet essai clinique figurent les ECN néonatales. Elles sont plus fréquentes chez les nouveau-nés exposés à l'amoxicilline-acide clavulanique que chez ceux exposés au placebo (1.9% vs. 0.5% $p=0.001$), de même que dans le groupe exposé aux 2 antibiotiques (amoxicilline-acide clavulanique + érythromycine) (1.7% vs. 0.5% $p=0.005$). Un résultat similaire est retrouvé en ne considérant que les grossesses uniques (1.6% vs. 0.3% $p=0.001$). Ces résultats ont suscité de l'inquiétude alors même que leur validité peut être questionnée. En effet la survenue d'une ECN est un critère de jugement secondaire, qui n'a pas donné lieu à davantage d'analyses. En particulier, il n'y a pas de stratification sur l'âge gestationnel et le poids de naissance, qui sont des facteurs influençant le risque d'ECN. De plus, les informations sur les patientes incluses sont limitées à l'âge maternel, l'âge gestationnel à l'inclusion et la dilatation cervicale, et seules sont collectées les prises de tocolytiques (nifédipine, bêta-mimétiques, indométacine) et de corticoïdes. Ces « caractéristiques maternelles de base » n'ont pas fait l'objet de tests statistiques et n'ont pas donné lieu à ajustement dans l'analyse des résultats. Enfin, il est à noter que dans la spécialité britannique, il y a 4 fois plus d'acide clavulanique que dans la spécialité française (rapport de dose amoxicilline/acide clavulanique de 2/1 au lieu de 8/1), ce qui est un élément à prendre en compte.

Dans trois études ultérieures, ces résultats n'ont pas été retrouvés. Tout d'abord, les mêmes schémas thérapeutiques d'antibiotiques ont été utilisés dans ORACLE II, autre essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle, multicentrique, réalisé chez des patientes en travail prématuré avec membranes intactes [8]. Six mille deux cent quarante et une patientes ont été incluses avant 37 SA. Dans le groupe exposé à l'amoxicilline-acide clavulanique, il n'y a pas d'augmentation significative des ECN par rapport au groupe placebo (0.6% vs. 0.3% $p=0.16$). Puis une étude cas-témoin de 1983 à 2000 dans un service de néonatalogie en Angleterre, ne retrouve pas de différence d'exposition anténatale à l'amoxicilline-acide clavulanique entre 32 prématurés ayant une ECN et 64 enfants n'ayant pas d'ECN appariés sur l'âge gestationnel (5/32 vs. 11/64 $p=1.0$) [9]. Enfin, en 2008 le risque d'ECN néonatale a été investigué de façon rétrospective dans les dossiers informatisés de services hospitaliers californiens utilisant deux protocoles différents d'antibiothérapie en cas de rupture prématurée des membranes : ampicilline-sulbactam parentéral pendant 48 heures puis amoxicilline-acide clavulanique par voie orale pendant 5 jours (500 mg x3/j) versus céfazoline et érythromycine parentérales pendant 48 heures puis érythromycine (250 mg x4/j) et céphalexine (500 mgx4/j) per os pendant 5 jours [10]. Sur la période 1999-2006, 147 patientes ayant une grossesse unique avec rupture prématurée des membranes entre 24 et 32 SA ont reçu une antibiothérapie. La fréquence des ECN ne diffère pas entre les deux groupes (7/88 (8%) vs. 6/59 (10.2%) $p=0.64$) et reste non significative après ajustement sur la tocolyse, l'utilisation antérieure d'antibiotiques, le transport maternel et l'hôpital d'accouchement : OR 0.76 (IC95% 0.14-4.03).

Aucune nouvelle étude originale sur l'amoxicilline-acide clavulanique en fin de grossesse et le risque d'ECN néonatales n'a été publiée depuis. Cet effet apparaît cependant régulièrement dans la littérature notamment dans des méta-analyses, sans discussion des faiblesses méthodologiques évoquées plus haut [11, 12].

Pour revenir sur deux points importants

L'ECN est une pathologie digestive très sévère affectant principalement le nouveau-né prématuré, dont l'incidence est inversement corrélée à l'âge gestationnel. Sa physiopathologie n'est pas totalement élucidée, mais elle est multifactorielle, impliquant notamment l'immaturation intestinale de la prématurité, le type d'alimentation entérale et les altérations du microbiote intestinal [13, 14].

Le rôle de l'antibiothérapie dans la survenue d'une ECN chez le prématuré par le biais d'une altération du microbiote intestinal est évoqué, en particulier pour les antibiotiques administrés en post-natal de façon prolongée, ce qui conduit aux préconisations d'utilisation raisonnée de ces traitements [14, 15]. Pour l'exposition anténatale, si des modifications du microbiote des nouveau-nés exposés in utero à une antibioprophylaxie perpartum sont documentées, leur impact clinique n'est pas établi [16].

En conclusion, les éléments disponibles à ce jour ne permettent pas de considérer que l'utilisation maternelle de l'amoxicilline-acide clavulanique en fin de grossesse expose le nouveau-né à un risque accru d'ECN. Dans les situations cliniques où la prescription de cet antibiotique est requise, elle est possible, quel que soit le terme de la grossesse, y compris juste avant l'accouchement [17].

Références

- [1] Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet. 31 mars 2001;357(9261):979-88.
- [2] Bêta-lactamines, pénicillines et céphalosporines. Pharmacorama Connaissance des médicaments. <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-paroi-membrane-micro-organismes/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines/> (accessed 30 novembre 2021)
- [3] Résumé des caractéristiques du produit AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg. Base de données publique des médicaments <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63565244&typedoc=R> (accessed 30 novembre 2021)
- [4] Hoberman A, Paradise JL, Burch D J, Valinski WA, Hedrick JA, Aronovitz GH et al. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin) for treatment of acute otitis media in children. Pediatr Infect Dis J. 1997 May;16(5):463-70.
- [5] ANSM, Liste des antibiotiques critiques- Actualisation 2015 <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information> (accessed 30 novembre 2021)

- [6] Leng BM, Leng JJ, Saux MC, de Vedrinne C, Gonday G, Dubecq JP et al. Etude de l'amoxicilline chez la femme enceinte. Passage transplacentaire et utilisation de cet antibiotique dans les ruptures prématurées des membranes et certaines infections obstétricales. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1978;8:459-467.
- [7] Maberry, Mark C., Kenneth J. Trimmer, Roger E. Bawdon, Sorab Sobhi, Jody B. Dax, et Larry C. Gilstrap III. « Antibiotic Concentration in Maternal Blood, Cord Blood and Placental Tissue in Women with Chorioamnionitis ». *Gynecologic and Obstetric Investigation* 33, n° 3 (1992): 185-86.
- [8] Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet*. 31 mars 2001;357(9261):989-94.
- [9] Al-Sabbagh A, Moss S, Subhedar N. Neonatal necrotising enterocolitis and perinatal exposure to co-amoxyclov. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 1 mars 2004;89(2):F187-F187.
- [10] Ehsanipoor RM, Chung JH, Clock CA, McNulty JA, Wing DA. A retrospective review of ampicillin-sulbactam and amoxicillin + clavulanate vs cefazolin/cephalexin and erythromycin in the setting of preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. mai 2008;198(5):e54-56.
- [11] Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2 déc 2013;(12):CD001058.
- [12] Chatzakis C, Papatheodorou S, Sarafidis K, Dinas K, Makrydimas G, Sotiriadis A. Effect on perinatal outcome of prophylactic antibiotics in preterm prelabor rupture of membranes: network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2020;55(1):20-31.
- [13] Schönherr-Hellec S, Butel MJ, Aires J. Dysbiose et microbiote intestinal du nouveau-né prématuré : l'entérococolite ulcéro-nécrosante. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 1 juill 2017;20(3):188-95.
- [14] Duchon J, Barbian ME, Denning PW. Necrotizing Enterocolitis. *Clinics in Perinatology*. 1 juin 2021;48(2):229-50.
- [15] Raba AA, O'Sullivan A, Miletin J. Pathogenesis of necrotising enterocolitis: The impact of the altered gut microbiota and antibiotic exposure in preterm infants. *Acta Paediatrica*. 2021;110(2):433-40.
- [16] Seedat F, Stinton C, Patterson J, Geppert J, Tan B, Robinson ER, et al. Adverse events in women and children who have received intrapartum antibiotic prophylaxis treatment: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 26 juill 2017;17:247.
- [17] CRAT, Augmentin® - Grossesse et allaitement.
http://www.lecrat.fr/articlePrint.php?id_article=614 (accessed 30 novembre 2021).