

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2013

THESE 2013 TOU3 2093

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**BEUVELOT CLEMENCE**

**PREVENTION DES RISQUES LORS DE LA GROSSESSE  
DURANT L'EXERCICE OFFICINAL**

Date de soutenance : 13 novembre 2013

Directeur de thèse : Dr SORBET ESTELLE

**JURY**

Président : Pr CAMPISTRON Gérard  
1<sup>er</sup> assesseur : Dr SORBET Estelle  
2<sup>ème</sup> assesseur : Dr CORSINI Jean-Noël

# REMERCIEMENTS

**Au président du jury M. Campistron Gérard,**

Je vous remercie d'avoir bien voulu présider le jury de cette thèse et également pour l'enseignement que vous nous avez apporté tout au long de nos études.

**A ma directrice de thèse Mme Sorbet Estelle,**

Je te remercie d'avoir accepté d'être la directrice de cette thèse, d'avoir pris de ton temps pour la corriger. Merci pour ta patience, tes conseils et ton aide précieuse pour ce travail.

**A mon maître de stage M. Corsini Jean-Noël,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Merci de m'avoir accueillie dans votre officine pour mon stage de 6<sup>ème</sup> année, d'être un chef sympa qui sait entretenir une bonne ambiance dans son officine. Je vous remercie aussi de vos conseils sur la gestion d'une officine pendant mon stage et de m'avoir fait découvrir une pharmacie plus moderne.

### **A Vincent,**

Merci d'être là pour moi, merci pour ta douceur et ta gentillesse, pour ta patience pendant les révisions, merci de me soutenir dans les moments plus durs. Je t'aime.

### **A Maman et Papa,**

Merci d'avoir été là pour moi et de m'avoir soutenue tout au long de mes études.

Maman je te remercie pour les récitations de mes cours (même si ça ne te passionnait pas toujours) et pour la correction de cette thèse.

Papa, merci pour les entraînements aux exercices en tous genres (et là c'est plutôt moi que ça ne passionnait pas), c'est en partie grâce à ta détermination que j'ai eu le concours.

### **A mon frère et à ma sœur,**

Merci à tous les deux d'être vous, même si j'aimerais vous voir plus souvent.

Merci à ma petite sœur Elise, de nous prouver qu'il est possible de vivre de ses passions.

Merci à mon petit frère Pierre que j'adore, pour les traductions de mes rapports.

### **A Mémé,**

Je te remercie de m'avoir accueillie chez toi pour ces trois années de lycée. C'est aussi grâce à toi que j'ai rencontré Vincent. Merci d'être une grand-mère dynamique, merci pour ta gentillesse et pour les bons petits plats que tu nous fais.

### **A ma future belle famille,**

Merci à Edith et Jean-Pierre, Denise et Guy, Cyril et Sébastien de m'avoir accueillie dans votre famille il y a 11 ans déjà. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, vous êtes ma deuxième famille.

### **A mes amis,**

Merci à Amélie, d'être toujours là malgré la distance et mon manque de disponibilité.

Merci à Anthony, pour ta gentillesse et ta bonne humeur.

Merci à Audrey, d'être passée au dessus des a priori que l'on avait l'une sur l'autre, merci d'avoir été là pour moi au Mali pendant les moments difficiles.

Merci à Catherine, d'être là pour moi, de tout ce qu'on a partagé, de ton amitié sans failles depuis 9 ans. Merci de ta sincérité.

Merci à Charlène, pour ta joie de vivre, je suis heureuse de t'avoir rencontrée, il me tarde de mieux te connaître.

Merci à Julie, de nous accueillir si souvent chez toi, d'avoir des doigts de fée et de nous apprendre toujours de nouvelles choses.

Merci à Marie, d'avoir été là pour partir au Mali, sans toi je ne sais pas si j'aurais eu le courage. Merci de me comprendre dans les moments difficiles.

Merci à Milène, d'être une amie adorable, disponible et à l'écoute je suis heureuse d'avoir appris à te connaître.

Merci à Pauline, d'avoir été une binôme parfaite pendant ces 3 ans, même si on était pas toujours très douées !

### **A l'équipe de la pharmacie du Métro Ranguel,**

Merci à toute l'équipe, Anne, Danielle, Delphine, Emilie, Hélène, JNC et Valérie, pour votre bonne humeur, ce fut un plaisir d'avoir fait mon stage avec vous je n'aurais pas pu mieux tomber, dommage que ça soit passé si vite, je reviens quand vous voulez !!

Merci à Delphine pour ta joie de vivre, ton dynamisme, pour toutes les soirées que tu nous organises.

Merci à Emilie, mon opticienne préférée pour tes conseils avisés dans de nombreux domaines (optique, mariage, voyages...).

Merci à Hélène et à Valérie pour tout ce que vous m'avez appris durant mon stage. C'est très enrichissant de travailler avec des pharmaciennes comme vous.

Bref, merci à toutes d'être plus que des collègues.

### **A l'équipe de la pharmacie du Levant,**

Merci à Karine pour cette année passée avec vous, pour être une titulaire proche et à l'écoute de ses employées.

Merci à vous les filles, Aurélie, Audrey, Claire, Ophélie, Pépette, Véro, pour m'avoir accueillie parmi vous et pour la bonne ambiance qui règne dans la pharmacie.

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>12</b>
<b>- PARTIE 1 - GROSSESSE : DIAGNOSTIC, SUIVI ET MODIFICATIONS ....</b>	<b>13</b>
I. <b>DIAGNOSTIC ET SUIVI .....</b>	<b>13</b>
A. <i>Première consultation .....</i>	<i>13</i>
1.    Confirmer la grossesse .....	14
a.    Diagnostic clinique .....	14
b.    Examens complémentaires .....	14
2.    Déterminer le terme .....	16
3.    Evaluer les facteurs de risque .....	16
4.    Examens complémentaires .....	17
a.    Obligatoires .....	17
b.    Recommandés .....	18
5.    Echographie .....	19
6.    Déclarer la grossesse .....	19
B. <i>Consultations des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres .....</i>	<i>19</i>
1.    Interrogatoire .....	19
2.    Examen clinique .....	19
a.    Général .....	19
b.    Obstétrical .....	20
3.    Examens complémentaires .....	21
a.    Obligatoires .....	21
b.    Recommandés .....	21
4.    Echographies .....	23
5.    Congé de maternité .....	23
C. <i>Cas particulier des consultations des 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> mois de grossesse .....</i>	<i>24</i>
II. <b>MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES .....</b>	<b>25</b>
A. <i>De l'organisme maternel .....</i>	<i>25</i>
1.    Modification du poids .....	25
2.    Modifications cardiovasculaires et hémodynamiques .....	25
a.    Cardiovasculaires .....	25
b.    Volume sanguin .....	26
c.    Composition du sang .....	26
d.    Hémostase .....	26
3.    Modifications respiratoires .....	26
4.    Modifications rénales et œdèmes .....	27
a.    Rénales .....	27
b.    Œdèmes .....	27
5.    Modifications du système digestif .....	27
a.    Tube digestif .....	27
b.    Foie et vésicule biliaire .....	27
6.    Modifications du métabolisme du glucose .....	28
7.    Modifications locomotrices .....	28
8.    Modification de la peau .....	28
9.    Modifications des seins .....	28
B. <i>De la pharmacocinétique .....</i>	<i>28</i>
1.    Maternelle .....	28
a.    Absorption .....	29
b.    Distribution .....	29

c.	Métabolisation .....	30
d.	Elimination .....	30
2.	Placentaire .....	30
3.	Fœtale .....	31
a.	Absorption .....	31
b.	Distribution.....	31
c.	Métabolisation .....	33
d.	Elimination .....	33
4.	Amniotique .....	33
<b>- PARTIE 2 - LES RISQUES.....</b>		<b>34</b>
I.	PERIODES A RISQUES .....	34
A.	<i>Période pré-embryonnaire</i> .....	34
B.	<i>Période embryonnaire</i> .....	34
C.	<i>Période fœtale</i> .....	35
D.	<i>Période néonatale</i> .....	36
II.	MEDICAMENTEUX .....	36
A.	<i>Risque pré-conceptionnel</i> .....	37
1.	Exposition paternelle.....	37
2.	Exposition maternelle.....	38
B.	<i>Risque tératogène</i> .....	42
1.	Médicaments à risque tératogène certain et élevé .....	43
2.	Médicaments à risque tératogène certain mais faible.....	46
C.	<i>Risque fœtal/néonatal</i> .....	47
D.	<i>Autres médicaments</i> .....	50
1.	Infectiologie/Virologie/Mycologie/Parasitologie.....	50
a.	Antibiotiques .....	50
b.	Antifongiques .....	50
c.	Antiviraux.....	50
2.	Endocrinologie .....	51
3.	Neurologie .....	51
4.	Psychiatrie .....	51
a.	Anxiolytiques .....	51
b.	Antipsychotiques.....	52
c.	Antidépresseurs .....	52
5.	Pneumologie.....	53
6.	Rhumatologie .....	53
III.	CHIMIQUES.....	54
A.	<i>Alcool</i> .....	54
1.	Epidémiologie .....	54
2.	Effets de l'alcool pendant la grossesse.....	54
a.	Le Syndrome d'Alcoolisme Fœtal (SAF) .....	54
b.	Effets de l'alcool sur le fœtus (EAF) ou SAF partiel.....	56
3.	Evaluation du risque fœtal.....	56
a.	Périodes à risque.....	56
b.	Dose ingérée .....	57
c.	Durée d'exposition .....	57
d.	Mode d'alcoolisation.....	57
4.	Prévention.....	57
5.	Prise en charge .....	58
a.	Pendant la grossesse .....	58
b.	Pour le nouveau né .....	58
c.	Traitement médicamenteux .....	59

B.	<i>Tabac</i> .....	59
1.	Epidémiologie .....	59
2.	Effets du tabac pendant la grossesse .....	60
a.	Effets sur la grossesse .....	60
b.	Effets sur le fœtus et sur l'enfant.....	61
3.	Prévention.....	63
4.	Prise en charge .....	63
a.	Prise en charge comportementale.....	63
b.	Substituts nicotiques.....	64
c.	Traitement médicamenteux .....	64
C.	<i>Toxicomanies</i> .....	65
1.	Les opiacés .....	65
a.	Effets des opiacés pendant la grossesse .....	65
b.	Prise en charge .....	66
2.	La cocaïne.....	67
a.	Effets de la cocaïne pendant la grossesse .....	68
b.	Prise en charge .....	69
3.	Le cannabis.....	69
a.	Effets du cannabis pendant la grossesse .....	69
b.	Prise en charge .....	70
IV.	INFECTIEUX .....	70
A.	<i>Viraux</i> .....	70
1.	Rubéole.....	70
a.	Transmission .....	70
b.	Risques fœtaux .....	71
c.	Prévention.....	72
2.	Cytomégalovirus (CMV).....	73
a.	Transmission .....	73
b.	Risques fœtaux .....	73
c.	Prévention.....	73
3.	Varicelle .....	74
a.	Risques fœtaux .....	74
b.	Prévention.....	75
4.	Virus de l'immunodéficience humaine (VIH).....	75
a.	Transmission .....	75
b.	Risques fœtaux .....	75
c.	Prévention.....	75
5.	Hépatite B (HBV).....	76
a.	Transmission .....	76
b.	Risques fœtaux .....	77
c.	Prévention.....	77
6.	Hépatite C (HCV).....	77
a.	Transmission .....	78
b.	Risques fœtaux .....	78
c.	Prévention.....	78
7.	Herpes simplex virus de type 2 (HSV 2).....	78
a.	Transmission .....	78
b.	Risques fœtaux .....	79
c.	Prévention.....	79
8.	Parvovirus B19 .....	80
a.	Transmission .....	80
b.	Risques fœtaux .....	80

c.	Prévention.....	81
9.	Grippe.....	81
a.	Transmission.....	81
b.	Risques fœtaux.....	81
c.	Prévention.....	81
B.	<i>Bactériens</i> .....	81
1.	Syphilis.....	81
a.	Transmission.....	81
b.	Risques fœtaux.....	82
c.	Prévention.....	82
2.	Streptocoque b (SGB) ou <i>Streptococcus agalactiae</i> .....	82
a.	Transmission.....	82
b.	Risques fœtaux.....	82
c.	Prévention.....	83
3.	Listériose.....	83
a.	Transmission.....	83
b.	Risques fœtaux.....	83
c.	Prévention.....	84
4.	Infections urinaires.....	84
a.	Risques fœtaux.....	85
b.	Prévention.....	85
5.	Infections cervicovaginales : vaginoses bactériennes, <i>Chlamydia trachomatis</i> et <i>Neisseria gonorrhoeae</i> .....	86
a.	Transmission.....	86
b.	Risques fœtaux.....	86
c.	Prévention.....	86
C.	<i>Parasitaires</i> .....	87
1.	Toxoplasmose.....	87
a.	Transmission.....	87
b.	Risques fœtaux.....	87
c.	Prévention.....	88
2.	Paludisme.....	89
a.	Risques fœtaux.....	89
b.	Prévention.....	89
V.	PATHOLOGIES DE LA FEMME ENCEINTE ET CONSEQUENCES SUR LE FŒTUS.....	90
A.	<i>Hypertension artérielle (HTA)</i> .....	90
1.	Risques.....	90
a.	Maternels.....	90
b.	Fœtaux.....	91
2.	Prise en charge.....	91
B.	<i>Diabète</i> .....	92
1.	Risques.....	92
a.	Fœtaux.....	92
b.	Maternels.....	93
2.	Prise en charge.....	93
a.	Cas du diabète préexistant à la grossesse.....	93
b.	Cas du diabète gestationnel.....	94
C.	<i>Affections thyroïdiennes</i> .....	95
1.	Hyperthyroïdie.....	95
a.	Etiologies et risques.....	95
b.	Prise en charge.....	95
2.	Hypothyroïdie.....	96



a.	Risques .....	96
b.	Prise en charge .....	97
D.	<i>Epilepsie</i> .....	97
1.	Risques .....	98
a.	Fœtaux .....	98
b.	Maternels .....	98
2.	Prise en charge .....	98
E.	<i>Asthme</i> .....	99
1.	Risques .....	99
2.	Prise en charge .....	100
<b>- PARTIE 3 - PREVENTION ET CONSEILS A L'OFFICINE .....</b>		<b>101</b>
I.	HYGIENE DE VIE .....	101
A.	<i>Alimentation</i> .....	101
1.	Poids .....	101
2.	Recommandations générales .....	102
a.	Les glucides .....	103
b.	Les lipides .....	103
c.	Les protéines .....	104
d.	L'hydratation .....	104
e.	Aliments à éviter .....	105
3.	Risque alimentaire infectieux .....	106
a.	Toxoplasmose .....	106
b.	Listériose .....	107
B.	<i>Supplémentation</i> .....	107
1.	Minéraux et oligo-éléments .....	108
a.	Le calcium .....	108
b.	Le sodium .....	109
c.	Le magnésium .....	110
d.	Le fer .....	110
e.	Le zinc .....	112
f.	L'iode .....	112
g.	Le cuivre .....	113
h.	Le chrome .....	114
i.	Le fluor .....	114
2.	Vitamines liposolubles .....	114
a.	La vitamine A ou Rétinol .....	114
b.	La vitamine D ou Calciférol .....	115
c.	La vitamine E ou Tocophérol .....	116
d.	La vitamine K .....	116
3.	Vitamines hydrosolubles .....	117
a.	La vitamine B1 ou Thiamine .....	117
b.	La vitamine B6 .....	117
c.	La vitamine B9 ou acide folique .....	118
d.	La vitamine B12 .....	119
e.	La vitamine C ou acide ascorbique .....	119
C.	<i>Alcool</i> .....	120
D.	<i>Tabac</i> .....	120
E.	<i>Toxicomanies</i> .....	126
II.	AUTOMEDICATION .....	128
A.	<i>Allopathie</i> .....	129
1.	AINS .....	129
2.	Compléments alimentaires .....	129

B.	<i>Homéopathie</i> .....	129
C.	<i>Aromathérapie</i> .....	130
D.	<i>Phytothérapie</i> .....	131
III.	VACCINATIONS.....	131
IV.	LES PETITS MAUX DE LA GROSSESSE.....	133
A.	<i>Troubles digestifs</i> .....	133
1.	Nausées et vomissements .....	133
a.	Clinique .....	133
b.	Prise en charge .....	134
2.	Pyrosis et Reflux gastro-œsophagien (RGO).....	136
a.	Clinique .....	136
b.	Prise en charge .....	136
3.	Constipation .....	138
a.	Clinique .....	138
b.	Prise en charge .....	138
4.	Diarrhées .....	140
a.	Clinique .....	140
b.	Prise en charge .....	140
5.	Aérophagie .....	141
a.	Clinique .....	141
b.	Prise en charge .....	142
B.	<i>Modifications dermatologiques</i> .....	142
1.	Troubles pigmentaires .....	142
a.	Hyperpigmentation.....	142
b.	Chloasma ou « masque de grossesse ».....	143
c.	Apparition de nouveaux naevi.....	144
2.	Modifications vasculaires.....	144
a.	Erythème palmaire .....	145
b.	Angiomes stellaires .....	145
c.	Hémangiomes.....	145
d.	Œdèmes .....	146
3.	Vergetures .....	146
a.	Clinique .....	146
b.	Prise en charge .....	147
4.	Modification des phanères.....	148
a.	Cheveux.....	148
b.	Ongles.....	148
5.	Molluscum pendulum.....	148
a.	Clinique .....	148
b.	Prise en charge .....	149
6.	Prurit.....	149
a.	Clinique .....	149
C.	<i>Manifestations douloureuses</i> .....	151
1.	Lombalgies .....	151
a.	Clinique .....	151
b.	Prise en charge .....	152
2.	Crampes.....	153
a.	Clinique .....	153
b.	Prise en charge .....	153
3.	Syndrome de Lacomme.....	154
a.	Clinique .....	154
b.	Prise en charge .....	154

4.	Syndrome du canal carpien .....	154
a.	Clinique .....	154
b.	Prise en charge .....	154
D.	<i>Manifestations circulatoires</i> .....	155
1.	Insuffisance veineuse superficielle.....	155
a.	Clinique .....	155
b.	Prise en charge .....	155
2.	Troubles hémorroïdaires.....	156
a.	Clinique .....	156
b.	Prise en charge .....	157
3.	Thrombose veineuse profonde .....	158
E.	<i>Troubles du sommeil</i> .....	158
1.	Clinique .....	158
2.	Prise en charge .....	158
a.	Hygiéno-diététique .....	158
b.	Allopathie .....	159
c.	Homéopathie .....	159
d.	Phytothérapie.....	160
F.	<i>Modifications stomatologiques</i> .....	160
1.	Gingivite.....	161
a.	Clinique .....	161
b.	Prise en charge .....	161
2.	Epulis.....	161
a.	Clinique .....	161
b.	Prise en charge .....	162
3.	Caries.....	162
a.	Clinique .....	162
b.	Prise en charge .....	163
4.	Erosion dentaire.....	163
a.	Clinique .....	163
5.	Ptyalisme .....	164
a.	Clinique .....	164
b.	Prise en charge .....	164
G.	<i>Manifestations ORL</i> .....	164
1.	Rhinite allergique .....	164
a.	Clinique .....	164
b.	Prise en charge .....	164
2.	Epistaxis .....	166
a.	Clinique .....	166
b.	Prise en charge .....	166
3.	Rhume .....	167
a.	Clinique .....	167
b.	Prise en charge .....	167
4.	Mal de gorge.....	169
a.	Clinique .....	169
b.	Prise en charge .....	169
5.	Toux .....	170
a.	Sèche .....	170
b.	Grasse .....	171
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>173</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>174</b>

# Introduction

La grossesse ne doit pas être abordée comme une pathologie, mais comme un état physiologique particulier. Elle comporte cependant des risques, qu'un professionnel de santé, tel le pharmacien d'officine doit connaître.

En général, les femmes enceintes sont conscientes des risques inhérents à certains médicaments, particulièrement après les grands scandales sanitaires du Thalidomide et du Distilbène®. Peu le sont par rapport aux médecines dites « naturelles » telles l'aromathérapie et la phytothérapie.

Les risques relatifs aux addictions (drogues, alcool, tabac) sont également sous estimés et méconnus du grand public en France.

C'est pour cela que le pharmacien d'officine doit pouvoir informer et conseiller une femme enceinte, pour un déroulement harmonieux de sa grossesse.

A travers ce travail, nous aborderons, dans un premier temps, le diagnostic et le suivi de la grossesse.

Nous étudierons ensuite l'adaptation physiologique du corps maternel à cet état particulier.

Dans un second temps nous nous pencherons sur les risques que peut rencontrer une femme enceinte au cours de sa grossesse ; qu'ils soient médicamenteux, chimiques (alcool, tabac, drogues), infectieux, ou que ce soient des pathologies préexistantes à la grossesse.

Enfin nous essayerons de prévenir ces risques à travers l'exercice officinal.

Nous détaillerons les conseils relatifs à l'hygiène de vie ; que ce soit pour améliorer l'alimentation ou mettre en garde contre les addictions.

Nous étudierons ensuite l'automédication, de plus en plus pratiquée par les femmes enceintes.

Nous verrons également quels vaccins peuvent être utiles pour prévenir un certain nombre de pathologies infectieuses.

Nous terminerons par l'étude des « petits maux de la grossesse » que ce soit du point de vue hygiéno-diététique, du traitement allopathique, homéopathique ou de la phytoaromathérapie.

# - Partie 1 -

## Grossesse : diagnostic, suivi et modifications

### I. Diagnostic et suivi

Les consultations prénatales obligatoires sont au nombre de sept (décret n°92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires). Elles peuvent être effectuées par une sage-femme ou un médecin et sont prises en charge à 100% par la sécurité sociale. Le premier examen médical doit être effectué avant la fin du 3<sup>ème</sup> mois de grossesse. Les six autres examens médicaux doivent être pratiqués chaque mois, à partir du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse jusqu'à la date de l'accouchement.

Leur but est double : d'une part vérifier que la grossesse évolue normalement, d'autre part rechercher d'éventuels éléments anormaux pouvant mettre en péril la poursuite de la grossesse pour la mère ou l'enfant.

Trois échographies sont recommandées au rythme d'une par trimestre. Elles sont remboursées à 70 % jusqu'à la fin du 5<sup>ème</sup> mois de grossesse, puis à 100 % à partir du 1<sup>er</sup> jour du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse. En cas de grossesse pathologique ou de pathologie fœtale, d'autres échographies peuvent être prescrites.

Huit séances de préparation à l'accouchement sont prises en charge à 100 %, si celles-ci sont pratiquées par un médecin ou par une sage femme.

L'amniocentèse et le caryotype fœtal sont réservés à certaines patientes présentant un risque particulier. Ils sont pris en charge à 100 % sous réserve, pour le caryotype fœtal, de l'accord préalable du service médical de la caisse d'Assurance Maladie.

#### A. Première consultation

La première consultation doit être pratiquée au cours du premier trimestre au plus tard avant la fin de la 14<sup>ème</sup> semaine de gestation, soit 16 semaines d'aménorrhée (SA) et donne lieu à la déclaration légale de la grossesse.

Ses objectifs sont multiples :

- Confirmer l'état de grossesse

- Déterminer la date de début et le terme probable
- Evaluer les facteurs de risque
- Prescrire les examens complémentaires obligatoires, recommandés ou utiles
- Donner l'information sur le dépistage de la trisomie 21
- Prodiguer les conseils hygiéno-diététiques
- Etablir le plan de surveillance de la grossesse (rendez vous ultérieurs, examens biologiques et échographies)
- Déclarer la grossesse légalement

## **1. Confirmer la grossesse**

### **a. Diagnostic clinique**

Dans la majorité des cas, le diagnostic est clinique.

Chez une femme sexuellement active sans contraception, une aménorrhée inhabituelle indique, dans la plupart des cas qu'elle est enceinte.

Peuvent être également présents les signes « sympathiques » de la grossesse : tension mammaire, nausées matinales, pollakiurie...

Le médecin, ou la sage femme peuvent effectuer trois examens cliniques de confirmation :

- Inspection : seins sensibles et augmentés de volume, bombement et hyperpigmentation de l'aréole
- Toucher vaginal combiné au palper abdominal : augmentation du volume de l'utérus (« orange » à 2 mois ; « pamplemousse » à 3 mois)
- Examen au spéculum : col de l'utérus violacé, glaire cervicale peu abondante

Parfois le diagnostic est moins évident et des examens complémentaires s'avèrent utiles.

### **b. Examens complémentaires**

#### 1) Test urinaire de grossesse

Les tests urinaires de grossesse vendus en pharmacie reposent sur la détection qualitative de l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG), par colorimétrie dans les urines. Cette hormone est sécrétée quand il y a fécondation, dans les urines de la femme enceinte à des seuils de 20 à 50UI/L. Tous les tests de grossesse peuvent être réalisés dès le jour présumé des règles. Attention les mentions "efficaces dès le premier jour de retard des règles" ne concernent que les femmes ne prenant pas de contraception orale. En effet les saignements observés sous pilule ne sont pas des règles mais des hémorragies de privation. Pour les femmes sous contraceptif oral il est conseillé d'effectuer un test de grossesse au moins 19

jours après le rapport sexuel à risque (5 jours de durée maximale de vie des spermatozoïdes et au minimum 10 jours pour détecter l'hCG dans les urines).

***Types de tests :***

Il existe des tests de grossesse dits précoces, présentant des seuils de détection d'hCG dès 20UI/L.

Ces tests peuvent être utilisés :

- jusqu'à 3 jours avant la date présumée des règles (Rapid HCG®, First reponse®)
- jusqu'à 4 jours avant la date présumée des règles (Pharméa® test précoce, Clearblue® Digital)

***Méthode :***

Il est préférable de réaliser le test sur les urines concentrées du matin, mais le test est réalisable à n'importe quel moment de la journée à condition d'éviter de boire dans les deux heures précédant le test. Réaliser le test immédiatement après ouverture de l'emballage.

Le test se présente sous forme d'un stylo ou d'un stick. Retirer le capuchon protecteur et placer la tige absorbante sous le jet d'urine pendant le temps indiqué sur la notice. Il est possible de tremper le test dans un échantillon d'urine recueilli dans un récipient propre et sec. Replacer le capuchon et poser le test à plat sur une surface horizontale.

Attendre le temps indiqué sur la notice (entre 1 et 5 minutes selon les marques), sans manipuler le test. Le résultat n'est interprétable que si la ligne de contrôle est visible.

En cas de test négatif, il est recommandé de réaliser un second test 3 à 4 jours plus tard en cas d'absence de règles.

***Interprétation :***

L'interprétation peut se faire même si une bande de faible intensité indique un résultat positif.

Il existe des cas de faux positifs (présence de sang dans les urines, ustensile de recueil nettoyé avec un détergent, prise de neuroleptiques). On peut également retrouver des faux négatifs si la patiente présente une infection urinaire, si le test est réalisé trop tôt, si l'urine est trop diluée (trop de boissons), en cas de grossesse extra-utérine (taux de bêta hCG plus bas).

**2) Dosage plasmatique de l'hCG**

Ce test consiste au dosage quantitatif de l'hCG dans le sérum. C'est le dosage le plus sensible et le plus spécifique. La positivité plasmatique de cette hormone permet d'obtenir un diagnostic biologique de certitude.

### 3) Echographie pelvienne

A partir de 6 SA, en fonction de l'examen clinique et de l'existence éventuelle de signes anormaux (douleurs pelviennes associées ou non à des saignements), une échographie pelvienne est réalisée. L'embryon et son activité cardiaque sont visibles à partir de 6 SA.

## **2. Déterminer le terme**

La datation précise du début de la grossesse est un élément primordial, permettant de déterminer l'âge gestationnel dont découlent de nombreux éléments ultérieurs : mesures légales (déclaration aux organismes sociaux, début du congé de maternité) et médicales (diagnostic de prématurité, de dépassement du terme ou d'anomalie de croissance fœtale).

L'âge gestationnel est exprimé en semaines d'aménorrhée révolues à partir du premier jour des dernières règles.

Femme antérieurement bien réglée et date précise des dernières règles : aucun examen complémentaire n'est nécessaire et la clinique est suffisante. Le terme est calculé à partir du 1<sup>er</sup> jour des dernières règles, il est fixé à **40 SA et 4 jours soit 284 jours d'aménorrhée**.

Autres cas : seule l'échographie permet de déterminer avec précision l'âge gestationnel, la clinique n'ayant ici que peu de valeur. Cette échographie précoce de datation doit être pratiquée entre 6 et 12 SA révolues. A partir de la longueur cranio-caudale (LCC) de l'embryon, l'âge gestationnel est estimé avec une précision de 3 jours. En effet durant le premier trimestre, les paramètres échographiques biométriques varient peu et la croissance embryonnaire est régulière.

## **3. Evaluer les facteurs de risque**

Il est important lors de cette première consultation de prendre le temps d'un interrogatoire rigoureux afin de dépister les grossesses à risque qui nécessiteront une surveillance et une prise en charge particulière.

Les facteurs de risque sont :

- L'âge
- L'indice de masse corporelle (IMC)
- Le contexte socio-économique
- Le tabac, l'alcool, les toxicomanies
- Les antécédents familiaux : maladies héréditaires, hypertension artérielle (HTA), diabète...



- Les antécédents médicaux : HTA, infections urinaires, diabète, épilepsie, allergie, hépatite B ou C, séropositivité HIV, transfusion, maladie auto immune ou endocrinienne...
- Les antécédents gynécologiques : malformation utérine, fibrome, herpès génital...
- Les antécédents obstétricaux : pathologies gravidiques (grossesse extra-utérine, accouchement prématuré, diabète gestationnel, HTA gravidique, malformations...), mode d'accouchement (césarienne), poids de naissance, infections materno-fœtales.

## 4. Examens complémentaires

### a. Obligatoires

Ils sont définis par le décret n°92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires pré et postnatals.

#### 1) Groupe sanguin, Rhésus, Kell

Si la patiente ne présente pas de carte de groupe sanguin complète, une première détermination du groupe ABO est demandée ainsi que le phénotype rhésus complet y compris Kell. La seconde détermination devra être faite au cours du 8<sup>ème</sup> ou 9<sup>ème</sup> mois.

#### 2) Recherche des agglutinines irrégulières

La recherche d'agglutinines irrégulières est réalisée dès le début de la grossesse. Elle permettra de détecter une incompatibilité foeto-maternelle.

#### 3) Protéinurie et glycosurie

La recherche de la protéinurie et de la glycosurie est systématique lors de chacune des sept consultations. Elle peut se faire au cabinet médical sur des urines fraîchement émises au moyen de bandelettes urinaires réactives ou au laboratoire d'analyses sur prescription. Elle a pour but de dépister une pathologie vasculo-rénale (albuminurie) ainsi qu'un diabète gestationnel (glycosurie).

#### 4) Rubéole

La sérologie de la rubéole doit être réalisée tous les mois jusqu'à la 18<sup>ème</sup> SA si la femme n'est pas immunisée.

#### 5) Toxoplasmose

Lorsque l'immunité n'est pas acquise, la sérologie est répétée chaque mois jusqu'au terme.

## 6) Syphilis : VDRL, TPHA

La sérologie de la syphilis est réalisée au cours du premier examen prénatal.

### **b. Recommandés**

#### 1) Virus de l'immunodéficience humaine

Un test de dépistage de l'infection par le VIH doit être proposé à chaque femme enceinte au cours du premier examen prénatal (loi n°93-121 du 27 janvier 1993).

#### 2) Trisomie 21

L'arrêté du 23 juin 2009 prévoit que toute femme enceinte doit recevoir une information adaptée lui permettant de choisir librement de recourir ou non au dépistage et/ou au diagnostic prénatal. Elle peut révoquer à tout moment son consentement à la réalisation de ces examens.

Le dépistage prend en compte les mesures de la clarté nucale et de la longueur craniocaudale effectuées au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ainsi que le dosage des marqueurs sériques. Cet examen n'établit en aucun cas le diagnostic, il permet uniquement d'estimer le risque d'attendre un enfant porteur d'une trisomie 21.

Après avoir demandé la réalisation d'un prélèvement et d'une ou plusieurs de ces analyses, la femme enceinte exprime son consentement par écrit.

Le prélèvement sanguin pour le dosage des marqueurs sériques doit être réalisé entre la 11<sup>ème</sup> SA et 17<sup>ème</sup> SA + 6 jours. Il s'agit d'un triple test qui utilise l'alpha-foetoprotéine (AFP), la  $\beta$ hCG, et l'oestriol non conjugué (E3).

L'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre est fondamentale, la moitié au moins des fœtus trisomiques a une clarté nucale excessive ( $> 3$ mm), qui cependant n'est pas spécifique et peut être présente chez des fœtus normaux ou porteurs d'une autre pathologie (cardiopathie...).

Il est proposé à la femme enceinte de réaliser une amniocentèse permettant un diagnostic de certitude par l'étude du caryotype fœtal, dès lors que son risque d'avoir un enfant atteint de trisomie 21 s'avère, après calcul, supérieur à 1/250 au moment du prélèvement.

Il faut prendre en compte le fait que l'amniocentèse comporte un risque de perte fœtale de l'ordre de 0.5 à 1 %.

#### 3) Anémie

Un dépistage de l'anémie notamment ferriprive peut se dérouler lors de la 1<sup>ère</sup> consultation prénatale si la femme présente des facteurs de risques (multipare, grossesses rapprochées, règles abondantes). L'anémie est définie par une hémoglobine  $< 11$ g/dl au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Il est également important de quantifier les réserves en fer. On pourra conclure à une anémie par carence martiale pour une ferritinémie  $< 12$ µg/L.

## 5. Echographie

L'échographie du premier trimestre n'est pas formellement obligatoire mais est devenue un élément essentiel de la surveillance obstétricale. Elle doit être effectuée entre 11 et 13 SA.

Ses objectifs sont :

- Confirmer la vitalité de la grossesse.
- Confirmer ou corriger le terme par la mesure de la longueur cranio-caudale et du diamètre bipariétal avec une précision de 3 jours.
- Diagnostiquer précocement les grossesses multiples.
- Dépister précocement des malformations (anencéphalie, anomalie des membres...).
- Dépister la trisomie 21 par la mesure de la clarté nucale.

## 6. Déclarer la grossesse

Au terme de cet examen, les formulaires de déclaration de grossesse délivrés par les caisses de Sécurité Sociale et des allocations familiales peuvent être remplis.

La date présumée de début de grossesse est notée en fonction des dernières règles. La patiente bénéficiera ainsi d'une prise en charge à 100 % de l'ensemble des frais médicaux, en lien ou non avec sa grossesse, au titre de l'assurance maternité et cela à partir du 1<sup>er</sup> jour du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse jusqu'au 12<sup>ème</sup> jour après la date de l'accouchement. Dès la déclaration de la grossesse, les examens prénataux et postnataux obligatoires et certains actes se rapportant à la grossesse sont pris en charge à 100 %.

## B. Consultations des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres

La réglementation prévoit une consultation prénatale chaque mois du 4<sup>ème</sup> au 9<sup>ème</sup> mois, ainsi qu'une consultation d'anesthésie au troisième trimestre.

### 1. Interrogatoire

L'interrogatoire recherche :

- Les mouvements actifs du fœtus
- Les signes fonctionnels en distinguant les « petits maux de la grossesse » et les signes d'appel inquiétants (leucorrhées, métrorragies, brûlures urinaires...)

### 2. Examen clinique

#### a. Général

Le poids est toujours mesuré sur la même balance : la prise de poids usuelle est de 500g/mois au 1<sup>er</sup> trimestre, 1kg/mois au 2<sup>nd</sup> trimestre, 2kg/mois au 3<sup>ème</sup> trimestre ; 9 à 12 kg

sur l'ensemble de la grossesse. Une prise de poids supérieure à 10 kg au 6<sup>ème</sup> mois de la grossesse est jugée excessive.

La pression artérielle est habituellement abaissée. Une PA > 130/90mmHg à deux reprises à 6h d'intervalle est pathologique. Elle doit faire rechercher des signes cliniques d'HTA (acouphènes, troubles visuels, céphalées) ainsi que l'existence d'une protéinurie à la bandelette.

Les seins sont examinés dans l'optique d'un allaitement éventuel.

## **b. Obstétrical**

### 1) Palpation de l'abdomen

Elle permet d'apprécier la consistance de l'utérus, de situer le fœtus, d'apprécier sa taille et d'évaluer la quantité de liquide amniotique.

### 2) Hauteur utérine

Elle est mesurée avec un mètre ruban, du bord supérieur de la symphyse pubienne jusqu'au fond utérin. Sa croissance doit être régulière et proportionnelle au terme.

### 3) Auscultation des bruits du cœur fœtal

Elle se fait à l'aide d'un détecteur à effet Doppler à partir de 12 SA. Après 20-22 SA le stéthoscope obstétrical de Pinard peut être utilisé. Le rythme des battements fœtaux se situe entre 110 et 160/min.

### 4) Examen au spéculum

Il débute par une inspection de la vulve et du périnée à la recherche de lésions cutanéomuqueuses (herpès...) ou d'une pathologie veineuse (varices, hémorroïdes...).

L'examen au spéculum est systématique en début de grossesse mais ne sera pratiqué ultérieurement qu'en cas d'anomalie.

### 5) Toucher vaginal (TV)

Il est pratiqué en position gynécologique, vessie et rectum vides.

Ses objectifs varient en fonction du terme :

- Rechercher des modifications cervicales au 2<sup>ème</sup> trimestre.
- Explorer le col, le segment inférieur, la présentation fœtale, l'état des membranes au 3<sup>ème</sup> trimestre.

### **3. Examens complémentaires**

#### **a. Obligatoires**

##### 1) Numération formule sanguine (NFS)

La NFS doit être réalisée une fois pendant la grossesse au cours du 6<sup>ème</sup> mois.

##### 2) Protéinurie et glycosurie

La recherche de la protéinurie et de la glycosurie est systématique lors de chacune des sept consultations.

##### 3) Hépatite B

La recherche de l'antigène HBs doit être réalisée une fois pendant la grossesse au cours du 6<sup>ème</sup> mois.

##### 4) Recherche des agglutinines irrégulières (RAI)

La RAI doit être répétée aux 6<sup>ème</sup>, 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> mois de grossesse pour les femmes rhésus négatif ou précédemment transfusées. La recherche des RAI permet de prévenir la maladie hémolytique du nouveau né qui concerne 700 nouveaux nés par an en France. La prophylaxie par immunoglobuline anti-D concerne toutes les femmes Rh(D)-négatif non immunisées contre l'antigène D, au cours ou à la fin d'une grossesse avec fœtus Rh(D)-positif. En cas de situation à risque hémorragique elle peut avoir lieu au 1<sup>er</sup> ou au 2<sup>nd</sup> trimestre de la grossesse. La prophylaxie systématique selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) est d'une injection d'immunoglobulines anti-D (Rophylac®) de 300 µg par voie IM à la 28<sup>ème</sup> SA (± 1 semaine).

##### 5) Rubéole

La sérologie de la rubéole doit être réalisée tous les mois jusqu'à la 20<sup>ème</sup> SA si la femme n'est pas immunisée.

##### 6) Toxoplasmose

Lorsque l'immunité n'est pas acquise, la sérologie est répétée chaque mois jusqu'au terme.

#### **b. Recommandés**

##### 1) Dépistage du diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum (définition de

l'OMS). Le dépistage est effectué en cas de facteurs de risque : âge > 35 ans, surcharge pondérale > 25 kg/m<sup>2</sup>, macrosomie, antécédents familiaux de diabète, antécédents personnels de diabète gestationnel.

En présence d'un seul de ces facteurs de risque, il est recommandé de pratiquer une glycémie à jeun au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.

Si la glycémie initiale est normale, il faut répéter chez ces patientes le dépistage, cette fois par un test de charge entre 24 et 28 SA. Il existe plusieurs stratégies pour réaliser ce test de charge :

**Stratégie en un temps** : il s'agit d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HPGO) par l'ingestion de 75g de glucose et mesure de la glycémie 1 heure après.

Le dépistage est positif en cas de :

- glycémie à jeun  $\geq 0,92$  g/l (5,1 mmol/l) et/ou
- glycémie 1 heure  $\geq 1,80$  g/l (10,0 mmol/l) et/ou
- glycémie 2 heures après la charge  $\geq 1,53$  g/l (8,5 mmol/l)

**Stratégie en deux temps** :

- Test de dépistage de O'Sullivan : On mesure la glycémie 1 heure après l'ingestion d'une dose de charge de 50g de glucose. Si la glycémie > 1.40 g/l 1 heure après l'ingestion, le test est positif ce qui conduit à réaliser le test diagnostique.
- Test diagnostique : il s'agit d'une HPGO par ingestion d'une dose de charge de 100g de glucose. On effectue des prélèvements de la glycémie 1h, 2h et 3h après l'ingestion.

Heures	Seuils diagnostiques
A jeun (H0)	0.95 g/l (5.3 mmol/l)
1 heure post ingestion (H1)	1.80 g/l (10 mmol/l)
2 heures post ingestion (H2)	1.55 g/l (8.6 mmol/l)
3 heures post ingestion (H3)	1.40 g/l (7.8 mmol/l)

Si l'on obtient au moins deux valeurs pathologiques, le test d'HGPO confirme le diabète gestationnel chez les patientes dépistées positives.

## 2) Portage du streptocoque b

La réalisation d'un prélèvement vaginal au début du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse peut être proposée dans le cadre de la recherche d'un portage de streptocoque b (4 à 25 % des femmes enceintes) favorisant la prématurité et l'infection néonatale.

### 3) Bandelette urinaire (BU)

A partir du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse, il est recommandé chez toutes les femmes enceintes de réaliser une bandelette urinaire tous les mois, afin de dépister les nitrites et les leucocytes, qui sera obligatoirement suivie d'un ECBU (examen cyto bactériologique des urines) en cas de positivité. Chez les femmes à haut risque d'infections urinaires gravidiques (antécédent de pyélonéphrite, infections urinaires basses à répétition, diabète) un dépistage mensuel par ECBU est recommandé.

## **4. Echographies**

La seconde échographie doit s'effectuer entre 20 et 22 SA. Son objectif principal est le dépistage de malformations. Elle permet également d'évaluer la croissance fœtale et de contrôler les annexes (placenta et liquide amniotique).

La dernière échographie est réalisée entre 31 et 32 SA. Son objectif principal est d'étudier la croissance fœtale et rechercher ses anomalies (macrosomie, hypotrophie). Elle permet également de dépister les malformations à expression tardive et de contrôler les annexes et leurs anomalies.

## **5. Congé de maternité**

Le congé maternité légal comprend un congé prénatal et un congé postnatal. Sa durée varie selon le nombre d'enfants attendus et selon le nombre d'enfants à la charge de la patiente.

Par exemple, pour une naissance simple, la durée du congé maternité est de 16 semaines dont, en principe, un congé prénatal de 6 semaines avant la date présumée de l'accouchement et un congé postnatal de 10 semaines après l'accouchement. Dans cette situation en effet, la salariée enceinte peut, avec l'avis favorable du médecin ou de la sage-femme qui suit sa grossesse, reporter une partie de son congé prénatal (3 semaines maximum) après son accouchement. Son congé postnatal sera alors augmenté d'autant.

Type de grossesse		Repos prénatal (en semaines)	Repos postnatal (en semaines)	Durée totale (en semaines)
Grossesse simple	0 ou 1 enfant à charge	6	10	16
	2 ou plus enfants à charge ou nés viables	8 <sup>a</sup>	18	26
Grossesse gémellaire		12 <sup>b</sup>	22	34
Grossesse triple ou plus		24	22	46

- a. La période prénatale peut être augmentée sans justification de 2 semaines au maximum, la période postnatale étant alors réduite d'autant.  
b. La période prénatale peut être augmentée sans justification de 4 semaines au maximum, la période postnatale étant alors réduite d'autant.

*Figure 1 : Durée du repos maternité : régime général et régime des salariés agricoles [2]*

En cas d'état pathologique résultant de la grossesse, le médecin peut prescrire une période supplémentaire de congé n'excédant pas 2 semaines, au cours de la période prénatale dès que la déclaration de grossesse est effectuée.

### **C. Cas particulier des consultations des 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> mois de grossesse**

Les consultations des 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> mois seront obligatoirement réalisées par l'équipe obstétricale qui s'occupera de l'accouchement. Elles ont des objectifs spécifiques :

- Evaluer le pronostic de l'accouchement : présentation et volume fœtal, évaluation clinique du bassin et de l'accommodation foetopelvienne.
- Déterminer son mode de début : spontané, déclenchement du travail, césarienne prophylactique.



## II. Modifications physiologiques

La grossesse est un état physiologique durant lequel l'organisme d'une femme subit de nombreuses modifications. Celles-ci peuvent résulter de changements hormonaux, être dues à des contraintes mécaniques ou à de nouveaux besoins métaboliques.

Les modifications physiologiques provoquées par la grossesse peuvent modifier les propriétés pharmacocinétiques des médicaments.

### A. De l'organisme maternel

#### 1. Modification du poids

La prise de poids moyenne totale d'une grossesse normale est de 12.5 Kg.

Elle est principalement due :

- à la croissance du fœtus et du placenta.
- à la masse liquidienne (liquide amniotique, eau extracellulaire).
- au développement des tissus (utérus, seins, sang).
- aux dépôts lipidiques sous forme de graisse de réserve qui se forment au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre.

<b>Fœtus et annexes</b>	Fœtus : 3 150 g Placenta : 450 g Liquide amniotique : 900 g
<b>Mère</b>	Liquide extracellulaire : 1 350 g Seins/utérus : 1 350 g Masse sanguine : 1 800 g Graisses stockées : 3 600 g
<b>Total</b>	<b>12 600 g</b>

Figure 2 : Répartition d'une prise de poids de 12.6 Kg en cours de grossesse [63]

#### 2. Modifications cardiovasculaires et hémodynamiques

##### a. Cardiovasculaires

Le débit cardiaque augmente de 30 à 40 % dès le premier trimestre. Il est maximum à la 24<sup>ème</sup> semaine et diminue à terme.

On observe une baisse de la pression artérielle diastolique de 15 à 20 mmHg surtout lors des deux premiers trimestres.

Le retour veineux peut être entravé par la compression de la veine cave inférieure occasionnant des œdèmes des membres inférieurs et des varices.

## **b. Volume sanguin**

Le volume sanguin total s'accroît progressivement tout au long de la grossesse. Cette augmentation est maximale entre la 30<sup>ème</sup> et la 34<sup>ème</sup> semaine ; elle permet l'irrigation du placenta et de l'utérus, répond aux besoins du fœtus et permettra de supporter la perte sanguine lors de l'accouchement. Le volume plasmatique augmente proportionnellement plus que le volume cellulaire. Cette différence explique la baisse progressive de l'hémoglobine et du nombre d'hématies par microlitre.

Ce phénomène est appelé hémodilution physiologique et explique l'anémie physiologique présente lors de la grossesse. Elle ne doit cependant pas empêcher la détection d'une possible carence martiale.

## **c. Composition du sang**

On observe :

- une hyperleucocytose avec polynucléose.
- une baisse de la concentration sérique en protéines, dont l'albumine, au cours des premiers mois, puis les taux vont se stabiliser.
- une augmentation de la concentration sérique en lipides, principalement une hypertriglycéridémie et une hypercholestérolémie.

Le bilan lipidique au cours de la grossesse est donc inutile.

## **d. Hémostase**

Des changements importants s'opèrent au niveau du système de la coagulation et de la fibrinolyse. Il en résulte :

- une hypercoagulabilité avec une synthèse accrue de facteurs de la coagulation (fibrinogène, facteur VII/VIII) expliquant la fréquence des thromboses.
- une diminution de la fibrinolyse surtout au 3<sup>ème</sup> trimestre.

## **3. Modifications respiratoires**

Dès le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse apparaît une hyperventilation (augmentation de 50 à 60%) liée à l'action de la progestérone sur les centres respiratoires. Il en résulte une hypocapnie physiologique (la PaCo<sub>2</sub> baisse de 40 à 32 mmHg dès le début de la grossesse). Cette hypocapnie est responsable d'une dyspnée. Par ailleurs, il existe une augmentation de la consommation en oxygène (20 %) nécessaire aux besoins materno-fœtaux.

Les œstrogènes provoquent un œdème et une congestion nasale pouvant s'accompagner d'épistaxis.

## **4. Modifications rénales et œdèmes**

### **a. Rénales**

On observe une augmentation du flux sanguin rénal de 25 à 30 % et une augmentation de la filtration glomérulaire. Cela va entraîner une diminution des valeurs de la créatininémie et de l'uricémie.

La réabsorption tubulaire du glucose est diminuée ce qui va entraîner une glycosurie. On observe également une rétention hydro-sodée due à l'effet des œstrogènes et à l'augmentation de l'activité du système rénine-angiotensine.

De plus, la vessie étant comprimée par l'utérus gravide, les mictions sont non seulement plus fréquentes mais impérieuses, ce qui peut entraîner une incontinence.

Il peut exister un phénomène de stase responsable d'infections urinaires.

### **b. Œdèmes**

Les œdèmes font souvent partie de la néphropathie gravidique. Cependant il existe des œdèmes isolés chez 35 % des femmes enceintes. Dans ce groupe les stocks lipidiques sont moindres, le taux de prématurité est bas, il faut donc seulement surveiller que les œdèmes restent isolés.

## **5. Modifications du système digestif**

Au cours de la grossesse on remarque un ralentissement du système digestif dans sa globalité.

### **a. Tube digestif**

La progestérone exerce un effet relaxant sur la musculature lisse et diminue l'acidité gastrique. Tous ces phénomènes favorisent le reflux gastro-œsophagien, le pyrosis, les nausées/vomissements, la constipation et les hémorroïdes.

### **b. Foie et vésicule biliaire**

Il existe un phénomène de stase biliaire. Le cholestérol biliaire augmente. Cela prédispose à la lithiase.

Certains tests hépatiques sont modifiés, il est donc inutile de les doser :

- Phosphatases alcalines : augmentation au 3<sup>ème</sup> trimestre
- Bilirubinémie : diminution dès le 1<sup>er</sup> trimestre
- Gamma GT : diminution en fin de grossesse
- Albuminémie : diminution dès le 1<sup>er</sup> trimestre

## **6. Modifications du métabolisme du glucose**

Le glucose est la principale source d'énergie pour le fœtus. L'objectif est donc de réduire la captation de glucose par les tissus maternels et de favoriser la nutrition du fœtus. Au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, il existe une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Ce phénomène favorise la lipogenèse et le stockage des graisses au niveau maternel.

Au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse on observe une augmentation de la résistance à l'insuline. Ce mécanisme diminue la captation périphérique de glucose par la mère et par conséquent favorise la disponibilité du glucose pour le fœtus. L'insulino-résistance entraîne une hyperinsulinémie et peut être responsable de diabète gestationnel.

## **7. Modifications locomotrices**

On observe un relâchement ligamentaire entraînant une lombalgie et un relâchement douloureux des symphyses (syndrome de Lacomme).

## **8. Modification de la peau**

La MSH (Melanocyte Stimulating Hormon) est responsable d'une hyperpigmentation cutanée au niveau de la face : c'est le chloasma ou « masque de grossesse »

Du fait de la distension exagérée de la peau des vergetures peuvent apparaître.

L'activité des glandes sébacées et la transpiration sont amplifiées.

## **9. Modifications des seins**

Les seins se développent et augmentent de volume sous l'action des œstrogènes et de la progestérone. Les aréoles deviennent plus foncées.

## **B. De la pharmacocinétique**

La pharmacocinétique, parfois désignée sous le nom de phase ADME, a pour but d'étudier le devenir d'une substance active contenue dans un médicament dans l'organisme.

Elle comprend quatre phases, se déroulant successivement :

- absorption
- distribution
- métabolisation
- excrétion du principe actif et de ses métabolites

### **1. Maternelle**

Tout médicament administré chez la mère peut avoir des répercussions immédiates ou lointaines sur le fœtus. La quantité de médicament qui atteint le fœtus est liée à la

concentration plasmatique maternelle, donc à la pharmacocinétique chez la mère et au mode d'administration.

## **a. Absorption**

### 1) Voie orale

La quantité de médicament absorbée, par voie orale est dépendante des nausées et vomissements, fréquents lors du premier trimestre de grossesse. L'absorption des médicaments est influencée par le pH, le temps de vidange gastrique et la motilité intestinale.

Le ralentissement du système digestif augmente le temps de vidange gastrique de 30 à 50% ce qui ralentit la résorption mais augmente la concentration maximale de principe actif (Cmax) en raison de la prolongation de la présence du médicament sur son site de résorption.

L'activité sécrétoire d'acide gastrique diminue d'environ 40 % pendant les deux premiers trimestres de la grossesse. Elle a pour conséquence une augmentation du pH et une modification du degré d'ionisation de certains médicaments.

De plus, on observe une augmentation du débit cardiaque de 50 % environ ce qui entraîne une augmentation du flux sanguin gastro-intestinal : ce facteur permet d'accélérer la résorption intestinale des médicaments très liposolubles, à diffusion rapide.

### 2) Voie pulmonaire

Les agents inhalés traversent plus facilement la barrière alvéolaire du fait de l'augmentation du débit cardiaque et de l'hyperventilation.

### 3) Voie intramusculaire

La vasodilatation, l'augmentation du débit cardiaque et la diminution de la résistance vasculaire périphérique se produisant pendant la grossesse ont pour effet d'augmenter l'irrigation des tissus. Cependant à la fin de la grossesse, la diminution du retour veineux périphérique peut diminuer l'irrigation des membres inférieurs et donc ralentir l'absorption des médicaments administrés au niveau du muscle fessier, en particulier les substances huileuses.

## **b. Distribution**

La fraction libre des médicaments est augmentée du fait de l'augmentation du volume plasmatique, du phénomène d'hémodilution et de l'hypoalbuminémie. Une plus grande quantité de principe actif sera donc distribuée. L'augmentation de volume des compartiments aqueux intra et extra cellulaires est responsable d'une augmentation du volume de distribution.

### **c. Métabolisation**

Le métabolisme des médicaments est peu modifié au cours de la grossesse et il semble que ces modifications n'aient pas d'impact du point de vue clinique.

### **d. Elimination**

L'excrétion rénale s'accroît pendant la grossesse du fait de l'augmentation du flux plasmatique et de la filtration glomérulaire. L'élimination des médicaments passe aussi par la respiration. La fonction pulmonaire étant augmentée de 50 % au cours de la grossesse, elle devient ainsi une voie d'élimination importante.

## **2. Placentaire**

Pour assurer les échanges entre la mère et le fœtus, une annexe embryonnaire se met en place : le placenta. Son rôle est d'apporter à l'embryon et au fœtus les nutriments, l'oxygène qui lui sont nécessaires et d'évacuer les déchets (dioxyde de carbone, urée).

Le terme de « barrière » fœto-placentaire est consacré par l'usage mais son rôle est, en pratique, relativement peu important sur le plan de la limitation du passage mère-enfant.

Les échanges fœtaux-placentaires se font selon des mécanismes classiques de transport membranaire :

#### 1) Transport passif (sans besoin énergétique)

**Diffusion simple** : les molécules suivent un gradient de concentration, en passant de la zone la plus concentrée vers la zone la moins concentrée, jusqu'à obtention d'un état d'équilibre. Ce transport concerne la majorité des médicaments.

**Diffusion facilitée** : ce transport permet aux molécules peu liposolubles ou volumineuses de traverser la membrane grâce à une protéine porteuse (canal sélectif), dans le sens du gradient de concentration. Ce mécanisme concerne principalement les sucres et les vitamines (vitamine C et K2).

#### 2) Transport actif (transport à travers la membrane cellulaire contre un gradient de concentration avec apport d'énergie)

Ce passage concerne principalement les ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ , phosphates) ainsi que les nutriments et les acides aminés. Les médicaments concernés sont en nombre restreints, en effet ils doivent avoir une structure tridimensionnelle proche de celle des molécules

endogènes avec lesquelles ils rentrent en compétition vis-à-vis du transporteur. C'est le cas de l' $\alpha$  methyl-dopa qui entre en compétition avec la L-Dopa.

### 3) Transport par endocytose ou exocytose

Ce mécanisme consiste en une liaison des molécules à des sites spécifiques de la membrane, suivie par un processus d'internalisation par invagination de la membrane et formation de vésicules.

Ce mécanisme intéresse peu les médicaments mais concernerait plus les virus.

C'est ainsi que les substances toxiques peuvent traverser la barrière et causer des dommages chez le fœtus. Le rôle protecteur du placenta est inégal, en effet seules des grosses molécules comme l'héparine ou l'insuline ne franchissent pas cette « barrière », ce qui en fait des traitements de choix pendant la grossesse.

Il faut tenir compte des facteurs influençant le passage des molécules à travers le placenta : une molécule diffuse d'autant mieux à travers le placenta qu'elle est lipophile, non ionisée, de faible poids moléculaire et faiblement liée aux protéines de transport.

La « barrière » fœto-placentaire joue néanmoins un rôle de ralentisseur dans le transfert du médicament vers le fœtus et lors du retour vers la mère : il faut environ une heure pour que, chez le fœtus, le taux d'un médicament atteigne 10 % du taux maternel.

Le placenta est également un site capable d'activité métabolique enzymatique, mais comparé au foie, ses capacités sont limitées. Cependant, si la mère a été exposée à des inducteurs enzymatiques tels que le tabac ou le phénobarbital, le placenta est capable de produire des métabolites potentiellement toxiques.

## **3. Fœtale**

### **a. Absorption**

L'absorption de substances se fait par l'ingestion du liquide amniotique mais aussi par passage transcutané pour certaines molécules. Elle est proportionnelle à la concentration du produit arrivant au contact du fœtus.

### **b. Distribution**

Après passage placentaire, la distribution fœtale des médicaments est influencée par la particularité de la circulation fœtale qui est très différente de celle de l'adulte. (voir schéma)

La circulation a lieu depuis la veine ombilicale vers le système porte. Le foie est partiellement court-circuité grâce au canal veineux d'Arantius, qui permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique. Le sang entrant dans la veine cave inférieure est distribué directement au cerveau par le trou de Botal (foramen ovale). Cela a pour conséquence le passage de plus de la moitié des médicaments provenant de la mère directement vers les parties supérieures (cerveau et cœur) en évitant le foie fœtal.

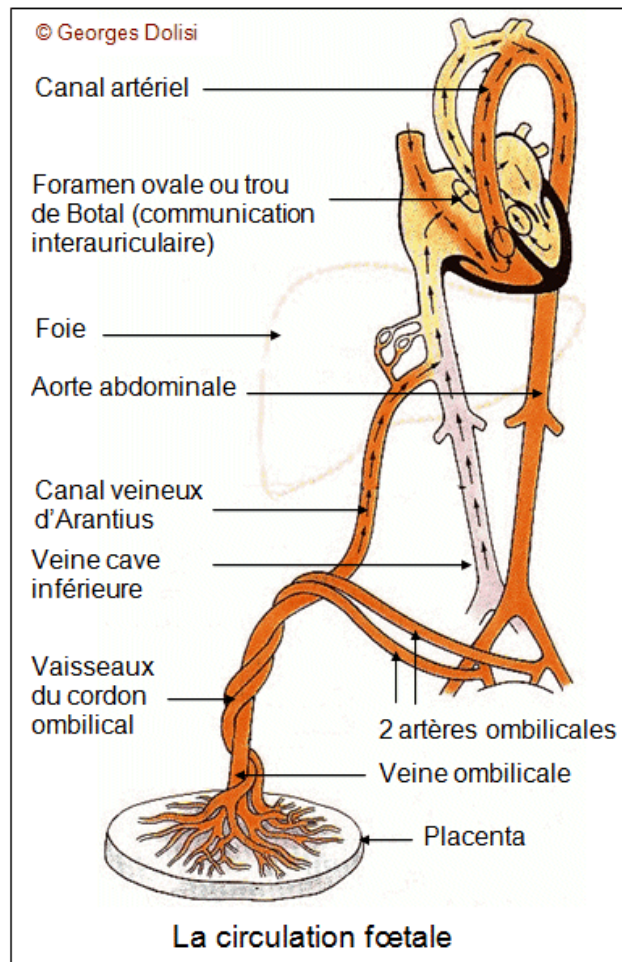


Figure 3 : La circulation fœtale (georges.doloisi.free.fr)

Les variations de la fixation protéique des molécules ainsi que celle du pH fœtal jouent un rôle important dans la modification de la distribution des médicaments.

En effet, la concentration en protéines plasmatiques augmente avec la croissance fœtale. Mais ce mécanisme est contrebalancé par une affinité réduite des médicaments aux protéines fœtales. De plus, la différence de pH entre la mère et le fœtus peut modifier sensiblement le transfert de substances. En cas d'acidose fœtale et d'alcalose maternelle, les médicaments basiques peuvent s'accumuler du côté fœtal. C'est le cas des anesthésiques locaux.



Certains médicaments se concentrent sélectivement dans certains tissus, c'est le cas des tétracyclines (os et dents), de la chloroquine et de la phénothiazine (rétine), des antithyroïdiens (thyroïde), de la phénytoïne et de la progestérone (glandes surrénales).

#### **c. Métabolisation**

La circulation fœtale se fait à une faible pression artérielle (environ 30 mmHg). Elle est caractérisée par une vascularisation céphalique très importante sans barrière hémocéphalique et un shunt du foie (qui est immature) et des poumons qui limitent les capacités métaboliques du fœtus.

#### **d. Elimination**

L'élimination se fait majoritairement grâce à l'organisme maternel, en effet les substances sont transportées vers le placenta puis vers la circulation maternelle. L'élimination se fait peu par le rein qui est immature.

### **4. Amniotique**

La présence du liquide amniotique complique la pharmacocinétique de la grossesse parce que sa quantité est variable et peut constituer une réserve dans laquelle les médicaments et leurs métabolites peuvent s'accumuler, prolongeant l'effet fœtal après l'arrêt du traitement.

## - Partie 2 - Les risques

### I. Périodes à risques

La prise de médicaments au cours de la grossesse expose le fœtus à plusieurs niveaux de risque en fonction de son stade d'évolution. On peut distinguer trois périodes de la vie intra-utérine : pré-embryonnaire, embryonnaire et fœtale. A ces périodes, peut être rajoutée une période néonatale, pendant laquelle peuvent se manifester les effets spécifiques de l'exposition intra utérine à un agent exogène.

#### A. Période pré-embryonnaire

Cette phase correspond aux 12 premiers jours après la conception.

L'œuf subit des divisions cellulaires successives aboutissant, à la fin de la première semaine de développement, à la formation d'un blastocyste. Au 7<sup>ème</sup> jour l'implantation de l'œuf dans la cavité utérine débute.

A ce stade la nutrition du blastocyste est assurée par les sécrétions utérines, un agent exogène présent dans cet environnement peut donc l'atteindre et provoquer des lésions.

C'est au cours de cette phase qu'a été démontrée la loi du « tout ou rien » : soit le blastocyste meurt et la grossesse s'arrête, soit les cellules non atteintes réparent la lésion et la grossesse se poursuit sans séquelles.

#### B. Période embryonnaire

L'organogénèse débute juste après l'implantation et se déroule du 13<sup>ème</sup> au 56<sup>ème</sup> jour de grossesse. La complexité et la précision des mécanismes mis en jeu expliquent la grande sensibilité de l'embryon durant cette période. Chaque organe passe par une période critique de vulnérabilité maximale définie suivant le calendrier de développement.

Le type de malformation rencontrée dépend de l'organe le plus vulnérable au moment de l'exposition. Une substance déterminera un type précis de malformation en fonction du stade embryonnaire et de son affinité particulière pour tel ou tel organe. De ce fait la période embryonnaire est celle où le risque tératogène est maximal.

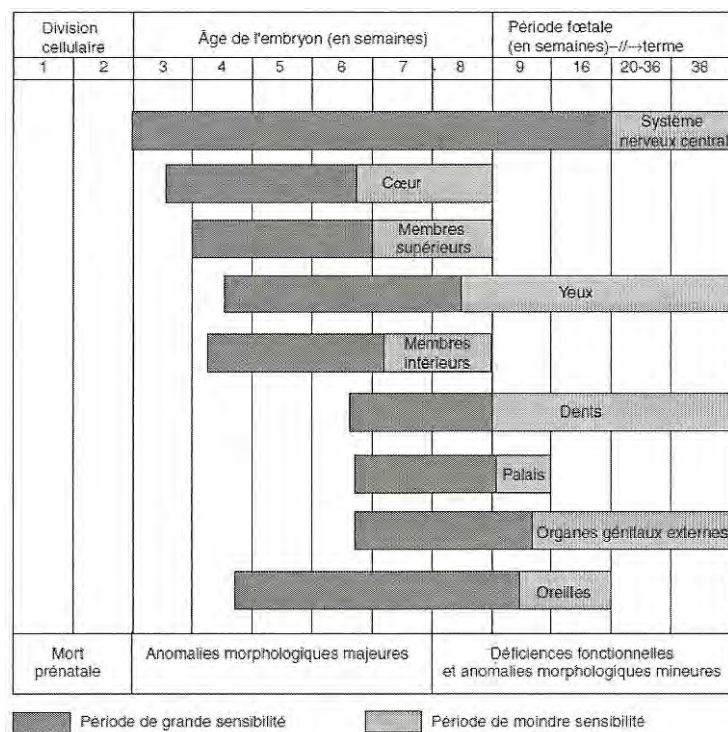


Figure 4 : Sensibilité des organes aux agents tératogènes [2]

Différents types de malformations peuvent être rencontrées lors de la période embryonnaire :

- L'agénésie (absence totale ou partielle d'une partie du corps) : anencéphalie, phocomélie.
- L'arrêt du développement : hypoplasie de l'organe (microcéphalie, microphthalmie), absence de fusion de deux structures (syndactylie), défaut de migration d'un organe (testicule, oreille), persistance d'une structure provisoire (anus imperforé, diverticule de Meckel, atrésie duodénale).
- Adhésion de deux structures voisines, développement excessif (polydactylie, gigantisme), troubles tissulaires (nécrose, dégénération), différenciation anormale (néoplasie congénitale, ectopie).

### C. Période fœtale

La période fœtale débute à la fin du 2<sup>ème</sup> mois de grossesse et se poursuit jusqu'à la naissance. La morphogénèse est quasiment terminée, c'est principalement une phase marquée par la croissance et la maturation histologique et enzymatique des organes en place. Toutefois quelques organes poursuivent leur différenciation (SNC, cervelet, appareil uro-génital) et sont susceptibles d'être affectés par un agent tératogène.

Durant cette période, les atteintes foetopathiques qui peuvent apparaître sont :

- Une atteinte de la croissance.
- Un défaut de maturation de certains organes (SNC, organes génitaux...).
- Une destruction tissulaire (nécrose, infection, amputation).
- Des troubles fonctionnels plus tardifs (développement psychomoteur).
- Des effets carcinogènes à distance (diéthylstilbestrol).

## **D. Période néonatale**

Le nouveau-né doit désormais assurer lui-même les fonctions d'épuration de son organisme. Or ses capacités métaboliques et excrétrices sont encore faibles et la demi-vie de la plupart des molécules est deux à quatre fois plus longue chez lui que chez l'adulte, ce d'autant plus que l'enfant est prématuré ; le risque d'accumulation de certains métabolites toxiques est donc réel. Les médicaments pris juste avant l'accouchement peuvent entraîner, dans quelques cas, des effets chez le nouveau-né. Ils peuvent être présents dès la naissance (syndrome dit d'imprégnation), et d'autant plus importants que la dose maternelle est élevée. Ils peuvent avoir des spécificités d'expression propres au nouveau-né (apnée, troubles de la succion des benzodiazépines par exemple). Les manifestations retardées de quelques jours traduisent un syndrome de sevrage.

La durée du risque néonatal correspond à la période d'exposition. Cette durée comprend non seulement la période de consommation du produit, mais également le temps nécessaire pour l'éliminer. Habituellement, on considère qu'il est nécessaire d'attendre 7 demi-vies du produit concerné pour permettre l'élimination de 99 % de la dose présente dans l'organisme.

Ainsi, la période d'exposition peut être grossièrement calculée en utilisant la formule suivante : Période d'exposition = période de prise + 7 demi-vies.

En fonction de la demi-vie du produit, la période d'exposition peut s'avérer relativement longue.

## **II. Médicamenteux**

La prise de conscience du risque pour la descendance, engendré par la prise d'un xénobiotique pendant la grossesse, date de la fin des années 50 et de la survenue de près de 8000 enfants malformés dans plusieurs pays, suite à la prise de Thalidomide® par les femmes enceintes. Cet épisode dramatique a définitivement sensibilisé la communauté scientifique à la réalité de ce risque, jusqu'alors totalement négligé.

Globalement, 2 à 4 % des enfants naissent avec une malformation (mineure ou majeure), dont l'étiologie est inconnue dans 70 % des cas. Les causes médicamenteuses représenteraient 4 à 5 % des cas.

## **A. Risque pré-conceptionnel**

Pour certaines molécules il existe un risque pré-conceptionnel, nécessitant la prise de contraceptif, que l'exposition soit maternelle ou paternelle.

### **1. Exposition paternelle**

En cas de conception au cours d'un traitement paternel par une molécule mutagène, le risque théorique est celui d'un effet sur le matériel génétique du spermatozoïde fécondant.

Ce risque est présent avec :

- Azathioprine = Imurel®
- Fotémustine = Muphoran®
- Ganciclovir = Cymevan®
- Méthotrexate = Ledertrextate®, Metoject®, Novatrex®, Imeth®
- Mercaptopurine
- Mycophénolate = Cellcept®
- Témazolomide = Temodal®
- Ribavirine = Rebetol®
- Thalidomide®

#### Chez les hommes en âge de procréer

Une contraception efficace doit être mise en place tout au long du traitement et au moins 3 mois après l'arrêt du traitement.

#### En prévision d'une grossesse

On préférera envisager, si possible et avec l'accord du prescripteur, l'interruption du traitement avant la conception pour que le spermatozoïde fécondant ne soit pas exposé. Bien qu'aucune donnée fiable ne permette actuellement de se prononcer sur le délai à respecter entre la fin du traitement et la conception, en théorie il est préférable, compte tenu des données de cinétique de la molécule d'attendre au moins un cycle de spermatogenèse (3 mois).

#### Grossesse conçue sous traitement paternel

On proposera une échographie de bonne qualité.

L'opportunité d'une amniocentèse peut s'envisager en raison des effets clastogènes (aberrations chromosomiques) des molécules. Il est souhaitable si possible de proposer un recueil de sperme avant la mise en route du traitement chez un homme jeune et/ou qui a le projet de concevoir.

On pourra proposer au couple, par précaution, d'utiliser des préservatifs si le traitement paternel est poursuivi (ou repris) en cours de grossesse.

## **2. Exposition maternelle**

Il existe certaines molécules pour lesquelles il est nécessaire d'utiliser une contraception efficace 4 semaines avant la mise en place du traitement :

- Thalidomide®
- Isotrétinoïne, Acitrétine, Alitrétinoïne
- Diethylbestrol = Distilbène®
- Ribavirine = Rebetol®

### ***Cas particulier du Thalidomide***

Le thalidomide est un tératogène puissant, provoquant des anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître après exposition pendant la grossesse. Le thalidomide ne doit en aucun cas être utilisé chez la femme enceinte ou susceptible de l'être, sauf si toutes les conditions du *Programme de prévention des grossesses* sont remplies. Ces conditions doivent être remplies par tous les patients, et concernent à la fois les hommes et les femmes.

### Critères permettant de définir qu'une femme est dans l'impossibilité de procréer

Toute patiente ou partenaire de patient est considérée comme susceptible de procréer, sauf si elle présente au moins l'un des critères suivants :

- âge > 50 ans et aménorrhée depuis au moins 1 an \*
- ménopause précoce confirmée par un gynécologue spécialisé
- salpingo-ovariectomie bilatérale ou hystérectomie
- génotype XY, syndrome de Turner, agénésie utérine.

\* L'aménorrhée faisant suite au traitement d'un cancer ne suffit pas à exclure un risque de grossesse.

### Information des patients

Chez la femme susceptible de procréer, l'utilisation du thalidomide est contre-indiquée à moins que toutes les conditions suivantes ne soient remplies :

- la patiente comprend les risques tératogènes pour l'enfant à naître en cas d'exposition au cours de la grossesse.
- elle comprend la nécessité d'une contraception efficace, sans interruption, commencée 4 semaines avant le traitement, poursuivie pendant toute sa durée et jusque 4 semaines après la fin de celui-ci.
- même en cas d'aménorrhée, toute femme susceptible de procréer doit suivre toutes les mesures de contraception efficaces.
- elle doit être en mesure de respecter des mesures de contraception efficaces.
- elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une grossesse et la nécessité de consulter rapidement un médecin s'il existe un risque de grossesse.
- elle comprend la nécessité de devoir débiter le traitement dès que le thalidomide lui a été délivré après un test de grossesse négatif.
- elle comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse toutes les 4 semaines durant le traitement.

En raison du passage possible du thalidomide dans le sperme, les hommes traités par le thalidomide doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement si leur partenaire est enceinte ou susceptible de procréer et n'utilise pas de méthode contraceptive, et pendant 1 semaine à l'issue du traitement et/ou en cas d'interruption des prises.

### Contraception

Voici des exemples de méthodes de contraception adaptées :

- pilules oestroprogestatives (Diane® = ethinylestradiol + cyprotérone ne dispose pas de l'AMM contraceptive)
- pilules progestatives inhibant l'ovulation (c'est-à-dire désogestrel) (Lutenyl® = Nomegestrol et Luteran® = Chlormadinone ne disposent pas de l'AMM contraceptive)
- implant contraceptif
- dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel
- acétate de médroxyprogestérone retard = Depo-proreva®
- stérilisation tubaire
- rapports sexuels exclusivement avec un partenaire vasectomisé ; la vasectomie doit avoir été confirmée par deux spermogrammes négatifs

### Test de grossesse

Le type de test utilisé doit être d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml et pratiqué chez les femmes susceptibles de procréer, sous la responsabilité d'un médecin, comme indiqué ci-dessous. Cette exigence inclut les femmes susceptibles de procréer qui pratiquent l'abstinence absolue en permanence.

#### *Avant de commencer le traitement :*

Un test de grossesse doit être effectué sous contrôle médical lors de la consultation ou dans les 3 jours précédant la consultation lorsque le thalidomide est prescrit si la patiente utilise une contraception efficace depuis au moins 4 semaines. Le test doit confirmer que la patiente n'est pas enceinte au moment où elle débute le traitement par le thalidomide.

#### *Suivi et arrêt du traitement :*

Un nouveau test de grossesse sous contrôle médical doit être effectué toutes les 4 semaines et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement. Ces tests de grossesse doivent être effectués le jour de la consultation dédiée à la prescription ou dans les 3 jours précédents.

Conditions de délivrance du Thalidomide® chez les femmes en âge de procréer :

- Durée maximale de prescription : **4 semaines**
- Délai de présentation de l'ordonnance après la prescription : **7 jours**
- Test de grossesse effectué dans les **3 jours** précédant la prescription
- Début de la contraception efficace depuis au moins **4 semaines**
- Utilisation d'une méthode de contraception adaptée (Diane®, Luteryl® et Luteran® ne disposent pas de l'AMM contraceptive).

#### *Cas particulier de l'isotrétinoïne*

Les dérivés de la Vitamine A sont tératogènes et responsables de malformations fœtales. L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer, sauf lorsque sont réunies toutes les conditions suivantes, énoncées dans le *Programme de Prévention des Grossesses* :

- La patiente présente une acné sévère (telle que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'induire des cicatrices définitives) résistante à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.
- Elle comprend le risque tératogène.
- Elle comprend la nécessité d'un suivi rigoureux chaque mois.



- Elle comprend et accepte la nécessité d'une contraception efficace, ininterrompue, débutant 1 mois avant le début du traitement, se poursuivant pendant toute la durée du traitement et se prolongeant 1 mois après la fin du traitement. Au moins une et préférentiellement deux méthodes complémentaires de contraception incluant une méthode mécanique, sont nécessaires. Même en cas d'aménorrhée, la patiente doit suivre toutes les mesures relatives à une contraception efficace.
- Elle doit être en mesure d'appliquer les mesures de contraception efficaces qui lui sont prescrites.
- Elle est informée et comprend les conséquences potentielles d'une éventuelle grossesse et la nécessité de consulter rapidement s'il existe un risque de grossesse.
- Elle comprend la nécessité et accepte de faire un test de grossesse avant le début du traitement, pendant et 5 semaines après la fin du traitement.
- Elle reconnaît avoir compris les risques et les précautions nécessaires liés à l'utilisation de l'isotrétinoïne.

Ces conditions concernent également les femmes qui déclarent n'avoir aucune activité sexuelle, sauf lorsque le prescripteur estime qu'il existe des raisons convaincantes indiquant l'absence de tout risque de grossesse.

Conditions de délivrance de l'isotrétinoïne chez les femmes en âge de procréer :

Depuis le 15 mars 2010, les prescriptions et les délivrances d'isotrétinoïne sont conditionnées par la présentation du carnet-patient, après vérification des mentions obligatoires :

- Les patientes doivent présenter leur carnet à chaque consultation et lors de chaque délivrance de médicament.
- Le carnet-patient reporte systématiquement la date et les résultats des tests de grossesses, la méthode de contraception
- Durée maximale de prescription : **4 semaines**
- Délai de présentation de l'ordonnance après la prescription : **7 jours**
- Test de grossesse effectué dans les **3 jours** précédant la prescription
- Début de la contraception efficace depuis au moins **4 semaines**
- Utilisation d'une méthode de contraception adaptée (Diane® = ethinylestradiol + cyprotérone, Lutenyl® = Nomegestrol et Luteran® = Chlormadinone ne disposent pas de l'AMM contraceptive.)

### ***Cas particulier du Distilbène®***

Le Distilbène® est un tératogène puissant, provoquant des modifications de la fertilité chez les filles exposées *in utero* et des effets carcinogènes à distance. En raison de son indication restreinte actuellement au cancer de la prostate, son utilisation est contre indiquée chez les femmes.

### ***Cas particulier de la Ribavirine = Rebetol®***

La Ribavirine a montré un effet tératogène chez toutes les espèces animales étudiées. Elle est contre indiquée pendant la grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse tous les mois pendant le traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter une grossesse chez les patientes. Le traitement par Ribavirine ne doit pas être instauré tant qu'un résultat négatif à un test de grossesse n'a pas été obtenu juste avant le début du traitement.

Aucune méthode contraceptive n'étant totalement fiable, il est impératif que les femmes en âge de procréer et leurs partenaires utilisent chacun une méthode de contraception efficace pendant le traitement et dans les 4 mois qui suivent la fin du traitement.

Les patients de sexe masculin et leurs partenaires féminines en âge de procréer doivent être informés de l'obligation d'utiliser chacun une méthode de contraception efficace pendant le traitement et dans les 7 mois qui suivent son arrêt.

## **B. Risque tératogène**

Le risque tératogène se traduit par la survenue d'une malformation en rapport avec l'exposition à un agent médicamenteux pendant la grossesse, il s'applique principalement pendant la période de l'organogénèse.

On peut distinguer 2 groupes :

- Les médicaments dont la tératogénicité est élevée et certaine. Leur utilisation est formellement contre-indiquée chez la femme en âge de procréer en l'absence de contraception fiable et, *a fortiori*, chez la femme enceinte. Mais à l'heure actuelle, très peu de médicaments nécessitent une interruption de grossesse. En effet même les substances les plus malformatives (isotrétinoïne) n'entraînent une malformation que chez 25 à 30 % des fœtus exposés.

- Les médicaments à risque tératogène certain mais faible et pour lesquels il existe un diagnostic anténatal. Le problème posé est celui de l'appréciation du bénéfice maternel attendu (et des difficultés du relais thérapeutique), par rapport au risque foetal.

## 1. Médicaments à risque tératogène certain et élevé

Médicament	Malformations fréquentes	Conduite à tenir
<p><b>Dérivés du rétinol</b></p> <p><b>Isotrétinoïne = Roaccutane®</b>            Contracne® Procuta® Curacne®</p> <p><b>Acitrétine = Soriatane®</b>            Indications : formes graves et rares de dermatoses résistant aux traitements classiques</p> <p><b>Alitrétinoïne = Toctino®</b>            Indication : eczéma chronique sévère des mains</p>	<p>Isotrétinoïne : chez l'animal et en clinique, malformations prédominantes : système nerveux central, oreille externe et cœur.</p> <p>Acitrétine : beaucoup moins de données chez l'animal et en clinique : quelques malformations prédominantes au niveau du squelette</p>	<p>Contre-indication absolue pendant la grossesse.</p> <p>Exposition en début de grossesse : discussion d'une interruption de grossesse.</p> <p>Femme en âge de procréer : contraception obligatoire 4 semaines avant, pendant et 4 semaines après arrêt du traitement. Excepté pour l'acitrétine : contraception 2 ans suivant l'arrêt du traitement, en raison de l'accumulation tissulaire.</p>
<p><b>Thalidomide®</b>            Commercialisé en 1955 comme sédatif et anti-vomitif. Retiré en 1962 en raison de phocomélies. Utilisé actuellement dans les myélomes multiples non traités par chimiothérapie.</p> <p><b>Lénalidomide = Revlimid®</b></p>	<p>Thalidomide : fréquence élevée (environ 30 %) d'anomalies congénitales graves, potentiellement létales, telles que : ectromélie (amélie, phocomélie, hémimélie) des membres supérieurs et/ou inférieurs, microtie avec anomalie de l'orifice externe du conduit auditif (totale ou partielle), lésions de l'oreille moyenne et interne (moins fréquentes), lésions oculaires (anophtalmie, microphthalmie), cardiopathie congénitale, anomalies rénales.</p> <p>Lénalidomide : Effet tératogène attendu, car médicament structurellement proche du thalidomide</p>	<p>Test de grossesse obligatoire toutes les 4 semaines et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement, réalisés au maximum 3 jours avant la délivrance du médicament.</p>

Médicament	Malformations fréquentes	Conduite à tenir
<p><b><u>Anticancéreux et Radiothérapie</u></b></p>		<p>Chez l'homme, on préférera attendre au moins un cycle de spermatogenèse complet (au moins trois mois) avant une fécondation.</p> <p>Chez la femme, le rapport bénéfice/risque doit être étudié au cas par cas.</p> <p>Après l'arrêt du traitement on attendra le cycle menstruel suivant pour que le follicule dominant n'ait pas été exposé. Si l'on veut, par prudence, éliminer les follicules exposés en phase de croissance, il faudra alors attendre au moins trois mois.</p>
<p><b>Distilbene® = Diéthylstilbestrol</b></p> <p>Utilisé en France de 1950 à 1977 dans les menaces de fausses couches spontanées.</p> <p>Actuellement encore utilisé dans certains cancers de la prostate.</p>	<p>Effet cancérigène : adénocarcinome à cellules claires du vagin et du col</p> <p>Malformations du col et du corps de l'utérus</p> <p>Modification de la fertilité chez les femmes exposées <i>in utero</i> (augmentation des fausses couches).</p> <p>Chez les garçons : kystes épидидymaires, cryptorchidie.</p>	<p>Contre indiqué chez la femme.</p>

### Anticancéreux et fertilité féminine

Tous les anticancéreux exposent au risque de ménopause précoce, en particulier le cyclophosphamide.

Il est donc essentiel de proposer une préservation de la fertilité féminine, sans pour autant retarder l'initiation du traitement.

Trois techniques peuvent être proposées au cas par cas :

- Cryo-préservation embryonnaire :

C'est la technique la plus utilisée. Elle nécessite l'utilisation d'une stimulation ovarienne par la FSH (hormone folliculostimulante) pendant environ 2 semaines à partir de l'apparition des règles. On surveille l'apparition des ovocytes par échographie et on prélève ces ovocytes par aspiration à l'aiguille sous sédation légère. Les ovocytes sont fécondés *in vitro* puis la cryoconservation est effectuée.

Cette technique engendre systématiquement un retard dans l'initiation du traitement d'environ deux à six semaines. Elle nécessite la présence d'un partenaire (ou d'un donneur de sperme).

- Cryo-préservation des ovocytes :

Les ovocytes sont récoltés comme décrits plus haut et sont cryo-préservés. La technique de vitrification (qui permet de congeler de manière ultrarapide et sans cristaux de glace) permet un taux de récupération proche de celui obtenu avec des ovocytes frais. Elle a été autorisée en France en février 2011.

- Congélation du tissu ovarien :

Cette technique permet (en théorie) une conservation de la fertilité même chez la jeune fille pré-pubère. Le tissu ovarien périphérique est prélevé par coelioscopie. Il est ensuite congelé de façon lente. Une formation de cristaux est souvent observée au moment de la décongélation. Des recherches ont lieu actuellement pour étudier la possibilité de vitrifier aussi le tissu ovarien prélevé. Ce tissu est ensuite réimplanté dans la patiente, pour permettre une fécondation *in vitro*.

Cette technique de prélèvement ne retarde pas les traitements. Cependant, le taux de grossesse après conservation du tissu ovarien est encore incertain.

## 2. Médicaments à risque tératogène certain mais faible

Médicament	Malformations fréquentes	Conduite à tenir
<b>Lithium = Theralithe®</b> Neurolithium® utilisé en psychiatrie dans les troubles bipolaires	Malformation cardiaque ≤ 5 % maladie d'Ebstein (hypoplasie du cœur droit et anomalie de la valve tricuspide).	Si possible arrêt jusqu'au 56 <sup>ème</sup> jour. Échographie cardiaque à partir de la 20 SA.
<b>Valproate de sodium = Acide valproïque = Dépakine®</b> <b>Dépakote® Depamide®</b> utilisé comme antiépileptique, thymorégulateur	Anomalie de fermeture du tube neural (spina bifida). Cardiopathies. Dysmorphie faciale, fente labiale	La supplémentation périconceptionnelle en acide folique est inefficace, quelle que soit sa posologie (0,4 ou 5 mg/j), chez les femmes traitées par antiépileptiques, y compris ceux qui sont responsables d'anomalies de fermeture du tube neural. Échographie axée sur le tube neural et la face. Dosage chez la mère de l'alpha-fœtoprotéine.
<b>Carbamazépine = Tegretol®</b> (risque moins établi pour l'oxcarbazépine)		
<b>Phénytoïne = Dihydan®</b> <b>Phénobarbital = Gardenal®</b>	Fentes faciales, hypospadias, anomalies des extrémités	Echographie morphologique des organes cibles
<b>Misoprostol = Cytotec®</b> Anti-ulcéreux ayant une forte activité de contraction du muscle utérin	Anomalie des noyaux des paires crâniennes, anomalie des membres, hydrocéphalie	Surveillance échographique fœtale ciblée sur les membres, la mobilité fœtale et le système nerveux central
<b>Anti vitamine K = AVK</b> <b>Warfarine = Coumadine®</b> <b>Acénocoumarol = Sintrom®</b> <b>Fluindione = Préviscan®</b>	<i>Warfarin fetal syndrom</i> : effondrement de l'ensellure nasale, nez court, ponctuation des épiphyses.	Utiliser en priorité l'héparine Échographie du massif facial, du squelette, du cerveau.
<b>Mycophénolate mofétil = Cellcept®</b> immunosuppresseur	Anomie des oreilles, fentes faciales, cardiopathies	En cas d'exposition au mycophénolate pendant le 1 <sup>er</sup> trimestre, un dépistage prénatal ciblé sur les malformations décrites est souhaitable.
<b>Danazol = Danatrol®</b> propriétés androgéniques	En cas d'exposition pendant la période de mise en place de l'appareil génital (de 8 à 17 SA) virilisation du fœtus fille	Contre indiqué à partir de 8 SA Diagnostic anténatal du sexe si exposition pendant la période à risque.

Médicament	Malformations fréquentes	Conduite à tenir
<b>Carbimazole = Neomercazole®</b> Antithyroïdien	Syndrome polymalformatif : aplasies circonscrites du cuir chevelu, atrésies des choanes , atrésies de l'œsophage avec fistule oesotrachéale, dysmorphies faciales Des anomalies de la fonction thyroïdienne et/ou des goitres ont été observés chez des nouveau-nés de mères traitées par carbimazole jusqu'à l'accouchement.	Eviter durant le 1 <sup>er</sup> trimestre. Prévoir une surveillance échographique de la thyroïde fœtale, même si le traitement a été institué au-delà du 1 <sup>er</sup> trimestre.

### C. Risque fœtal/néonatal

Le risque toxique fœtal correspond à la survenue de pathologies fœtales ou néonatales par l'action d'un médicament sur la maturation des organes et la différenciation histologique. Ce type d'effet est plus tardif et se rencontre pendant la période de maturation et de croissance fœtale.

Médicament	Malformations fréquentes	Conduite à tenir
<b><u>Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens = AINS</u></b>	Toxicité de classe qui concerne tous les AINS car ils sont tous inhibiteurs de synthèse des prostaglandines, y compris l'aspirine à posologie anti-inflammatoire. Fermeture du canal artériel : mort <i>in utero</i> , insuffisance cardiaque droite Oligoamnios, oligoanurie, voire insuffisance rénale définitive. Risque hémorragique par modification de l'agrégation plaquettaire (aspirine).	Contre indication absolue dès 24 SA (6 <sup>ème</sup> mois) même en prise brève (y compris par voie cutanée). Prévenir l'automédication. En cas de prescription pour une situation obstétricale particulière sans alternative : surveillance fœtale spécialisée (écho doppler).
<b><u>Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion = IEC</u></b> <i>captopril, enalapril</i>	Toxicité de classe : oligoamnios, oligoanurie, voire insuffisance rénale définitive. Quelques cas d'anomalie	Contre indication aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestre de la grossesse En cas de grossesse chez une femme traitée : relais le plus tôt

<b>Médicament</b>	<b>Malformations fréquentes</b>	<b>Conduite à tenir</b>
<p><b><u>Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 = SARTANS</u></b></p> <p><b><u>Inhibiteurs directs de la rénine</u></b> : <i>Aliskiren</i> = Rasilez®</p>	d'ossification des os du crâne	possible par un autre antihypertenseur (la diurèse fœtale commence vers la 10 <sup>ème</sup> -12 <sup>ème</sup> semaine de vie embryonnaire)
<p><b><u>Antituberculeux inducteurs enzymatiques</u></b> :</p> <p><i>Rifampicine</i> = Rifadine®</p> <p><b><u>Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques</u></b> :</p> <p><i>Phénobarbital</i> = Gardenal®</p> <p><i>Primidone</i> (métabolisée en Phénobarbital)</p> <p><i>Carbamazépine</i> = Tegretol®</p> <p><i>Phénytoïne</i> = Dihydan®</p>	<p>Syndrome hémorragique précoce durant le travail ou pendant les premières heures de vie (déficit en vitamine K).</p> <p>Anomalie phosphocalcique (déficit en vitamine D).</p> <p>Pour le Phénobarbital : Sédation, difficultés de succion, hypotonie, syndrome de sevrage</p>	<p>Mère : vitamine K1, 10 à 20 mg par jour dans le dernier mois précédant l'accouchement</p> <p>vitamine D2 : 1 000 à 1500 UI par jour pendant le dernier trimestre de la grossesse</p> <p>Nouveau-né : vitamine K1 0,5 à 1 mg IM ou IV.</p> <p>Pour phénobarbital et primidone dosages sur le sang de cordon.</p>
<p><b><u>Anticonvulsivants non inducteurs enzymatiques</u></b></p> <p><i>Acide valproïque</i> = <i>Dépamide</i>®, <i>Dépakine</i>®, <i>Dépakote</i>®</p>	<p>Thrombopénie, diminution de l'agrégation plaquettaire et des facteurs de la coagulation.</p> <p>Hypoglycémie.</p> <p>Diminution des capacités verbales à l'âge scolaire.</p>	<p>Mère : dosage des plaquettes, fibrinogène, TCA avant l'accouchement. Éviter un accouchement traumatique.</p> <p>Nouveau-né : surveillance des plaquettes, fibrinogène, TCA, glycémie.</p>
<p><i>Lithium</i> = Teralithe®</p>	<p>Possibilité d'hydramnios pendant la grossesse.</p> <p>Risque chez le nouveau né de détresse respiratoire, troubles du rythme, hypotonie, goitre, hypothyroïdie.</p>	<p>Dosage du lithium dans le sang de cordon</p> <p>ECG</p> <p>Bilan thyroïdien</p>
<p><b><u>Bétabloquants</u></b></p> <p><i>Acébutolol</i> = Sectral®, <i>Aténolol</i> = Ténormine®, <i>Labetalol</i> = Trandate®, <i>Métoprolol</i> = Lopressor®, <i>Propranolol</i> = Avlocardyl®</p>	<p>Hypoglycémie</p> <p>Bradycardie</p> <p>Insuffisance cardiaque</p> <p>Hypotension</p> <p>Risques possibles également avec les formes collyres.</p>	<p>Nouveau-né : surveillance de la glycémie, pression artérielle et fréquence cardiaque.</p>



<b>Médicament</b>	<b>Malformations fréquentes</b>	<b>Conduite à tenir</b>
<p><b><u>Neuroleptiques</u></b></p> <p><b><u>Correcteurs antiparkinsoniens</u></b></p> <p><i>Trihexyphenidyle = Artane®</i></p> <p><i>Tropatépine = Lepticur®</i></p>	<p>Syndrome extra-pyramidal mais clinique différente de celle de l'adulte : dystonie, rarement opisthotonos.</p> <p>Imprégnation atropinique pour les phénothiazines, majorée par les correcteurs antiparkinsoniens :</p> <p>tachycardie, rétention urinaire, hyperexcitabilité.</p> <p>Troubles glycémiques avec les neuroleptiques « atypiques ».</p>	<p>Pour tous les psychotropes : monothérapie quand elle est possible, ou diminution des posologies maternelles, très progressive lors des deux derniers mois de grossesse, en évitant un arrêt brutal et sous couvert d'un soutien psychothérapeutique.</p> <p>Prévoir l'accueil du nouveau né par l'équipe pédiatrique.</p>
<p><b><u>Antidépresseurs imipraminiques</u></b></p> <p><i>Amoxapine, Dosulépine, Doxépine, Trimipramine</i></p> <p><b><u>Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine = IRS</u></b></p> <p><i>Fluoxétine = Prozac®</i></p> <p><i>Paroxétine = Deroxat®</i></p> <p><b><u>Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline = IRSNA</u></b></p> <p><i>Duloxétine = Cymbalta®</i></p> <p><i>Milnacipran = Ixel®</i></p> <p><i>Venlafaxine = Effexor®</i></p> <p><b><u>Inhibiteurs de la monoamine oxydase = IMAO</u></b></p> <p><i>Iproniazide, Moclobémide</i></p>	<p>Signes atropiniques : tachycardie, rétention urinaire, hyperexcitabilité, distension abdominale.</p> <p>Hypothermie, agitation, pleurs excessifs, tremblements, irritabilité, insomnie.</p> <p>Troubles cardiaques.</p> <p>Poussée hypertensive.</p>	<p>Nouveau-né : surveillance neurologique et digestive, surveillance du comportement.</p> <p>Contre indication de l'Iproniazide.</p>
<p><b><u>Benzodiazépines = BZD</u></b></p> <p><i>Diazépam = Valium®</i></p> <p><i>Bromazepam = Lexomil®</i></p>	<p>Troubles de la succion, somnolence, hypotonie, dépression respiratoire, apnée</p> <p>Rarement syndrome de sevrage</p>	<p>Eviter l'automédication maternelle par les BZD.</p> <p>Nouveau-né : surveillance du comportement et de la respiration.</p>

## D. Autres médicaments

### 1. Infectiologie/Virologie/Mycologie/Parasitologie

#### a. Antibiotiques

Les **cyclines** sont contre indiquées au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse car il existe un risque de coloration des dents de lait (la période de minéralisation des bourgeons dentaires s'effectue vers la 14<sup>ème</sup> SA).

Les **aminoglycosides** sont pour la plupart déconseillés en raison de leurs toxicités rénale et auditive. La kanamycine et la streptomycine sont contre-indiquées.

Les **sulfamides** (cotrimoxazole = Bactrim®) sont à éviter au 1<sup>er</sup> trimestre sauf en l'absence d'alternative thérapeutique. Dans ce cas, une supplémentation en acide folique à la dose de 5mg/jour est conseillée. Ils peuvent être administrés si besoin, au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse mais peuvent entraîner une hémolyse néonatale en cas de déficit congénital en G6PD.

Les **quinolones de 1<sup>ère</sup> génération** sont déconseillées et les **fluoroquinolones** sont à éviter par prudence tout au long de la grossesse car il existe un risque théorique de toxicité articulaire.

La **povidone iodée** (antibactérien local) est contre-indiquée à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre en cas d'utilisation prolongée. En effet, la thyroïde fœtale commence à fixer l'iode après 14 SA. La surcharge iodée peut entraîner une hypothyroïdie fœtale, biologique ou même clinique. Celle-ci est réversible si l'administration a lieu au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre, mais en fin de grossesse, elle peut donner lieu à un goitre.

#### b. Antifongiques

Les **antifongiques azolés** sont déconseillés au cours de la grossesse. Cinq observations d'enfants malformés exposés *in utero* à de fortes posologies de fluconazole au long cours sont rapportées dans la littérature. Le tableau malformatif présenté par ces enfants est assez homogène et concerne essentiellement des anomalies osseuses. Chez la femme en âge de procréer, la mise en place d'un traitement prolongé nécessite de prévoir une contraception efficace.

#### c. Antiviraux

Le **ganciclovir** et **valganciclovir** sont déconseillés pendant la grossesse en raison d'un risque tératogène prouvé chez l'animal. Ils sont contre indiqués chez les femmes en période

d'activité génitale en l'absence de moyen efficace de contraception et chez les patients de sexe masculin sans moyen contraceptif pendant le traitement et les 90 jours suivants.

Parmi les antirétroviraux l'**efavirenz** est déconseillée pendant la grossesse en raison d'une tératogénicité suspectée. Une méthode de contraception mécanique doit toujours être utilisée en association avec d'autres méthodes contraceptives. En raison de la longue demi-vie de l'efavirenz, il est recommandé d'utiliser des mesures contraceptives appropriées pendant 12 semaines après l'arrêt du traitement.

## 2. Endocrinologie

Chez les femmes traitées par **antidiabétique oral** il est préférable de mettre en place une insulinothérapie avant la conception, l'équilibre glycémique devant être parfait avant d'arrêter la contraception.

Les **statines** et les **fibrates** n'ont pas d'indication pendant la grossesse.

## 3. Neurologie

Les **dérivés de l'ergot de seigle** sont contre indiqués pendant toute la grossesse, il existe un risque théorique, à forte dose, d'action contracturante sur l'utérus.

Parmi les antihistaminiques H1, l'utilisation de doxylamine est possible. Les autres sont à éviter par prudence du fait du risque néonatal de sédation et de signes atropiniques.

Le **brome** (Calcibronat®) est déconseillé lors du 1<sup>er</sup> trimestre, contre-indiqué à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre car il a été rapporté, chez le nouveau-né, des hypotonies, somnolences, éruptions cutanées (parfois retardées).

Parmi les antiépileptiques, l'**acide valproïque** est contre indiqué. Le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone et la carbamazépine sont déconseillés. L'antiépileptique de première intention reste la Lamotrigine = Lamictal® malgré un doute sur le risque de fentes labiales en cas de posologie > 300 mg/j. Une échographie morphologique ainsi qu'une supplémentation en acide folique un mois avant la conception restent conseillées.

## 4. Psychiatrie

### a. Anxiolytiques

**Benzodiazépines** et apparentés sont à éviter, par prudence, du fait d'un risque de sédation néonatale. En première intention on préférera utiliser l'oxazépam = Seresta®.

Les **carbammates** sont à éviter par prudence.

Parmi les autres anxiolytiques, l'utilisation de l'hydroxyzine est envisageable, celle de l'étifoxine = Stresam® est à éviter par prudence. Buspirone = Buspar® et captodiame = Covatine® sont déconseillés du fait d'un risque néonatal de signes atropiniques.

### **b. Antipsychotiques**

Les **neuroleptiques** entraînent un risque néonatal de sédation, de signes atropiniques et extrapyramidaux qui sont majorés en cas d'association aux correcteurs antiparkinsoniens.

Parmi les phénothiazines, l'utilisation de la chlorpromazine = Largactil® est possible. L'utilisation des autres phénothiazines est envisageable.

Parmi les butyrophénones, l'halopéridol = Haldol® peut être utilisé. Les autres butyrophénones sont à éviter par prudence.

L'utilisation des benzamides est envisageable, en dehors du sultopride qui est déconseillé.

L'utilisation des diazépines, oxazépines et des thioxanthènes est à éviter par prudence.

Parmi les neuroleptiques atypiques, l'utilisation de la rispéridone, de la clozapine = Leponex®, de la loxapine = Loxapac® et celle de l'olanzapine = Zyprexa® est envisageable.

L'utilisation de l'Aripiprazole = Abilify® est à éviter par prudence.

### **c. Antidépresseurs**

Les **antidépresseurs imipraminiques** exposent le nouveau né à des effets atropiniques et/ou à un syndrome de sevrage (signes neurologiques, respiratoires et digestifs).

L'utilisation d'amitriptyline = Laroxyl® et de clomipramine = Anafranil® est possible. Amoxapine, dosulépine, doxépine et trimipramine sont à éviter par prudence.

Parmi les **antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**, l'utilisation de citalopram = Seropram® et de sertraline = Zoloft® est possible. La paroxétine = Deroxat® et la fluvoxamine = Floxyfral® ne sont à utiliser que si strictement nécessaire (risque de malformation cardiaque).

L'utilisation des **antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)** doit être évitée pendant la grossesse en particulier celle de la duloxétine = Cymbalta®, car elle expose le nouveau né aux mêmes effets que les ISRS soit hypothermie, agitation, pleurs excessifs, tremblements, irritabilité, insomnie.

Parmi les **antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)**, l'iproniazide est contre indiqué pendant la grossesse car il expose à des poussées hypertensives.

## 5. Pneumologie

Les **vasoconstricteurs par voie orale** (pseudoéphédrine, phényléphrine) sont contre-indiqués durant toute la grossesse. En effet, plusieurs études ont rapporté l'existence de gastroschisis (fermeture incomplète de la paroi abdominale laissant passer les anses intestinales, lesquelles se retrouvent hors de l'abdomen) et d'atrésie de l'intestin grêle chez l'enfant lors de prise orale de vasoconstricteurs dans le premier trimestre de la grossesse.

Les **antagonistes de l'endothéline** (ambrisentan, bosentan) utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire sont contre indiqués au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse en raison de leurs effets tératogènes chez l'animal. Chez les femmes en âge de procréer une contraception efficace doit être mise en place pendant toute la durée du traitement et 3 mois après l'arrêt.

## 6. Rhumatologie

La **D-pénicillamine** est contre indiquée pendant la grossesse en raison de quelques cas d'effets tératogènes observés (anomalies du tissu conjonctif, fentes labiales, goitre hypothyroïdien). Chez les femmes en âge de procréer une contraception efficace doit être mise en place pendant toute la durée du traitement.

Le **léflunomide** = Arava® est utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde. Il est contre indiqué pendant la grossesse en raison de sa forte tératogénicité chez l'animal (atteinte cérébrale, oculaire, de la face, du rachis et des membres). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement ou jusqu'à 11 jours après l'arrêt du traitement si la procédure de washout est mise en place (administration de colestyramine ou de charbon activé).

Le **Tériparatide** (analogue de la PTH) est contre indiqué pendant la grossesse en raison de sa tératogénicité chez l'animal. Chez les femmes en âge de procréer une contraception efficace doit être mise en place pendant toute la durée du traitement.

## III. Chimiques

### A. Alcool

En France, les effets néfastes de l'alcool pendant la grossesse sont largement sous estimés par le grand public. En effet, dans notre pays, consommer de l'alcool et particulièrement du vin est synonyme de convivialité.

#### 1. Epidémiologie

L'alcool est l'un des plus grands agents tératogènes connus. Il est responsable de malformations dont fait partie le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF). En France, l'incidence d'enfants nés avec un SAF est de 400 à 2400 enfants/an.

Il est difficile d'évaluer avec précision la consommation d'alcool pendant la grossesse. D'après l'enquête nationale périnatale de l'INSERM réalisée en 2010 la consommation d'alcool a diminué depuis 2005 en France, 83 % des femmes de 26-34 ans déclaraient avoir consommé des boissons alcoolisées au cours des douze derniers mois, de manière occasionnelle ou régulière contre 22,8 % des femmes en 2010. Il est fort probable que la consommation d'alcool ait été sous-déclarée.

#### 2. Effets de l'alcool pendant la grossesse

##### a. Le Syndrome d'Alcoolisme Fœtal (SAF)

C'est la première cause non génétique de handicap mental chez l'enfant. Il associe un retard de croissance prénatal et/ou postnatal, une dysmorphie cranio-faciale et des malformations congénitales ainsi qu'une atteinte du système nerveux central.

##### 1) Le retard de croissance

Présent dans 80 % des cas, c'est le principal critère diagnostique du SAF. Il est harmonieux car il touche le poids, la taille et le périmètre crânien. Le défaut de croissance du périmètre crânien est le reflet de l'insuffisance du développement cérébral qui sera responsable de l'insuffisance mentale ultérieure.

## 2) La dysmorphie crânio-faciale

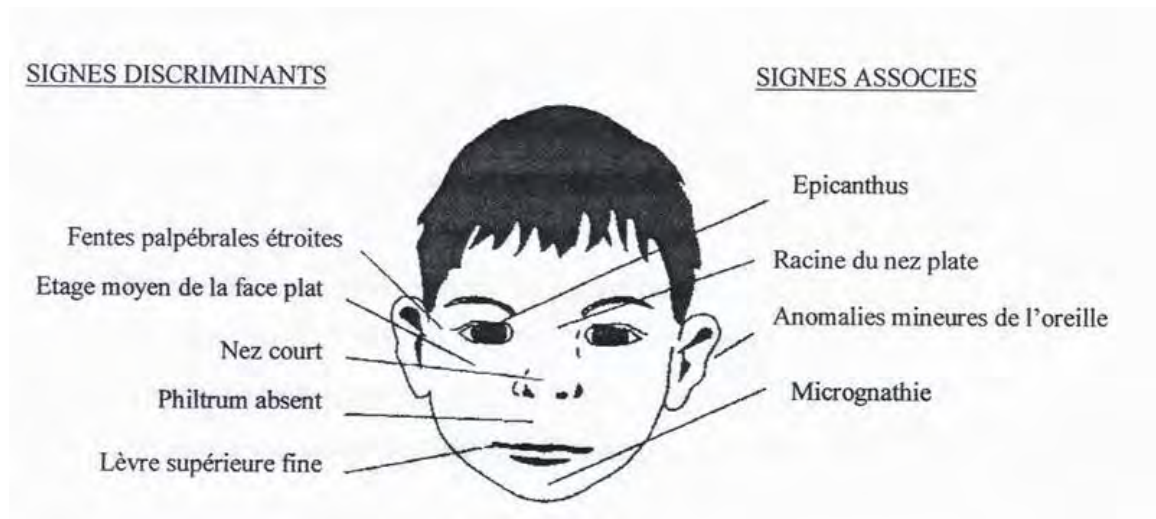


Figure 5 : Signes de la dysmorphie faciale caractéristiques d'un enfant atteint de SAF (<http://www.ortho-saf.com>)

Elle est considérée comme spécifique de l'exposition à l'alcool *in utero* :

- L'ensellure nasale est prononcée, le nez est court, en trompette.
- Le philtrum (espace naso-labial) est allongé et la lèvre supérieure est mince et convexe.
- Le menton est petit, étroit, effacé.
- Le front est bas, bombé, étroit et parfois hirsute.
- Les arcades sourcilières sont aplaties, les fentes palpébrales rétrécies. Les fentes oculaires sont étroites, il existe souvent un épicanthus (paupière interne bombée)
- Les oreilles sont basses et décollées avec un bord supérieur horizontal

Ce faciès est typique durant les deux premières années mais il persiste tout au long de la vie en se modifiant en fonction de l'âge et du phénotype.

## 3) Les malformations congénitales

Présentes dans 10 à 30 % des cas. Elles se constituent pendant la phase d'organogenèse du premier trimestre de la grossesse.

Il peut s'agir de cardiopathies (tétralogie de Fallot), d'anomalies du système nerveux (spina bifida, hydrocéphalie, méningocèles, agénésie du corps calleux), d'anomalies du squelette (fentes labio-palatines, polydactylies), de malformations du système urogénital (hypospadias, cryptorchidie), d'anomalies oculaires (strabisme, hypoplasie du nerf optique).

#### 4) Atteintes neurocomportementales

L'alcoolisation fœtale est la 1<sup>ère</sup> cause de retard mental d'origine non génétique. Elle est caractérisée par un retard de développement psychomoteur et un retard intellectuel.

De plus, il a été mis en évidence des troubles de l'alimentation, de la succion, du sommeil, du langage, de la coordination et de la sociabilité avec un coefficient intellectuel inférieur de 30 points à la moyenne générale.

#### **b. Effets de l'alcool sur le fœtus (EAF) ou SAF partiel**

Les quatre principales caractéristiques du SAF ne sont pas toutes présentes. Le plus souvent les mensurations sont normales, quelques éléments de la dysmorphie sont présents et on observe un dysfonctionnement cérébral. L'atteinte du cerveau est plus importante que celle du visage.

### 3. Evaluation du risque fœtal

#### **a. Périodes à risque**

La sensibilité du fœtus à l'alcool n'est pas la même suivant la période de développement.

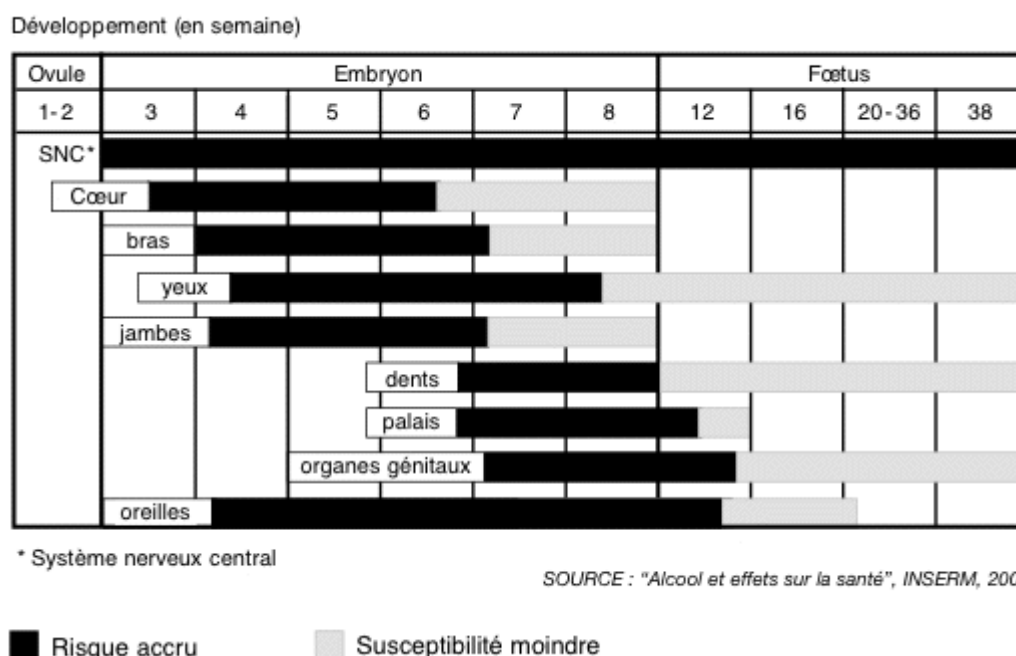


Figure 6 : Périodes de développement des différents organes et sensibilité correspondant aux effets d'une exposition à l'alcool (<http://www.mmt-fr.org>)

Pendant les 12 premiers jours de grossesse, c'est la loi du « tout ou rien ».

Du 12<sup>ème</sup> au 56<sup>ème</sup> jour de grossesse, la sensibilité de l'embryon à l'alcool est maximale. En effet, il s'agit de la période d'organogénèse.



A partir de la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse, pendant la période fœtale, la consommation d'alcool est corrélée aux troubles neurocomportementaux.

A partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse, une exposition à l'alcool entraîne un retard de croissance global du fœtus et des atteintes du système nerveux central.

### **b. Dose ingérée**

De nombreuses études montrent que l'importance des effets de l'alcool sur le fœtus est corrélée avec la quantité d'alcool consommée pendant la grossesse. Des consommations très importantes provoquent presque constamment un SAF. Des risques pour le développement mental ou neurologique de l'enfant ont été observés à partir de 2 verres d'alcool/jour et on retrouve les caractéristiques morphologiques du SAF à partir de 3 verres d'alcool/jour. Cependant les connaissances scientifiques actuelles ne permettent pas de définir une limite précise en dessous de laquelle il est sans danger de consommer de l'alcool pendant la grossesse. De ce fait et compte tenu des risques pour l'enfant à naître, les recommandations actuelles préconisent aux femmes enceintes de suivre le principe de précaution et de s'abstenir de toute consommation d'alcool durant leur grossesse.

### **c. Durée d'exposition**

L'ancienneté de l'alcoolisme est un facteur aggravant. Une femme ayant déjà un enfant atteint de SAF a 100 % de risque de récurrence pour ses enfants suivants si elle continue à boire.

Plus l'arrêt de l'alcool est précoce dans la grossesse, moins l'enfant présentera de troubles du développement.

### **d. Mode d'alcoolisation**

L'intoxication aiguë et transitoire (plus de cinq verres) est dangereuse pour le fœtus (en relation entre autre avec l'hypoglycémie fœtale) en particulier en début de grossesse, la période critique étant les cinq premiers mois de la grossesse, même si la consommation habituelle est faible. En effet, une dose élevée ingérée sur une courte période entraîne plus de dommages neuronaux et d'anomalies fonctionnelles que la même dose ingérée sur plusieurs jours.

## **4. Prévention**

Les campagnes d'information en France sont très peu développées, notamment auprès des plus jeunes. Peu de gens savent, que l'alcool au cours de la grossesse est l'une des premières

causes de retard mental acquis de l'enfant ; qu'il s'agit d'une incapacité évitable et que des doses modérées d'alcool ou des ingestions occasionnelles sont dangereuses pour le fœtus.

En 1990, la loi Evin impose à toute publicité pour l'alcool, la mention suivante : « l'abus d'alcool est dangereux pour la santé, à consommer avec modération. »

Depuis le 3 octobre 2007, un pictogramme est obligatoire sur toutes les bouteilles d'alcool :



**Zéro alcool  
pendant la grossesse**

*Figure 7 (<http://www.ortho-saf.com>)*

Le dépistage des conduites d'alcoolisation chez la femme enceinte doit être le plus précocement effectué. L'interrogatoire et les questionnaires standardisés sur l'alcool (AUDIT, DETA), l'examen clinique (démarche, faciès) et l'échographie systématique du 2<sup>ème</sup> trimestre sont des mesures importantes.

Les dosages biologiques sont utiles en cas de doute sur les réponses obtenues. Le taux de gamma-glutamyl-transférase (GGT) est stable au cours de la grossesse et il est sensible à de faibles doses d'alcool chez la femme enceinte. Cependant il ne s'élève qu'en cas d'alcoolisation chronique.

La mesure du volume globulaire moyen est un mauvais indicateur de l'alcoolisme maternel, car il est également augmenté lors d'anémies mégaloblastiques de la grossesse.

## **5. Prise en charge**

### **a. Pendant la grossesse**

Elle est multiple : cures ambulatoires, soutien familial, foyers thérapeutiques, hospitalisation, psychothérapie.

L'échographie permet d'évaluer le retard de croissance qui apparaît vers le 6<sup>ème</sup> mois.

### **b. Pour le nouveau né**

A la naissance, un examen attentif doit être réalisé recherchant une dysmorphie faciale et des signes de sevrage. Il est nécessaire de dépister le plus tôt possible les handicaps moteurs,

cognitifs et sensoriels pour les traiter rapidement. La prise en charge doit être multidisciplinaire.

### **c. Traitement médicamenteux**

Les patientes qui nécessitent un traitement médicamenteux sont celles souffrant d'une dépendance physique.

#### 1) Carences en vitamines et oligoéléments

L'acide folique est en général déficitaire chez les alcooliques chroniques.

Son rôle dans la survenue du SAF a été suspecté. Cependant le transfert placentaire de cette vitamine semble conservé en présence d'alcool et la supplémentation systématique en acide folique n'empêche pas la survenue de SAF.

Le zinc est un oligoélément indispensable à la croissance fœtale. En cas d'alcoolisation maternelle, on observe une carence et le transfert de celui-ci à travers le placenta semble diminué.

#### 2) Sevrage

Le sevrage nécessite l'abstinence totale. La cure est réalisée en milieu hospitalier. En cas de syndrome sévère de manque, on peut utiliser les benzodiazépines malgré leur tératogénicité (voir chapitre sur les médicaments).

#### 3) L'acamprosate = Aotal®

Il intervient au stade de l'alcoolodépendance en favorisant la restauration du système gabaergique physiologique déprimé chez les sujets alcoolodépendants. Il est déconseillé au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse (innocuité non établie).

#### 4) Le disulfirame = Esperal®

Il entraîne un effet antabuse s'il est pris avec de l'alcool, il est déconseillé pendant la grossesse.

## **B. Tabac**

Contrairement à l'alcool, la plupart des femmes enceintes sont conscientes des dangers du tabagisme durant la grossesse et sont donc plus réceptives aux messages d'arrêt du tabac et aux conseils donnés pour mettre cela en œuvre.

### **1. Epidémiologie**

Un enfant sur cinq est exposé *in utero* au tabagisme maternel. (Conférence de Consensus « grossesse et tabac » 2005)

Cependant les données de l'enquête nationale périnatale de l'INSERM réalisée en 2010 sont très encourageantes. En effet, la consommation de tabac des femmes a clairement diminué depuis 2003.

Avant la grossesse, 30,5 % des femmes ont fumé au moins une cigarette par jour, au lieu de 35,9 % en 2003. Pendant la grossesse, les pourcentages sont respectivement de 17,1 % et 21,8 %. Cette diminution avait déjà été constatée entre 1998 et 2003, particulièrement chez les femmes des groupes sociaux les plus favorisés (Lelong et al 2011).

Elle se produit dans un contexte général où la consommation de tabac a tendance à augmenter, y compris chez les femmes de 20-45 ans, malgré les mesures anti-tabac prises par le gouvernement (campagnes d'information, hausse des prix, loi interdisant de fumer dans les lieux publics).

## **2. Effets du tabac pendant la grossesse**

La fumée de cigarette comprend plus de 4000 composés parmi lesquels, le monoxyde de carbone, la nicotine, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les métaux lourds, susceptibles d'interagir avec la possibilité de concevoir un enfant et avec le déroulement normal de la grossesse.

### **a. Effets sur la grossesse**

#### 1) Fertilité

Le tabagisme féminin raccourcit le cycle menstruel et augmente les anovulations. La nicotine pourrait également avoir une action antioestrogénique et par conséquent altérer la glaire cervicale et modifier la fonction ciliaire des trompes.

Le tabagisme chez l'homme est responsable d'une diminution de la fertilité masculine par dysfonction érectile, réversible à l'arrêt ; mais surtout en altérant la mobilité et le matériel nucléaire des spermatozoïdes.

#### 2) Grossesse extra-utérine (GEU)

La GEU reste la première cause de mortalité maternelle du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. Environ 35 % des grossesses extra-utérines seraient attribuables au tabac.

Le risque de GEU est dose dépendant : à partir de 10 cigarettes/jour, le risque est augmenté de 1.5 ; à partir de 20 cigarettes/jour, il est augmenté de 3.

#### 3) Placenta prævia

Le risque de placenta *prævia* (implantation du placenta au niveau du col de l'utérus) lié au tabagisme est multiplié par deux à trois.

#### 4) Hématome rétro-placentaire (HRP)

L'HRP est un décollement prématuré du placenta pouvant mettre en jeu le pronostic vital de la mère et de l'enfant.

Le tabagisme a des effets délétères sur la vascularisation du placenta, il provoque une vasoconstriction des vaisseaux, un défaut d'oxygénation périphérique avec nécrose déciduale. 20 à 50 % des HRP sont imputables au tabac. Le risque d'HRP est augmenté d'un facteur 2 chez une femme enceinte fumeuse.

#### 5) Avortements spontanés

Le taux moyen d'avortements spontanés est multiplié par deux en cas de tabagisme actif, il est dose dépendant. L'augmentation du risque en cas de tabagisme passif est également retrouvée.

#### 6) Hypertension artérielle

Les femmes à la fois hypertendues et fumeuses ont un risque deux fois plus élevé de retard de croissance intra utérin.

#### 7) Accouchement prématuré et rupture prématurée des membranes

Le risque moyen d'accouchement prématuré (avant 37 SA) est multiplié par deux chez les fumeuses (14 % chez les fumeuses contre 7 % chez les non fumeuses).

Le risque de rupture prématurée des membranes est multiplié par trois chez une fumeuse. Cela s'explique par la stimulation de la production de prostaglandines entraînant une contractilité du myomètre. L'hypoxie chronique induit également une diminution de l'oxygénation des membranes.

#### 8) Mort fœtale in utero

10 % des morts fœtales *in utero* sont attribuables au tabac. Le risque augmente à partir de 35 ans, il est dose dépendant et est multiplié par deux chez une femme enceinte tabagique.

### **b. Effets sur le fœtus et sur l'enfant**

#### 1) Mouvements fœtaux

Le nombre de mouvements fœtaux est diminué pendant 60 à 90 min après l'inhalation de fumée de cigarette. Cela s'explique par l'hypoxie induite par le monoxyde de carbone qui est éliminé par le sang du fœtus beaucoup plus lentement que chez la mère.

## 2) Retard de croissance intra utérin (RCIU)

Le RCIU est l'atteinte la plus fréquente liée au tabagisme maternel. Son incidence est multiplié par 2.5 chez la femme enceinte fumeuse, mais elle varie selon la période d'intoxication en cours de grossesse. En effet, elle concerne 8.5 % des grossesses et n'augmente pas ou peu s'il y a une imprégnation tabagique lors des deux premiers trimestres. Le risque de RCIU s'élève à 15.4 % en cas d'imprégnation tabagique lors du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse.

## 3) Anomalie de développement cérébral

La nicotine aurait un impact négatif sur la formation et la maturation nerveuse. L'exposition au tabac *in utero* serait responsable de troubles neurocomportementaux tels que l'hyperactivité, la violence, les troubles de l'attention, la diminution du QI de 5 points.

## 4) Anomalie de développement respiratoire

Le tabagisme entrave le développement pulmonaire, avec une hyperréactivité bronchique responsable d'une augmentation du risque et de la sévérité de l'asthme chez le jeune enfant.

## 5) Anomalie de développement cardiaque

En réponse à l'inhalation maternelle de fumée de cigarette, on remarque une augmentation du rythme et du débit cardiaque, ainsi qu'une vasoconstriction, due à l'action de la nicotine.

Au long cours, en cas de tabagisme important, une hyporéactivité fœtale peut s'observer, se manifestant par des mouvements cardiaques diminués, témoins d'une souffrance fœtale chronique. Le tabagisme maternel pendant le premier trimestre de grossesse est lié aux troubles circulatoires et aux anomalies cardiaques.

## 6) Malformations

Le tabagisme au stade de l'organogénèse augmente la survenue de malformations spécifiques qui sont normalement rares dans la population générale. Il s'agit de fentes faciales et de craniosténoses.

5 % des anomalies congénitales observées chez les enfants sont liées au tabagisme.

## 7) Mort subite du nourrisson (MSN)

La MSN est le décès subit et inattendu du nourrisson avant l'âge d'un an, apparemment en parfaite santé et dont la mort demeure inexplicable après enquête et autopsie.

Actuellement le tabagisme est la 1<sup>ère</sup> cause identifiée de MSN. L'action du tabac se ferait principalement par la nicotine, toxique pour le cerveau.

### 3. Prévention

La loi Evin de 1991 interdit :

- De fumer dans les lieux affectés à un usage collectif (y compris les locaux des gares et moyens de transport), sauf dans les emplacements expressément réservés aux fumeurs ; ces lieux sont définis par décret.
- Propagande ou publicité, directe ou indirecte, en faveur du tabac et des produits dérivés (y compris pour tous les événements sportifs en France, et elle s'applique aux retransmissions télévisées d'événements à l'étranger, en obligeant les chaînes à prendre toutes les mesures permettant de cacher ces publicités).
- Toute distribution gratuite.
- Toute opération de parrainage liée au tabac.
- La vente de tabac aux moins de 18 ans.

Le décret de 2006 sur l'interdiction de fumer dans les lieux publics est entré en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2008 y compris dans les discothèques, casinos et cercles de jeu.

Les cigarettes doivent respecter les obligations d'étiquetage suivantes :

- indication de la teneur en nicotine, en goudrons, et en monoxyde de carbone.
- des avertissements sanitaires : sur la face la plus visible, l'un des deux messages : *Fumer tue* ou *Fumer nuit gravement à votre santé et à celle de votre entourage*, sur l'autre face, une photo en couleur accompagnée d'une légende illustrant les dangers du tabac et ses effets sur l'organisme.

Le numéro national de Tabac Info Service (0 825 309 310) est à diffuser largement.

Il faut rappeler aux femmes enceintes que plus l'arrêt du tabagisme est précoce, moins les effets délétères sont importants et l'impact sur le fœtus sera moindre.

### 4. Prise en charge

#### a. Prise en charge comportementale

Elle comprend l'entretien motivationnel (méthodes 6A) et la thérapie comportementale et cognitive (TCC).

Les recommandations de la HAS lors de la conférence de consensus en 2004 reprennent la « méthode des 6A » :

- Account : mesurer le Co expiré

- Ask : renseigner le statut tabagique
- Advise : conseiller l'arrêt de la cigarette
- Assess : évaluer la préparation à l'arrêt du tabac
- Assist : aider à l'arrêt
- Arrange : organiser le suivi et les TCC

### **b. Substituts nicotiques**

Il existe plusieurs formes de substituts, ceux sous forme transdermique (patches) qui agissent une fois collés sur la peau et ceux sous forme orale (gommes à mâcher, inhalateur, comprimés à la nicotine à sucer ou à faire fondre sous la langue). Quelle que soit la forme choisie, des présentations de dosage différent existent afin de répondre au mieux au niveau de dépendance physique du fumeur. Quand cela s'avère nécessaire, l'utilisation conjointe de plusieurs formes de substitut nicotinique est admise. L'efficacité du traitement est alors renforcée mais cette utilisation doit se faire sous contrôle médical pour bien ajuster le dosage.

### **c. Traitement médicamenteux**

#### 1) Buspirone = Buspar®

C'est un anxiolytique qui agit sur certains symptômes du syndrome de manque. Il est déconseillé pendant la grossesse.

#### 2) Bupropion = Zyban®

C'est un psychotrope amphétaminique, inhibant la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Il est contre indiqué chez la femme enceinte du fait de cas de malformations cardiaques.

#### 3) Tartrate de Varénicline = Champix®

C'est un agoniste partiel des récepteurs nicotiques ayant à la fois un effet d'agoniste (plus faible que la nicotine) et un effet antagoniste en présence de nicotine. Il permet de diminuer le syndrome de manque.

Depuis sa commercialisation, des troubles neurocomportementaux ont été rapportés, en particulier des dépressions et des tentatives de suicides. Il ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte car les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction.



## C. Toxicomanies

### 1. Les opiacés

On retrouve dans cette catégorie : l'héroïne, la morphine, la méthadone et la buprénorphine. Tous les opiacés franchissent la barrière placentaire. Après administration IV à la mère, on retrouve 60 % du taux maternel dans le sang du cordon.

#### a. Effets des opiacés pendant la grossesse

##### 1) Avortements spontanés

Ils sont plus fréquents, entre 15 et 30 %.

##### 2) Accouchements prématurés

La fréquence oscille entre 20 et 56 % (taux dans la population générale : 4 à 5 %).

Deux éléments peuvent l'expliquer : le mode de vie et le manque de suivi, le rôle direct du produit ou plutôt de son manque (irritabilité utérine due à l'apport irrégulier de la drogue).

##### 3) Retard de croissance

En fonction du produit consommé, les femmes enceintes toxicomanes souffrent souvent d'aménorrhée et se croient infertiles. La grossesse est rarement planifiée et passe souvent inaperçue au premier trimestre. Le retard de croissance est donc difficile à apprécier car le terme est imprécis.

##### 4) Souffrance fœtale

L'alternance intoxication-sevrage est ressentie comme un stress par le fœtus. Le sevrage intra-utérin est un stress sévère pour le fœtus comme en témoigne l'augmentation des catécholamines dans le liquide amniotique, l'émission de méconium, et parfois la mort fœtale.

##### 5) Malformations

Il n'existe pas de risque malformatif de l'héroïne. S'il y a des malformations, c'est l'alcool, souvent associé à la toxicomanie, qui est cause de tératogénicité et de dysmorphie.

##### 6) Accouchement

Il est retrouvé davantage de césariennes en raison de la décompensation d'une souffrance fœtale chronique, de la prématurité (fréquence des présentations en siège), de l'agitation lors de l'accouchement. L'interaction des médicaments anesthésiques avec les drogues peut être source d'effets indésirables. Enfin, il faut noter la fréquence inhabituelle des accouchements à domicile.

### 7) Période du post-partum

Ce qui caractérise cette période, c'est le manque entraînant une sortie rapide de la femme de la maternité pour la quête de la drogue, au risque de laisser l'enfant seul, sans soin et sans alimentation.

### 8) Mortalité périnatale

Toutes les études montrent une nette augmentation de la mortalité périnatale, atteignant près de 3 % (1 % dans un groupe témoin de même niveau socio-économique).

### 9) Syndrome de sevrage

C'est un risque majeur chez le nourrisson et particulièrement fréquent (60 à 90 % des cas). Sa date d'apparition dépend de l'heure de la dernière prise et de l'intensité de l'intoxication, il survient généralement dans les 3 jours qui suivent la naissance mais il a été décrit des syndromes de sevrage plus tardifs, jusqu'à 10 jours en cas de poly-intoxications et d'association héroïne-barbituriques.

Cliniquement, il se traduit par :

- des troubles neurologiques : trémulations (90 %), troubles du sommeil (85 %), hyperactivité, hyperexcitabilité, hypertonie, convulsions.
- des troubles respiratoires polypnée, encombrement nasal.
- des signes généraux : fièvre, hypersudation, éternuements.
- des troubles digestifs : rejets, diarrhées avec son risque de déshydratation. Prise pondérale insuffisante malgré un régime adapté, majorée par des troubles de la succion.

## **b. Prise en charge**

### 1) Traitement du syndrome de sevrage chez le nouveau né

Le traitement repose d'abord sur le nursing (par la mère si possible), le fait d'éviter les stimulations sonores et visuelles, le bercement de l'enfant et l'alimentation à la demande. L'important est de privilégier les interactions mère-enfant et d'éviter au maximum une séparation par une hospitalisation du nouveau-né sans sa mère.

Actuellement, il n'existe pas de consensus concernant le traitement médicamenteux du syndrome de sevrage néonatal.

Plusieurs traitements peuvent être utilisés au cas par cas : la solution buvable de morphine 0,02 à 0,04 mg/kg toutes les 4 à 6 heures, augmentée par paliers de 0,02 mg/kg jusqu'à atteindre la dose adéquate ou l'Elixir parégorique® (anti diarrhéique à base d'opium) 2 à 4

gouttes/kg toutes les 3 à 4 heures sans dépasser 12 gouttes par prise. Le traitement est maintenu pendant 3 à 5 jours puis une diminution progressive des doses est mise en place.

## 2) Sevrage chez la femme enceinte

Le désir d'un sevrage est parfois formulé par la toxicomane lors de la découverte de la grossesse. Il est difficile à réaliser car tout sevrage comporte un risque de mort fœtale.

Si les patientes sont demandeuses, un sevrage progressif leur est proposé sur plusieurs semaines, soit en ambulatoire le plus souvent, soit en hospitalisation dans une maternité, en collaboration avec le service médical spécialisé dans les addictions.

Cependant l'arrêt, et même la diminution des doses, sans suivi médical sont très fortement déconseillés car ils exposent le fœtus à un manque, responsable de souffrance fœtale potentiellement mortelle.

Durant le premier trimestre de la grossesse, le sevrage est déconseillé pour des raisons théoriques d'avortements. Après le 7<sup>ème</sup> mois, le bénéfice paraît aléatoire sur le pronostic obstétrical et ne supprime pas toujours le risque du syndrome de manque chez le nouveau-né.

L'utilisation large de la méthadone, seule à avoir l'AMM pour les femmes enceintes comme substitut à l'héroïne en France est bien codifiée dans cette indication, dans des centres agréés et selon des protocoles précis. L'autre mode de substitution est la Buprénorphine = Subutex® mais ses effets sont moins connus car sa mise sur le marché est récente (1996).

Si la substitution entraîne une diminution des risques obstétricaux (en terme de prématurité et de taux de retard de croissance) ces risques n'en restent pas moins élevés.

Le syndrome de sevrage du nouveau né est plus intense et durable avec la méthadone qu'avec l'héroïne et surtout retardé dans son apparition.

A la sortie de l'hôpital, une prise en charge psycho-sociale doit bien sûr être mise en place et anticipée : centres de soins, soutien à domicile...

## **2. La cocaïne**

L'usage de la cocaïne est de plus en plus fréquent. Le chlorhydrate de cocaïne est généralement utilisé par voie nasale ou IV. La cocaïne free base connue sous le nom de crack est une forme purifiée de chlorhydrate de cocaïne et se prend en fumant. Extraordinairement toxicomanogène, elle procure une stimulation euphorique brève suivie d'un besoin impératif d'en fumer de nouveau. Les métabolites de la cocaïne peuvent être retrouvés pendant 2 à 3 mois dans les urines et plusieurs semaines dans les cheveux.

### **a. Effets de la cocaïne pendant la grossesse**

*La cocaïne est prise ici à titre d'exemple, mais il faut considérer que ce qui est dit ici pour la cocaïne est pour l'essentiel valable aussi pour l'ecstasy, les amphétamines et le crack, qui ont des effets voisins sur le corps.*

Une exposition maternelle prolongée entraîne une HTA associée à une vasoconstriction intense et à une diminution du flux placentaire.

#### **1) Retard de croissance intra utérin**

Il peut être secondaire aux effets vasculaires du produit sur la baisse de la circulation utéro-placentaire entraînant hypoxémie et malnutrition fœtale, et également à la malnutrition maternelle liée à l'effet anorexigène de la cocaïne.

#### **2) Hématomes rétro placentaires**

La consommation de cocaïne durant la grossesse peut être à l'origine d'un hématome rétro placentaire, grave complication de la grossesse représentant un risque vital pour la mère et le fœtus. Il se traduit par un décollement du placenta qui entraîne une diminution des apports en oxygène au fœtus qui peut entraîner sa mort *in utero*. Le décollement du placenta peut également être la cause d'une hémorragie mettant en danger la mère et l'enfant. L'hématome rétro placentaire est un risque majeur de prématurité et d'avortements spontanés (évalués à 5.9 % comparé à la population générale).

#### **3) Malformations**

L'incidence serait augmentée, à la différence de l'héroïne et les anomalies toucheraient la face, le système urinaire, les membres, le cœur et le système nerveux central. Ces malformations ne sont pas dues à un défaut de l'organogenèse, mais plutôt liées à des anomalies de vascularisations (variations de perfusion) dans les différents territoires fœtaux à différents moments de la gestation, en raison des effets vaso-actifs de la cocaïne.

#### **4) Complications néonatales**

- Le syndrome de manque : les nouveau-nés exposés à la cocaïne présentent des syndromes comparables à ceux décrits dans le sevrage des opiacés. Ils sont cependant moins sévères, disparaissent en quelques jours et ne nécessitent pas, le plus souvent, de traitement spécifique.
- Les anomalies gastro-intestinales : la sensibilité aux effets vaso-actifs de la cocaïne explique les atrésies iléales, les infarctus mésentériques et surtout les fréquentes entérocolites ulcéro-nécrosantes.

- Les anomalies neurologiques : convulsions néonatales, fréquence des lésions hémorragiques cérébrales, source possible de séquelles psychomotrices.

#### **b. Prise en charge**

Un traitement pharmacologique n'est habituellement pas nécessaire pour diminuer les symptômes manifestés par les nourrissons présentant un syndrome de manque.

Cependant, si l'irritabilité persiste, un court traitement de phénobarbital est recommandé. En raison de l'incidence de lésions ischémiques avec cavitation et d'hémorragies intraventriculaires, une échographie cérébrale devrait être faite aux nouveau-nés exposés à la cocaïne.

### **3. Le cannabis**

C'est le produit illicite le plus consommé par les femmes enceintes. Pourtant, ses effets sur le déroulement de la grossesse et sur le fœtus sont encore sujets à controverses.

#### **a. Effets du cannabis pendant la grossesse**

La consommation de cannabis s'accompagne le plus souvent d'une consommation de tabac, ne serait-ce que pour la fabrication d'un joint. Aussi, est-il difficile de distinguer ce qui relève des effets du tabac de ce qui est spécifique au cannabis.

##### 1) Retard de croissance intra utérin

Le THC (tétra-hydro cannabinoïde), principe actif du cannabis, traverse la paroi du placenta et se retrouve dans le sang du fœtus à des doses au moins égales à celles présentes dans le sang maternel.

Fumer du cannabis, même sans tabac, expose au monoxyde de carbone responsable d'un état d'hypoxie fœtale chronique.

Le retard de croissance intra utérin se manifeste par une diminution de la taille, du poids, du périmètre crânien et par une prématurité.

##### 2) Syndrome de mort subite du nourrisson

Le cannabis pourrait être un facteur de risque du syndrome de mort subite du nourrisson. Une étude réalisée en 2001 a démontré qu'il existait un lien entre usage maternel de cannabis et le risque de syndrome de mort subite du nourrisson.

### 3) Retentissements cognitifs

Des études ont montré des altérations cognitives concernant la mémoire à court terme, les capacités d'attention et le raisonnement verbal. Une hyperactivité, des signes d'impulsivité et une augmentation des épisodes de dépression ont également été observés.

#### **b. Prise en charge**

En ce qui concerne cette substance, aucun protocole de traitement pharmacologique ne s'avère nécessaire.

## **IV. Infectieux**

### **A. Viraux**

On peut distinguer deux types de pathologies virales pendant la grossesse :

- Virus transmissibles pendant la grossesse et responsables d'une maladie fœtale : rubéole, varicelle, cytomégalovirus, parvovirus B19
- Virus transmissibles en fin de grossesse et pendant l'accouchement et entraînant une maladie infantile, souvent plus sévère que la forme adulte : herpès génital, hépatites B & C, infection HIV, varicelle.

#### **1. Rubéole**

La rubéole est une maladie cosmopolite dont la prévalence a diminué depuis l'apparition de la vaccination dans les pays développés (0.26/100 000 naissances vivantes en 2008). Cette infection bénigne de la petite enfance se révèle redoutable pendant la grossesse en raison du risque tératogène élevé.

Chez la mère contaminée on peut observer une fièvre, des adénopathies cervicales, ainsi qu'un érythème rubéoliforme (papules et macules roses, non prurigineuses) d'abord au visage puis se généralisant au tronc, membres et fesses. Mais dans 50 % des cas, la contamination est asymptomatique.

#### **a. Transmission**

Le réservoir naturel est exclusivement humain et la transmission peut se faire de 2 façons :

- par voie respiratoire (inhalation de gouttelettes) : on parle alors de rubéole acquise.
- par voie trans-placentaire : c'est la rubéole congénitale.

Lors de la grossesse, le risque de rubéole congénitale est uniquement lié à la primo infection maternelle. En effet, lors d'une primo infection, le virus inhalé se multiplie dans les voies respiratoires pour diffuser largement par virémie à partir du 16<sup>ème</sup> jour et atteindre le fœtus par voie trans-placentaire. Lors d'une réinfection, la diffusion du virus se limite aux voies respiratoires et ne peut donc pas atteindre le fœtus.

Le risque d'infection fœtale est inversement corrélé à l'âge de la grossesse au moment de la primo infection maternelle. Si l'infection survient avant 12 SA le risque de transmission est très élevé (90 %), de 12 à 20 SA le risque décroît (40 à 60 %) pour atteindre 20 % de transmission après 20 SA. La fréquence de transmission augmente à nouveau lors du dernier mois de grossesse (90 à 100 %).

## **b. Risques fœtaux**

### 1) Syndrome malformatif

Des malformations multiples sont associées :

- lésions oculaires : cataracte, microphthalmie
- lésions auditives : surdité souvent asymétrique, hypoacousie de perception
- malformations cardiaques : sténose pulmonaire, persistance du canal artériel
- lésions nerveuses : microcéphalie, retard mental...

Ce syndrome peut être décelé en anténatal par l'échographie, à la naissance ou lors du développement psychomoteur de l'enfant.

### 2) Rubéole congénitale évolutive

Elle correspond à l'infection virale généralisée. Le virus est alors présent dans les viscères et le pharynx et le nouveau né est contagieux. Cette infection est généralement associée à des malformations visibles dès la naissance, on peut retrouver par exemple :

- une hypotrophie pondérale
- un purpura thrombopénique
- un ictère associé à une hépatite et une hépato-splénomégalie
- une méningite pouvant être accompagnée de signes neurologiques
- des lésions osseuses radiologiques

Les lésions pluri-viscérales sont évolutives, elles peuvent régresser et laisser des séquelles.

La rubéole congénitale est mortelle dans 20 % des cas et lors de la survie de l'enfant, le pronostic psychomoteur est réservé.

### c. Prévention

Il n'existe pas de traitement contre la rubéole seul le vaccin permet de prévenir cette pathologie. Cependant ce vaccin faisant appel à un virus vivant atténué, est donc potentiellement tératogène et ne peut être utilisé chez la femme enceinte.

Il est retrouvé seul dans le Rudivax<sup>®</sup> et en association avec les oreillons et la rougeole dans le Priorix<sup>®</sup> et le M-M-RvaxPro<sup>®</sup>. Le nouveau calendrier vaccinal 2013 préconise 2 injections : la première à 12 mois et la seconde entre le 16<sup>ème</sup> et 18<sup>ème</sup> mois.

Chez les femmes en âge de procréer, n'ayant pas reçu préalablement deux vaccinations, une vaccination de rattrapage doit être réalisée. Elle consiste en l'injection de 2 doses de vaccin, avec au minimum 1 mois d'intervalle entre les deux injections.

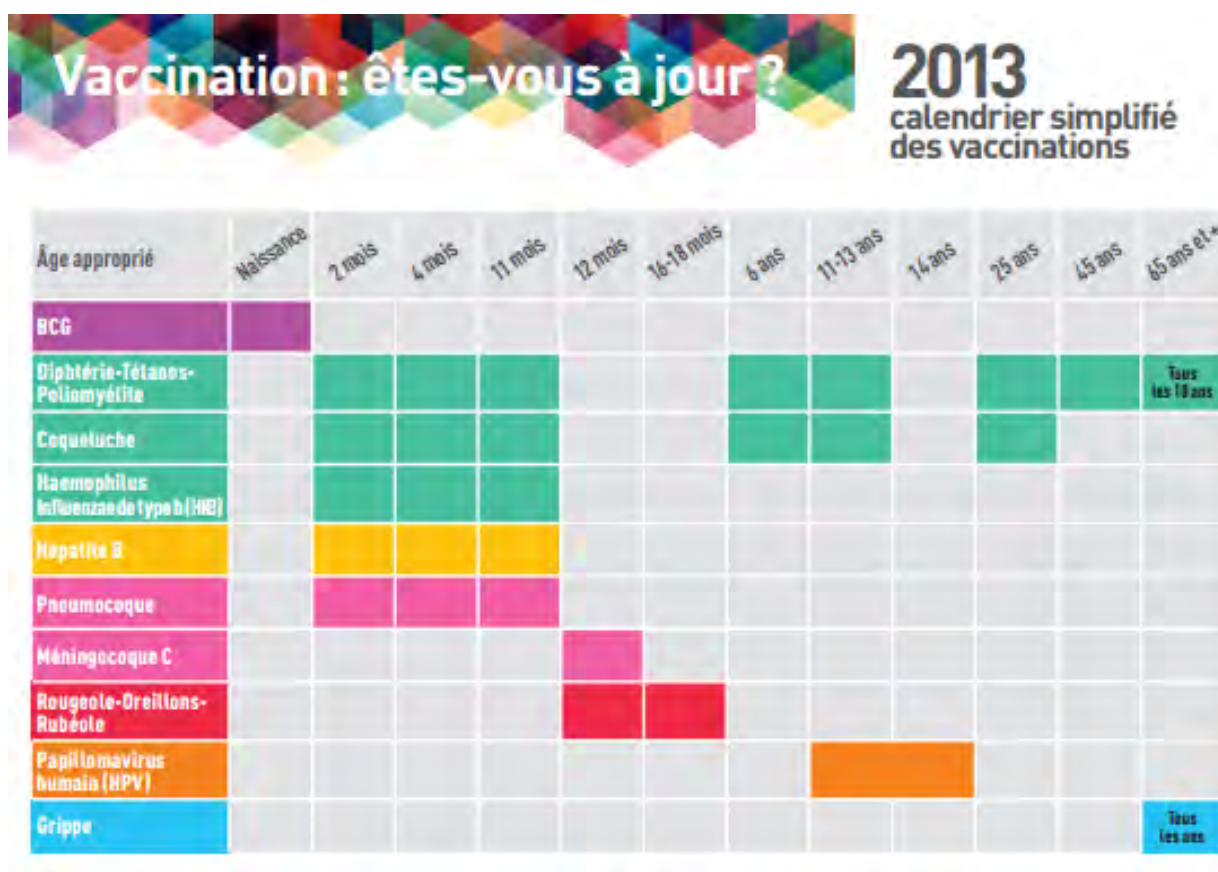


Figure 8 : Calendrier simplifié 2013 des vaccinations ([www.inpes.sante.fr](http://www.inpes.sante.fr))

Chez la femme enceinte un contrôle sérologique est obligatoire lors de la 1<sup>ère</sup> consultation prénatale. Si la femme enceinte n'est pas immunisée une sérologie mensuelle devra être effectuée jusqu'à la 20<sup>ème</sup> SA. Si une séroconversion est mise en évidence pendant la grossesse, il faudra s'assurer qu'il s'agit d'une primo-infection et dater la contamination maternelle. En effet, une primo-infection prouvée au 1<sup>er</sup> trimestre pose la question d'une



interruption médicale de la grossesse (IMG) et impose l'avis d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

Chez la femme enceinte dont la sérologie rubéoleuse reste négative tout au long de la grossesse, une vaccination immédiatement après l'accouchement doit être proposée. Il est recommandé d'éviter toute grossesse dans les 2 mois suivant la vaccination.

## **2. Cytomégalovirus (CMV)**

C'est la plus fréquente des infections materno-fœtales. 40 % des femmes en âge de procréer ne sont pas immunisées. Une primo infection survient chez 0.6 à 1.4 % d'entre elles avec un taux de transmission à l'enfant de l'ordre de 40 %.

L'infection est habituellement méconnue car asymptomatique dans 90 % des cas et responsable d'un syndrome grippal non spécifique dans les autres 10 %. Son diagnostic ne peut être que sérologique, basé sur la démonstration d'une séroconversion.

### **a. Transmission**

Le principal facteur de risque est le contact avec les collectivités de jeunes enfants (personnel de crèches, puéricultrices, mères de famille ayant un enfant placé en crèche) qui sont les principaux réservoirs du virus.

### **b. Risques fœtaux**

Le retentissement de l'infection materno-fœtale dépend du moment de la transmission et du mode d'infection fœtale (plus grave lors d'une primo-infection maternelle) :

- Transmission avant la 20<sup>ème</sup> SA : les malformations sont prédominantes. Elles concernent 10 à 15 % des enfants infectés avec un risque de décès dans 50 % des cas. Elles prennent la forme d'un RCIU, d'une microcéphalie/hydrocéphalie, de calcifications intracrâniennes, ou de la maladie des inclusions cytomégales (infection fœtale pluri-viscérale).
- Transmission après la 20<sup>ème</sup> SA : 10 % des enfants sont en apparence sains à la naissance mais présenteront des séquelles neurosensorielles (surdité notamment) et 80 % restent asymptomatiques.

### **c. Prévention**

Chez le fœtus, une surveillance échographique à la recherche d'anomalies morphologiques est recommand e en cas de primo infection maternelle pendant la grossesse. Une IMG pourra être propos e.

Faute de traitement à ce jour (les traitements utilisés dans la population générale sont contre-indiqués chez la femme enceinte) et de vaccination, des mesures préventives doivent être conseillées :

- Précautions transfusionnelles (sang CMV négatif)
- Contrôle du statut sérologique avant un travail en crèche et en collectivités d'enfants et éviction professionnelle si sérologie négative.
- Règles d'hygiène : lavage fréquent des mains, éviter le contact avec les enfants.

Actuellement, la détermination du statut sérologique n'est pas indiquée, en début de grossesse, dans la population générale.

### **3. Varicelle**

La varicelle est une maladie très contagieuse qui se transmet par voie aérienne. La prévalence de la varicelle au cours de la grossesse est de 5 à 7 cas pour 10 000 grossesses.

Chez la femme enceinte on peut retrouver l'éruption typique (macules rosées devenant papuleuses et très prurigineuses avec apparition en 24 heures de vésicules transparentes en goutte de rosée, entourées d'un fin liseré érythémateux) mais elle peut se compliquer par une pneumopathie varicelleuse ou une encéphalite. En cas de forme grave, il faut éviter l'hospitalisation en maternité (contagiosité importante et très haut risque néonatal pour les autres femmes enceintes au voisinage du terme !).

#### **a. Risques fœtaux**

Lorsque la varicelle survient chez une femme enceinte, les risques pour l'enfant varient selon le terme auquel elle survient :

- avant la 20<sup>ème</sup> SA, il existe un risque de varicelle congénitale de 1 à 2.6 % pouvant entraîner avortement spontané, mort *in utero*, lésions cutanées cicatricielles, troubles oculaires, microcéphalie et atteinte du système nerveux central.
- après la 20<sup>ème</sup> SA, le risque est la survenue d'un zona dans la première année de vie (1 à 2 %).
- dans les 5 jours qui précèdent jusqu'aux 2 jours qui suivent l'accouchement, le risque est celui d'une varicelle néonatale, infection grave avec atteinte poly-viscérale et mortalité pouvant atteindre 30 %, l'enfant n'ayant pas encore reçu les anticorps maternels.

## **b. Prévention**

En tout premier lieu, il est important de rappeler que comme dans toutes les viroses, l'utilisation d'aspirine est contre indiquée car elle augmente le risque de syndrome de Reye. D'autre part, les AINS sont également déconseillés car ils augmentent le risque de surinfection cutanée.

La vaccination contre la varicelle est recommandée chez toutes les femmes en âge de procréer n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle. Le vaccin contre la varicelle (Varilrix® ou Varivax®) est un vaccin vivant atténué, il est donc contre indiqué chez la femme enceinte et doit s'effectuer après la réalisation d'un test de grossesse négatif avec la prise d'une contraception efficace dans les 3 mois suivant la vaccination.

En cas de varicelle maternelle dans les 5 jours qui précèdent, jusqu'aux 2 jours qui suivent l'accouchement un traitement antiviral par aciclovir doit être instauré chez la mère et chez le nouveau né, par voie intraveineuse pour une durée de 7 à 10 jours.

## **4. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)**

Le nombre de femmes enceintes infectées par le VIH menant leur grossesse à terme est en constante augmentation depuis la diffusion des trithérapies antirétrovirales. Il y a chaque année en France 1500 grossesses chez des femmes séropositives, en l'absence de traitement 15 à 20 % d'entre elles donneront naissance à un enfant infecté, mais seulement 1 % d'entre elles avec les traitements antirétroviraux actuels.

### **a. Transmission**

La transmission mère-enfant a surtout lieu dans la période périnatale (fin de grossesse, accouchement, allaitement) et son risque est corrélé à la charge virale plasmatique de la mère.

### **b. Risques fœtaux**

Le VIH n'induit pas d'embryopathies. On observe une évolution plus rapide des enfants infectés vers le stade SIDA (syndrome de l'immunodéficience acquise).

### **c. Prévention**

La prévention repose sur six mesures :

#### 1) Le dépistage de l'infection maternelle

Il doit être obligatoirement proposé lors du 1<sup>er</sup> examen prénatal.

Il comprend la recherche des anticorps anti VIH-1 et VIH-2 sur deux prélèvements différents associant chacun deux techniques ELISA différentes plus un test de confirmation (western blot).

## 2) Le traitement antirétroviral maternel

- si la patiente est déjà traitée efficacement (charge virale indétectable) par antirétroviraux, le traitement doit être maintenu en modifiant les molécules déconseillés pendant la grossesse (Efavirenz).
- si la patiente n'est pas traitée, une trithérapie doit être instaurée de préférence après la 12<sup>ème</sup> SA.
- perfusion d'AZT (zidovudine) pendant le travail.

## 3) Le traitement antirétroviral du nouveau-né

Il doit être traité par Zidovudine pendant les 6 premières semaines de vie.

## 4) La césarienne programmée

Elle doit être proposée aux femmes dont la charge virale reste détectable en fin de grossesse malgré le traitement antirétroviral. Elle est inutile si la charge virale est indétectable en fin de grossesse.

## 5) L'allaitement maternel contre indiqué

L'allaitement artificiel doit être mis en place en priorité.

## 6) La prévention des risques obstétricaux

Les IST, la prématurité, une rupture prématurée des membranes, les chorio-amniotites et les manœuvres obstétricales invasives, l'amniocentèse sont associés à un risque accru de transmission au nouveau né.

# 5. Hépatite B (HBV)

L'hépatite B fait partie des infections sexuellement transmissibles. Elle est présente dans tous les fluides corporels (sang, salive, sécrétions génitales, lait maternel).

En France, la prévalence du portage chronique du HBV chez les femmes enceintes varie de 0.2 à 3.75 % selon l'origine géographique (plus fréquente chez les femmes nées hors de l'hexagone).

### a. Transmission

La transmission est surtout périnatale au passage des voies génitales et post natale lors de l'allaitement ou par contamination salivaire.

Sa fréquence dépend de la répllication virale, évaluée par la recherche de l'ADN viral et des anticorps anti-HBe :

- 90 % si présence d'ADN viral (recherche par PCR).
- 10 à 20 % si recherche d'ADN viral négative mais absence d'anticorps anti-HBe.
- Proche de 0 % si présence d'anticorps anti-HBe (répllication faible).

La transmission peut être secondaire à une hépatite aigue chez la mère lors du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse ou dans la période néonatale, mais survient le plus souvent lors d'une grossesse chez une femme infectée chronique.

### **b. Risques fœtaux**

Le nouveau-né contaminé fait une maladie plus sévère que chez l'adulte : 90 % de passage à la chronicité, risque élevé de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

### **c. Prévention**

En France, la recherche de l'antigène HBs doit obligatoirement être réalisée au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse.

Chez les mères HBs+ le traitement systématique par sérothérapie et la vaccination du nouveau né avant 48 heures de vie s'imposent :

- Injection IM d' immunoglobulines spécifiques anti HBs.
- Vaccination (dans un site différent) à raison de 3 injections à 0, 1 et 2 mois suivie d'un rappel un an plus tard.

Cette prophylaxie réduit le risque de transmission de plus de 90 %.

L'allaitement est possible pendant la sérovaccination.

La vaccination des femmes à risque est possible pendant la grossesse si celle-ci est à haut risque (vaccin inactivé fractionné).

Le traitement de la femme devra débuter après la grossesse car les molécules utilisées sont toxiques pour le fœtus.

## **6. Hépatite C (HCV)**

Le virus de l'hépatite C se transmet essentiellement par voie sanguine. La séroprévalence chez les femmes enceintes est globalement équivalente à celle observée dans la population générale (1 à 2 % en France).

### **a. Transmission**

La transmission materno-fœtale n'est observée qu'en cas de réplication virale. Elle de l'ordre de 5 %. Le risque est accru avec une virémie élevée et une co-infection par le VIH (transmission de l'ordre de 15 %).

La transmission au nouveau né survient le plus souvent lors de l'accouchement. Bien que la transmission lors de l'allaitement soit théoriquement possible du fait de la présence du virus dans le lait, aucune étude n'a pu démontrer la réalité de ce mode de transmission.

Le dépistage systématique des femmes enceintes n'est pas recommandé. Il est proposé chez les femmes à risque (co-infection par le VIH, toxicomanes, hépatite virale du partenaire).

### **b. Risques fœtaux**

A la naissance, l'enfant possède les anticorps anti-VHC de la mère. On recherche donc seulement l'ARN viral par PCR. La sérologie sera effectuée vers 18-24 mois. Les enfants contaminés se débarrassent du virus dans 40 % des cas. Pour ceux qui le conservent, les risques d'hépatite chronique sévère ou de cirrhose sont rares.

### **c. Prévention**

Le traitement de l'HCV pendant la grossesse est contre indiqué (Ribavirine et Interféron contre indiqués).

L'allaitement maternel n'est pas contre indiqué. Il n'existe pas de vaccin.

## **7. Herpes simplex virus de type 2 (HSV 2)**

L'incidence de l'herpes néonatal est estimée entre 1 à 3 cas pour 100 000 naissances soit environ 20 cas annuels en France.

La primo-infection chez une femme enceinte se présente sous forme de vésicules multiples sur fond érythémateux qui peuvent évoluer en pustules qui deviennent érosives puis croûteuses.

### **a. Transmission**

Le nouveau né peut se contaminer de trois façons :

- *in utero*, par voie hématogène transplacentaire lors d'une primo-infection avec virémie maternelle. Mais ce mode de contamination est rare.
- à l'accouchement, par contact direct avec les sécrétions cervico-vaginales maternelles infectées. C'est le cas le plus fréquent. Elle fait suite à un herpès génital maternel, de primo infection ou plus rarement à une récurrence. Le risque

est majeur lorsqu'il s'agit d'une primo infection avant la 35<sup>ème</sup> SA (75 %) et plus faible en cas de simple récurrence dans les 8 jours précédents l'accouchement (5%).

- pendant la période postnatale, la transmission virale peut se faire par la mère ou un autre membre de l'entourage excréteur de l'HSV à partir d'une atteinte oro-faciale ou génitale symptomatique ou non. Elle peut être d'origine nosocomiale.

### **b. Risques fœtaux**

Principalement due à HSV2, chez le fœtus, deux tableaux cliniques peuvent être dissociés en fonction de la période de contamination :

- lors d'une contamination anténatale, on peut retrouver une fausse couche, un accouchement prématuré et une embryofœtopathie (RCIU, microcéphalie, calcifications intracrâniennes, chorioretinite, cataracte, retard psychomoteur...) si la contamination a lieu avant la 28<sup>ème</sup> SA.
- lors d'une contamination périnatale ou néonatale, c'est une infection très grave chez le nouveau né avec une mortalité de 85 % : le tableau est celui d'un sepsis néonatal grave avec éruption vésiculeuse et nécrotique diffuse, hépatite nécrosante, méningo-encéphalite, CIVD...

### **c. Prévention**

Si une poussée herpétique survient au cours de la grossesse, il est impératif de prouver l'herpès génital par un examen virologique direct par détection d'antigènes, qui sera confirmé par culture : à tout moment de la grossesse si l'infection n'a jamais été démontrée par un examen virologique antérieur ; ou au cours du dernier mois de grossesse.

Lors d'une primo-infection : lorsqu'elle survient pendant le mois précédant l'accouchement, un traitement par aciclovir à la dose de 200 mg x 5/j *per os* est recommandé jusqu'à l'accouchement.

Lorsqu'elle survient avant le dernier mois, le traitement est le même que pour l'herpès génital en dehors de la grossesse (aciclovir 200 mg x 5/j pendant 10 jours *per os*). Il est ensuite recommandé de suivre un traitement par aciclovir (400 mg x 3/j *per os*) à partir de 36 SA jusqu'à l'accouchement.

La césarienne est indiquée chez une femme présentant des lésions herpétiques au moment du travail. Si la primo-infection date de plus d'un mois et que l'épisode a été traité, l'accouchement par voie basse peut être envisagé.

Chez les femmes ayant des antécédents d'herpès génital avant ou pendant la grossesse, un prélèvement systématique pour culture au niveau de l'endocol est conseillé.

Lors de récurrences un traitement par aciclovir (200 mg x 5 par jour pendant 5 jours) ou valaciclovir (1000 mg par jour en 1 ou 2 prises pendant 5 jours) est recommandé.

La césarienne est recommandée en cas de lésion herpétique pendant l'accouchement ou si la récurrence a eu lieu moins de 7 jours avant.

Chez le nouveau-né, lorsque la mère a présenté des lésions pendant le travail ou en cas de signes encéphaliques, des prélèvements oculaires et pharyngés sont réalisés pour la détection d'antigènes et/ou la culture, à 48 et 72 heures de vie. En présence de signes évocateurs de méningo-encéphalite ou de diagnostic positif, un traitement par aciclovir IV doit être instauré.

Il faut éviter le contact direct du nouveau-né avec les lésions herpétiques.

L'allaitement est contre-indiqué en cas de lésion herpétique mammaire ou mamelonnaire chez la mère.

## **8. Parvovirus B19**

L'infection chez la femme enceinte peut être suspectée devant une éruption évocatrice, de la fièvre, une atteinte articulaire ou une thrombopénie mais elle est le plus souvent asymptomatique.

Environ 50 % des femmes enceintes sont immunisées contre le parvovirus. Parmi les femmes enceintes séronégatives, 1,5 % feraient une séroconversion pendant la grossesse avec un risque de transmission fœtale de 30 %, soit au total, environ 1500 fœtus contaminés chaque année en France.

### **a. Transmission**

La transmission de l'infection à parvovirus B19, responsable du mégalérythème épidermique ou 5<sup>ème</sup> maladie, se fait par voie aérienne ou exceptionnellement par voie parentérale.

### **b. Risques fœtaux**

Les primo infections survenant au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse peuvent être responsables d'avortements spontanés. Mais c'est celles survenant lors du 2<sup>ème</sup> trimestre qui sont le plus à risque de passage transplacentaire (30 %).

Le parvovirus entraîne une anémie transitoire par atteinte des précurseurs médullaires et, parfois, une myocardite. Les formes sévères donnent un tableau d'anasarque avec risque de mort *in utero*.



### **c. Prévention**

Il n'existe pas actuellement de traitement antiviral efficace.

Une suspicion de contamination chez la femme enceinte doit entraîner la réalisation d'une sérologie Ig G et Ig M, effectuée deux fois à 15 jours d'intervalle.

En cas de primo infection maternelle confirmée, une surveillance échographique hebdomadaire est réalisée pendant 8 à 12 semaines.

En cas de survenue d'une anasarque foeto-placentaire, la ponction de sang fœtal permet de doser l'hémoglobine. Si l'anémie est sévère, une transfusion sanguine *in utero* peut être réalisée, permettant la guérison dans 75 % des cas.

## **9. Grippe**

### **a. Transmission**

L'influenzavirus est responsable de la grippe. Il est extrêmement contagieux et se transmet par les sécrétions respiratoires.

Chez la femme enceinte il peut être responsable de cardiomyopathies ou de complications pulmonaires.

### **b. Risques fœtaux**

Chez le fœtus, la grippe entraîne un risque d'avortement spontané précoce, de prématurité et de malformations neurologiques si elle survient au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse.

### **c. Prévention**

Les traitements antiviraux disponibles ne peuvent pas être utilisés chez la femme enceinte.

La vaccination antigrippale (vaccin inactivé) est recommandée chez les femmes enceintes ayant des facteurs de risque spécifiques. Elle peut être réalisée tout au long de la grossesse.

## **B. Bactériens**

### **1. Syphilis**

#### **a. Transmission**

La transmission fœtale, liée à une syphilis maternelle primaire ou secondaire est maximale durant la deuxième moitié de la grossesse. Elle est transplacentaire.

### **b. Risques fœtaux**

En cas de contamination après la 20<sup>ème</sup> SA, le risque de mort fœtale ou d'avortement spontané est très important. Le risque de transmission d'une syphilis congénitale est présent en l'absence de traitement dans 30 à 60 % des cas. Elle peut s'exprimer par des formes précoces : lésions cutané-muqueuses (pemphigus palmoplantaire et syphilides), lésions viscérales (ictère, hépatite, atteinte méningée) et des lésions osseuses (ostéochondrite).

La syphilis tardive s'exprime au delà de cinq ans : anomalies dentaires (dents espacées et encochées), gommages syphilitiques et surdité.

### **c. Prévention**

La sérologie de la syphilis comprenant la recherche d'un antigène cardiolipidique non spécifique (VDRL) et celle d'un antigène spécifique du tréponème (TPHA) est obligatoirement réalisée lors du premier examen prénatal.

Le traitement de la syphilis primaire maternelle pendant la grossesse consiste en une seule injection de pénicilline G : Benzylpénicilline = Extencilline®. En cas de syphilis secondaire le traitement durera 3 semaines.

Lors d'une syphilis congénitale le traitement dépend de la symptomatologie :

- si l'enfant est asymptomatique : une seule injection IM de pénicilline G : Benzylpénicilline = Extencilline®.
- si l'enfant est symptomatique : cure de 10-14 jours.

## **2. Streptocoque b (SGB) ou *Streptococcus agalactiae***

Cette infection constitue un réel problème de santé publique en raison du risque de décès foudroyant et des séquelles neurologiques possibles. Elle concerne 0.5 enfants pour 1000 naissances.

### **a. Transmission**

10 à 20 % des femmes enceintes sont porteuses asymptomatiques du SGB.

La transmission à l'enfant peut se faire *in utero* par passage transplacentaire ou lors de l'accouchement.

### **b. Risques fœtaux**

La transmission *in utero* provoque des infections précoces (dans les 5 jours suivant la naissance). Le nouveau né présente alors un tableau de sepsis sévère avec atteinte pulmonaire et méningée.

La transmission lors de l'accouchement est à l'origine de formes retardées (entre 6 jours et 3 mois) se manifestant soit par une méningite soit par une ostéoarthrite.

### **c. Prévention**

La recherche de SGB par prélèvement vaginal est recommandée entre la 34<sup>ème</sup> et la 38<sup>ème</sup> SA. Ce dépistage systématique est inutile chez les femmes ayant un antécédent d'infection materno-fœtale à SGB ou ayant présenté au cours de la grossesse une bactériurie à SGB car l'antibioprophylaxie sera systématique.

La prophylaxie comprend une antibiothérapie par amoxicilline (2g puis 1g toutes les 4 heures) chez la mère. En cas d'allergie, des macrolides ou une céphalosporine de troisième génération pourront être envisagés.

Elle est recommandée en cas de :

- diagnostic positif de portage de SGB.
- bactériurie à SGB au cours de la grossesse.
- antécédent d'infection néonatale à SGB.
- accouchement avant la 37<sup>ème</sup> SA.
- durée de rupture des membranes supérieure à 12 heures.
- température maternelle dépassant 38°C au cours du travail.

## **3. Listériose**

La listériose, maladie bénigne chez l'adulte non immunodéprimé, se transmet par ingestion d'aliments contaminés par la bactérie (fromages, laitages, charcuteries...). Chez la femme enceinte, elle se présente sous la forme de troubles digestifs non spécifiques et d'une fièvre isolée et passagère d'allure grippale. Elle peut être totalement latente, ne se révélant que par ses conséquences obstétricales. Actuellement la listériose représente moins de 1 % des infections néonatales en raison de la politique de prévention mise en place en France.

### **a. Transmission**

La transmission de *listeria monocytogenes* au fœtus se fait *in utero* par voie transplacentaire.

### **b. Risques fœtaux**

En l'absence de traitement les conséquences sont redoutables pour le fœtus :

- Avortements précoces au 1<sup>er</sup> trimestre (4 % des cas).
- Avortements du 2<sup>ème</sup> trimestre (23 % des cas).

- Accouchement prématuré (54 %).
- Infection néonatale précoce : survient dans les 2 premiers jours de vie, état infectieux grave avec détresse respiratoire, cyanose, hépato splénomégalie, rash granulomateux cutané. La mortalité est de 15 à 20 %.
- Infection néonatale tardive : survient entre le 10<sup>ème</sup> et le 20<sup>ème</sup> jour de vie, méningite avec risque élevé de séquelles neurologiques. La mortalité est de 10 à 20 %.

### c. Prévention

La listériose est une maladie à déclaration obligatoire.

Tout état fébrile ou pseudo-grippal lors d'une grossesse sans élément d'orientation en faveur d'une autre origine, doit faire prescrire des hémocultures et déboucher sur un traitement probabiliste.

Chez une femme enceinte toute fièvre inexplicée de plus de 5 jours devra être traitée par amoxicilline *per os* pendant 10 jours.

Si une listériose est suspectée et diagnostiquée par les hémocultures chez la femme enceinte, le traitement repose sur l'association amoxicilline IV (6 à 10g/ 24h) +/- aminoside pendant 3 à 5 jours en fonction de la gravité de l'infection en pesant le rapport bénéfice/risque. Puis un relai par voie orale à base d'amoxicilline est mis en place durant 4 semaines, voire jusqu'à l'accouchement.

Chez le nouveau né, le traitement repose sur l'amoxicilline IV pendant 10 jours.

En cas de méningite, l'amoxicilline sera utilisée à la posologie de 200 mg/kg/jour associée à la gentamicine 3 mg/kg/jour durant 3 semaines.

La meilleure prévention de la listériose consiste à éviter la consommation des aliments les plus fréquemment contaminés et à respecter certaines règles lors de la manipulation et la préparation des aliments. *Listeria monocytogenes* résiste au froid mais est sensible à la chaleur.

## 4. Infections urinaires

Les infections urinaires représentent les infections les plus fréquentes au cours de la grossesse : une bactériurie est retrouvée chez 3 à 8 % des femmes enceintes.

Au cours de la grossesse on peut retrouver trois tableaux :

- Bactériurie asymptomatique : patiente asymptomatique présentant 2 cultures positives ( $> 10^5$  UFC/ml) avec la même bactérie.

- Cystite aigue gravidique : patiente apyrétique présentant une dysurie et/ou une pollakiurie.
- Pyélonéphrite aigue gravidique : patiente présentant une fièvre, des douleurs lombaires, une dysurie et/ou une pollakiurie. Elles sont plus fréquentes au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse.

20 à 40 % des bactériuries asymptomatiques non traitées évolueront vers une pyélonéphrite, mettant en jeu le pronostic vital maternel et fœtal. Ce qui justifie un traitement adapté systématique.

#### **a. Risques fœtaux**

Une pyélonéphrite expose à un risque élevé d'accouchement prématuré.

Le retard de croissance est plus fréquent chez le fœtus ou le nouveau né de mère atteinte d'infection urinaire.

#### **b. Prévention**

A partir du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse, il est recommandé chez toutes les femmes enceintes de réaliser une bandelette urinaire tous les mois afin de dépister les nitrites et les leucocytes qui sera obligatoirement suivie d'un ECBU (examen cytobactériologique des urines) en cas de positivité. Chez les femmes à haut risque d'infections urinaires gravidiques un dépistage mensuel par ECBU est recommandé.

La bactériurie asymptomatique doit être obligatoirement traitée, car cela permettra de réduire de 80 à 90 % le risque d'évolution vers une infection urinaire symptomatique. Le traitement établi en fonction des résultats de l'antibiogramme fait appel à l'amoxicilline ou à la céfixime pendant 5 jours. Les traitements de 3 jours ou monodoses ne sont pas recommandés. Un ECBU de surveillance 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement est nécessaire, suivi d'un ECBU mensuel.

Dans le cas d'une cystite aigue gravidique, le traitement probabiliste doit être débuté sans attendre les résultats de l'antibiogramme, en utilisant la céfixime (5 jours) ou la nitrofurantoïne (7 jours). L'amoxicilline n'est pas recommandée en raison du niveau de résistance élevé d'*E.coli* (responsable dans 85 % des cas). Le traitement sera adapté en fonction des résultats de l'antibiogramme.

Lors d'une pyélonéphrite aigue gravidique, l'hospitalisation est indispensable. Le traitement probabiliste recommandé est une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération par voie injectable. Dans les formes sévères, l'ajout d'un aminoside est recommandé durant 1 à 3 jours.

Après 48h d'apyrexie, le traitement est adapté à l'antibiogramme et la voie orale est possible. La durée totale du traitement est au minimum de 14 jours. Un ECBU est recommandé 48h après le début du traitement et dans les 8 à 10 jours suivant l'arrêt, ainsi qu'une surveillance mensuelle jusqu'à l'accouchement.

## **5. Infections cervicovaginales : vaginoses bactériennes, *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae***

### **a. Transmission**

La transmission au nouveau né du gonocoque et du chlamydia se fait lors de l'accouchement, au cours du passage dans la filière génitale.

### **b. Risques fœtaux**

Les vaginoses bactériennes sont associées à un risque accru de prématurité.

Le gonocoque et le chlamydia sont responsables d'infections ophtalmologiques (ophtalmie purulente, photophobie et douleur oculaire pouvant aboutir à la cécité) chez le nouveau né.

À l'exception des femmes ayant un antécédent d'accouchement prématuré, le prélèvement vaginal systématique n'est pas recommandé en début de grossesse.

Il est recommandé de réaliser un prélèvement vaginal :

- En cas de signes cliniques de vulvo-vaginite chez la femme enceinte (prurit vulvaire, brûlures cervico-vaginales, leucorrhées colorées ou nauséabondes).
- En cas de menace d'accouchement prématuré, de rupture prématurée des membranes ou de suspicion de chorioamniotite.
- Systématiquement en début de grossesse pour rechercher une vaginose bactérienne en cas d'antécédent d'accouchement prématuré, car dans ce groupe à risque, le traitement des vaginoses bactériennes asymptomatiques diminue le taux de ruptures prématurées des membranes et d'accouchements prématurés.

Le meilleur moyen pour diagnostiquer la vaginose bactérienne est l'examen direct des sécrétions vaginales par coloration de Gram (score de Nugent).

### **c. Prévention**

Le traitement des vaginoses bactériennes fait appel au métronidazole *per os* (1g/j pendant 7 jours ou 2g en dose unique) qui est efficace pour négativer les prélèvements bactériologiques et sans effet tératogène. Les traitements par ovules n'ont pas fait la preuve de

leur efficacité chez la femme enceinte. En raison de la fréquence des récurrences après traitement, un prélèvement de contrôle tous les trimestres paraît justifié chez les femmes traitées, et le traitement renouvelé si nécessaire.

Le traitement des cervicites à gonocoques au cours de la grossesse est obligatoire et peut utiliser avec une efficacité comparable, la ceftriaxone 250 mg en IM ou la cefixime 400 mg *per os*.

Le traitement des cervicites symptomatiques à *Chlamydia trachomatis* est obligatoire et repose sur l'azithromycine en dose unique de 1g ou l'érythromycine (2g par jour pendant 7 jours).

Dans tous les cas le traitement du partenaire est une nécessité.

Chez le nouveau né, la prophylaxie repose sur l'instillation systématique d'un collyre antiseptique.

## **C. Parasitaires**

### **1. Toxoplasmose**

La toxoplasmose est une affection généralement bénigne chez les sujets immuno-compétents. Les humains se contaminent par ingestion de *toxoplasma gondii* dans la viande mal cuite (porc, bœuf), par des crudités souillées ou par contact direct avec la litière de jeunes chats.

50 % des femmes enceintes sont séronégatives, dont 1,4 % font une séroconversion en cours de grossesse soit 4 à 5 000 femmes par an en France.

#### **a. Transmission**

La toxoplasmose congénitale se transmet au fœtus par voie transplacentaire uniquement au cours d'une primo infection maternelle.

#### **b. Risques fœtaux**

Le risque de contamination fœtale est de l'ordre de 30 %. Plus la grossesse est avancée plus ce risque est grand : au 1<sup>er</sup> trimestre il est de 6 % ; 50 % au 2<sup>ème</sup> trimestre et 72 % au 3<sup>ème</sup> trimestre.

La gravité de l'infection évolue dans le sens inverse : lors d'une transmission au cours du 1<sup>er</sup> trimestre il existe un risque élevé de forme neurologique grave (hydrocéphalie, calcifications intracrâniennes), de mort *in utero* et d'atteintes oculaires et auditives. Pour une

transmission au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse les atteintes plus tardives seront surtout oculaires (choriorétinite pigmentaire).

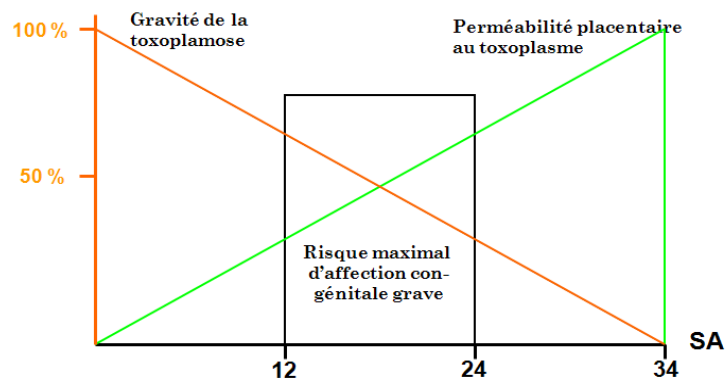


Figure 9 : Perméabilité placentaire et gravité de la toxoplasmose en fonction du terme

### c. Prévention

Lors de la première consultation prénatale une sérologie de la toxoplasmose est réalisée. Si elle s'avère négative, elle devra être répétée tous les mois jusqu'au terme.

Des précautions d'hygiène doivent être respectées pour éviter une contamination maternelle :

- lavage des mains avec brossage des ongles, avant et après toute manipulation des aliments, après avoir jardiné ou touché des objets souillés par de la terre.
- lavage des crudités pour éliminer toute trace de terre.
- lavage soigneux des surfaces et des ustensiles utilisés après chaque manipulation d'aliments.
- cuisson suffisante de la viande (rouge ou blanche) avant consommation.
- faire laver la litière du chat avec de l'eau bouillante tous les jours, si possible par une autre personne que la femme enceinte ou en mettant des gants. Le nettoyage à l'Eau de Javel n'apporte pas de garantie supplémentaire. Les griffures du chat ne sont pas à risque.

En cas de séroconversion durant la grossesse, un traitement par spiramycine chez la mère est débuté immédiatement jusqu'à l'accouchement.

Il faut ensuite rechercher une contamination fœtale. Le seul moyen de diagnostiquer une atteinte fœtale est l'amniocentèse réalisée à partir de la 18<sup>ème</sup> SA et au moins 4 semaines après l'infection. On recherchera le toxoplasme dans le liquide amniotique par PCR.

Si l'amniocentèse n'est pas réalisée on effectuera des échographies mensuelles à la recherche d'anomalies oculaires, cérébrales et viscérales qui peuvent amener à discuter une interruption médicale de grossesse.



En cas d'atteinte fœtale, le traitement médical de la mère le plus efficace est l'association pyriméthamine-sulfamides (sulfadiazine ou sulfadoxine), associée à de l'acide folinique.

Chez le nouveau né on confirmera l'infection par la présence d'Ig M dans le sang de cordon ou dans le placenta.

Si le diagnostic anténatal et post natal sont négatifs, on traitera par spiramycine jusqu'à 1 an (apparition des Ig G du nouveau né négatives).

Si le diagnostic anténatal et/ou post natal sont positifs on traitera par l'association pyriméthamine, sulfadiazine et acide folinique pendant 1 an.

Le suivi du nouveau né est indispensable pour détecter une atteinte tardive :

- Suivi ophtalmique jusqu'à l'adolescence.
- Suivi cérébral : scanner, échographie transfontanelle, mesure du périmètre crânien.
- Suivi intellectuel pendant 1 à 5 ans.

## **2. Paludisme**

### **a. Risques fœtaux**

L'accès palustre chez une femme enceinte constitue un risque majeur d'avortement, de prématurité et d'hypotrophie.

### **b. Prévention**

La chimioprophylaxie est particulièrement recommandée chez la femme enceinte :

- En zone 1 : la chloroquine = Nivaquine® peut être utilisée.
- En zone 2 : l'association chloroquine-proguanil = Savarine® peut être utilisée.
- En zone 3 : les cyclines sont contre indiquées. La méfloquine = Lariam® est utilisable ainsi que l'association atovaquone-proguanil = Malarone® en l'absence d'autre alternative si le séjour est indispensable.

Par ailleurs, il faut insister sur le fait que les séjours en zone 3 d'endémie ne sont pas recommandés chez la femme enceinte.

Le traitement de l'accès palustre lors de la grossesse est une urgence qui nécessite une hospitalisation et un traitement par quinine en 1<sup>ère</sup> intention.

## **V. Pathologies de la femme enceinte et conséquences sur le fœtus**

La femme enceinte peut présenter des pathologies chroniques préexistantes à la grossesse.

Une erreur fréquente consiste à arrêter brutalement un traitement chronique ou à « soustraire » une femme enceinte dans l'idée de faire courir moins de risque à son enfant. Or ceci risque de conduire à une décompensation de la pathologie avec des conséquences parfois majeures pour la mère et/ou son enfant. Un tel risque peut être évité si un traitement efficace adapté à la grossesse est poursuivi.

### **A. Hypertension artérielle (HTA)**

On estime que 5 à 10 % des grossesses se compliquent d'une hypertension artérielle : pression artérielle (PA) > 140/90mmHg à deux mesures différentes en situation de repos en décubitus latéral gauche ou en position assise.

L'apparition d'une pré-éclampsie chez 10 à 15 % des femmes enceintes hypertendues met en jeu le pronostic vital maternel et fœtal. L'hypertension artérielle est souvent secondaire à une insuffisance placentaire, d'où la nécessité d'améliorer les débits sanguins placentaires.

On distingue deux types d'HTA :

- HTA préexistante : antérieure à la grossesse, apparaît avant 20 SA et persiste au-delà de 12 semaines après l'accouchement.
- HTA gravidique : apparaît après 20 SA et disparaît dans les 6 semaines après l'accouchement.

#### **1. Risques**

##### **a. Maternels**

L'HTA gravidique expose à un risque de pré-éclampsie qui associe l'augmentation de la PA à une protéinurie > 300mg/24h. Certains signes cliniques font craindre une pré-éclampsie : maux de tête constants ou inhabituels, douleurs épigastriques, phosphènes (vision de taches lumineuses), nausées, vomissements, œdèmes, prise de poids importante en quelques jours.

Les complications les plus fréquentes de la pré-éclampsie sont :

- HELLP syndrome (Hemolysis elevated liver enzym and low platelet count) : associant une thrombopénie, une hémolyse intravasculaire et une élévation des transaminases.

- L'hématome rétro-placentaire.
- Eclampsie : élévation sévère de la PA associée à la survenue de convulsions.
- CIVD : coagulation intra vasculaire disséminée.

#### **b. Fœtaux**

Les complications fœtales peuvent être sévères :

- Retard de croissance intra-utérin (RCIU).
- Mort fœtale *in utero* (MFIU) au terme d'un RCIU sévère ou à l'occasion d'un accident aigu (éclampsie).
- Prématurité induite pour sauvetage maternel ou fœtal.
- Séquelles néonatales.

## **2. Prise en charge**

Le seul véritable traitement est la terminaison de la grossesse, mais il ne se justifie que dans les formes graves ou proches du terme. Le traitement médical antihypertenseur n'est qu'un traitement adjuvant d'intérêt limité.

Le repos au lit en décubitus latéral gauche est la principale mesure lors d'une HTA gravidique non compliquée. Il permet d'améliorer la perfusion placentaire et rénale par décompression de la veine cave inférieure.

Un traitement antihypertenseur est indiqué si la PA > 150/100mmHg. La tension artérielle ne doit pas être abaissée en dessous de 130/80 mmHg car il y a un risque d'aggravation de l'hypoperfusion placentaire.

Les médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone sont contre indiqués. Ils comprennent :

- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).
- les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (sartans).
- les inhibiteurs de la rénine (aliskiren).

Ils présentent un risque d'insuffisance rénale définitive et un risque d'anomalie d'ossification des os du crane.

Les régimes désodés et les diurétiques sont contre indiqués car ils aggravent l'hypovolémie et réduisent la perfusion utéro-placentaire.

Les antihypertenseurs pouvant être utilisés au cours de la grossesse sont les inhibiteurs calciques (nifédipine = Adalate®, nicardipine = Loxen®), les antihypertenseurs centraux (alpha-méthyl dopa = Aldomet®) et les bêtabloquants (labétalol = Trandate®).

En cas de pré-éclampsie, l'hospitalisation est nécessaire et l'accouchement sera déclenché à partir de 36 SA.

Une corticothérapie (Béclométhasone IM à renouveler 24 heures plus tard) est systématique entre 24 et 34 SA. Elle permet de diminuer la mortalité néonatale.

Un traitement par sulfate de magnésium est discuté au cas par cas lors d'une pré-éclampsie sévère avec signes neurologiques.

Après l'accouchement la surveillance de la PA est nécessaire car la pré-éclampsie peut se compliquer dans les 24 à 72 heures.

La contraception oestro-progestative est contre indiquée. Il faudra préférer une microprogestative.

Un traitement préventif par aspirine 100 mg/j est proposé dans le cas des pré-éclampsies sévères au cours de la grossesse suivante avec interruption à 34 SA.

## **B. Diabète**

Le diabète durant la grossesse affecte 2 à 6 % des femmes enceintes. Il inclut :

- le diabète présent avant la grossesse.
- le diabète gestationnel diagnostiqué pendant la grossesse.

Lors d'une grossesse normale, une insulino-résistance apparaît durant la seconde partie de la grossesse favorisée par les hormones placentaires. Si la fonction pancréatique est normale, une adaptation avec hyperinsulinisme se met en place.

Si la fonction pancréatique est déficiente, l'insulinosécrétion est insuffisante, en particulier en période postprandiale ; une hyperglycémie apparaît, c'est le diabète gestationnel.

### **1. Risques**

Les grossesses chez les femmes diabétiques sont dites « à risque » ; elles doivent être programmées car il est nécessaire d'obtenir une normoglycémie en période pré-conceptionnelle.

#### **a. Fœtaux**

##### 1) Fausses couches spontanées

Le risque est de 32 % contre 15 % dans la population générale.

##### 2) Malformations congénitales cardiaques, urinaires et neurologiques

Le risque est multiplié par 2 ou 3 par rapport à la population générale. Elles sont directement liées à l'équilibre glycémique durant les 7 premières semaines de grossesse,

pendant la période d'organogénèse. L'hyperglycémie et la cétonémie sont impliquées dans la fermeture du tube neural. En revanche les hypoglycémies ne semblent pas tératogènes. Ce risque n'est présent que lors d'un diabète préexistant à la grossesse, car le diabète gestationnel apparaît après l'organogénèse.

3) Macrosomie fœtale (poids de naissance > 4000g)

Elle est due à l'hyperinsulinisme fœtal réactionnel. Elle peut être à l'origine de complications obstétricales (dystocie des épaules, accouchement prématuré...).

4) Modifications biologiques

Hypoglycémie sévère du nouveau né, hyperbilirubinémie, hypocalcémie, polyglobulie.

5) Détresse respiratoire par maladie des membranes hyalines (immaturité pulmonaire)

**b. Maternels**

1) Aggravation d'une micro-angiopathie diabétique

Néphropathie et rétinopathie préexistantes à la grossesse.

2) Hypertension artérielle gravidique

Risque multiplié par deux de toxémie gravidique, potentiellement léthal pour la mère et l'enfant.

3) Complications infectieuses, en particulier urinaires

Risque de pyélonéphrite aigue augmenté.

4) Dysthyroïdies auto-immunes

La femme diabétique de type 1 est plus exposée au risque de dysfonction thyroïdienne.

5) Evolution du diabète gestationnel

En cas de grossesse ultérieure, le diabète gestationnel risque de récidiver. Le risque de développer un diabète de type 2 cinq ou dix ans après, est multiplié par sept.

**2. Prise en charge**

**a. Cas du diabète préexistant à la grossesse**

Il est nécessaire de programmer la conception afin d'obtenir une normalisation des glycémies. Avant la mise en place de la grossesse l'HbA1c doit être inférieure à 6,5 %.

Lors de la grossesse l'équilibre glycémique est essentiel, il comprend :

- La glycémie à jeun comprise entre 0,60 et 0,95 g/l et inférieure à 1,20g/l en postprandial (2 h).
- Six glycémies capillaires par jour.
- La recherche de cétonurie si la glycémie > 2 g/l et au moins 1 fois par jour.
- La mesure de l'HbA1c une fois toutes les 4 à 6 semaines à interpréter en fonction de l'hémodilution en fin de grossesse.

L'alimentation doit être quantifiée et répartie dans la journée. La ration énergétique ne doit pas être inférieure à 1600 kcal/j aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres.

La surveillance est renforcée : échographies, poids, mesure de la pression artérielle et de l'albuminurie, fond d'œil (un tous les 3 mois ou un par mois si rétinopathie).

Dans le cas d'un diabète de type 1, l'augmentation des besoins en insuline nécessite une adaptation de doses. L'utilisation d'une pompe à insuline est recommandée car elle permet d'atteindre plus facilement l'équilibre glycémique.

Les antidiabétiques oraux étant contre indiqués pendant la grossesse, l'insulinothérapie est nécessaire dans le diabète de type 2 si le régime seul ne suffit pas.

#### **b. Cas du diabète gestationnel**

L'équilibre glycémique recommandé est :

- glycémie à jeun < 0,95 g/l
- postprandiale 1 h < 1,40 g/l
- postprandiale 2 h < 1,20 g /l

Il n'existe pas de recommandations sur la surveillance de l'HbA1c lors du diabète gestationnel.

L'autosurveillance glycémique pluriquotidienne à domicile est recommandée au minimum quatre fois par jour, le matin à jeun et après chacun des trois repas.

Les règles hygiéno-diététiques sont à la base de la prise en charge, elles permettent le plus souvent (75 à 80 % des cas) de normaliser la glycémie en 8 à 10 jours. Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints en 8 à 10 jours l'insulinothérapie est instaurée.

Après l'accouchement, l'insuline est arrêtée et les glycémies sont surveillées (ainsi que l'acétonurie si les glycémies sont élevées) pour rechercher un diabète non lié à la grossesse.

Il est nécessaire de vérifier 3 mois après l'accouchement la glycorégulation.

## C. Affections thyroïdiennes

### 1. Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie pendant la grossesse n'est pas rare : il peut s'agir de thyrotoxicose gestationnelle (2 % des grossesses), ou de la maladie de Basedow (0,2 % des grossesses)

#### a. Etiologies et risques

##### 1) Thyrotoxicose gestationnelle transitoire

Elle est transitoire et passe souvent inaperçue mais peut rarement, créer une thyrotoxicose importante nécessitant un traitement. Elle est à distinguer d'une maladie de Basedow (absence d'anticorps).

Elle est due à l'effet stimulant de l'hCG sur le récepteur de la TSH. Elle se manifeste au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse par une nervosité excessive, une tachycardie, l'absence de prise de poids. Elle s'accompagne, dans les formes sévères de vomissements très importants (*hyperemesis gravidarum*) qui peuvent être responsables d'une perte de poids et d'une déshydratation chez la mère et d'un faible poids de naissance chez l'enfant. Ils régressent généralement à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre.

##### 2) Maladie de Basedow

C'est une maladie auto-immune due à des anticorps stimulant le récepteur de la TSH. Elle survient sur un terrain génétiquement prédisposé. On observe des signes de thyrotoxicose (amaigrissement, tachycardie, asthénie) et des signes spécifiques (goitre, manifestations oculaires). Les anticorps anti TSH traversent la barrière placentaire et vont stimuler la thyroïde fœtale. L'hyperthyroïdie fœtale est responsable d'un retard de croissance, d'une tachycardie (rythme cardiaque > 160 battements/min) et d'une insuffisance cardiaque.

#### b. Prise en charge

L'hyperthyroïdie de la femme enceinte doit être traitée et surveillée en milieu spécialisé : il faut trouver un équilibre entre le risque de l'hyperthyroïdie maternelle et de l'hypothyroïdie fœtale iatrogène.

##### 1) Cas de la thyrotoxicose gestationnelle transitoire

On préconisera le repos au calme, éventuellement des bêta-bloquants en attendant la régression spontanée.

## 2) Cas de la maladie de Basedow

Les antithyroïdiens de synthèse (ATS) passent la barrière placentaire. On utilisera donc des faibles doses de façon à maintenir la femme à la limite de l'hyperthyroïdie. Le propylthiouracile = PTU = Proracyl® sera préféré au Néomercazole = Carbimazole® car avec ce dernier quelques anomalies ont été décrites : aplasies circonscrites du cuir chevelu, atrésies des choanes, atrésies œsophagiennes.

L'utilisation du propranolol est possible pour diminuer les signes d'hyperthyroïdie. La thyroïdectomie est exceptionnelle et est réservée aux échecs du traitement médical.

Une surveillance rapprochée de la mère est nécessaire. Elle comprend le dosage de la T4 libre, de la TSH, des anticorps anti TSH ainsi que la NFS.

Il faut rappeler que toute femme ayant des antécédents de maladie de Basedow doit bénéficier, dès le début de la grossesse d'une mesure d'anticorps anti TSH.

La surveillance du fœtus se fait par l'échographie qui permet de dépister une hyperthyroïdie fœtale (tachycardie, goitre) par passage transplacentaire d'anticorps ou une hypothyroïdie fœtale (goitre) par passage transplacentaire d'ATS.

## **2. Hypothyroïdie**

Les hypothyroïdies pendant la grossesse sont rares (2 ‰), car une hypothyroïdie non traitée entraîne un cycle anovulatoire.

La cause la plus fréquente d'hypothyroïdie pendant la grossesse est la thyroïdite auto-immune d'Hashimoto. Les autres causes sont la carence chronique en iode, une hypothyroïdie secondaire à un traitement chirurgical ou radiothérapeutique.

### **a. Risques**

#### 1) Fœtaux

Comme la thyroïde fœtale ne commence à fonctionner qu'à douze semaines, les hormones de la mère sont primordiales au développement neurologique, qui se fait principalement au premier trimestre. Un enfant de mère dont l'hypothyroïdie n'a pas été supplémentée a un QI inférieur, de 4 à 7 points en moyenne, par rapport à un enfant né de mère normale ou supplémentée adéquatement. L'hypothyroïdie chez la mère est également responsable de retard de croissance *in utero*.

#### 2) Maternels

Les risques maternels les plus fréquents sont l'hypertension artérielle et la pré-éclampsie. Il existe également un risque d'avortement prématuré.



### 3) La thyroïdite du post-partum

La grossesse est une circonstance particulière sur le plan de l'immuno-pathologie car, pour qu'une femme tolère un enfant qui lui est génétiquement étranger à 50 %, il est important qu'elle puisse modifier et réduire sa capacité de réaction immunitaire. Pendant la grossesse, il y a donc réduction des phénomènes immunitaires et il est démontré que certaines maladies auto-immunes voient spontanément leur évolution se réduire pendant la grossesse. Cette diminution est suivie, après l'accouchement, d'un phénomène de rebond. Pendant la période du *postpartum* (3 à 18 mois), on peut voir apparaître, chez des femmes prédisposées génétiquement, certaines manifestations de maladies auto-immunes thyroïdiennes.

Elle touche environ 5 % des femmes dans les semaines suivant l'accouchement. Les anticorps antithyroïdiens sont positifs dans 90 % des cas. Elle se manifeste par une hyperthyroïdie transitoire suivie d'une hypothyroïdie, transitoire le plus souvent (moins d'un an) ; récidivante à distance dans 40 % des cas ; définitive dans 20 % des cas dans les 4 ans.

#### **b. Prise en charge**

##### 1) Cas de l'hypothyroïdie préexistante à la grossesse

Les besoins en L-T4 augmentent d'environ 25 à 50 %. Par conséquent la posologie doit être majorée dès le début de la grossesse puis tout au long de celle-ci afin de maintenir la T4 libre normale, et la TSH dans la moitié inférieure de la normale ( $>2\text{mU/l}$ ). Après l'accouchement, il faudra revenir aux doses d'avant la grossesse et refaire un dosage de TSH dans les 8 semaines.

##### 2) Cas de l'hypothyroïdie découverte pendant la grossesse

On prescrira  $100\mu\text{g/jour}$  que l'on ajustera en fonction du taux de TSH dosé à 6 ou 8 semaines d'intervalle.

## **D. Epilepsie**

Chaque année en France, environ 3000 grossesses concernent des femmes épileptiques. La grossesse et son évolution sont sans particularités dans 90 % des cas. Dans environ un quart des cas, les crises voient leur fréquence augmenter et cela pour plusieurs raisons : diminution de l'absorption, augmentation du volume de distribution, augmentation de l'excrétion rénale. Cependant dans nombre de cas, l'augmentation de la fraction libre en antiépileptique par diminution de la liaison aux protéines plasmatiques compense naturellement la baisse du taux plasmatique.

## 1. Risques

### a. Fœtaux

Les états de mal convulsif restent associés à une mortalité fœtale élevée. Les crises généralisées tonico-cloniques peuvent entraîner une acidose lactique et une diminution du débit sanguin placentaire délétères pour le fœtus. Les absences et les myoclonies semblent ne pas avoir d'effet sur le fœtus.

La fréquence des malformations congénitales est doublée ou triplée chez les enfants de femmes épileptiques par rapport à la population générale. Elles sont le plus souvent dues aux traitements antiépileptiques, mais pas seulement. En effet les enfants de femmes épileptiques non traitées présentent un taux de malformations discrètement supérieur à celui de la population générale. Le facteur le plus important est représenté par les antécédents familiaux de malformations congénitales.

Les effets tératogènes s'exercent durant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse (organogénèse). Les malformations observées sont diverses : cardiaques, squelettiques, uro-génitales, fentes oro-faciales, retard de croissance intra-utérin. Seuls les défauts de fermeture du tube neural (*spina bifida*) semblent significativement corrélés à un traitement par valproate de sodium ou par carbamazépine.

### b. Maternels

Le risque de mort maternelle est multiplié par 10 en cas de crise durant la grossesse par rapport à la population générale.

## 2. Prise en charge

L'association grossesse et épilepsie pose plusieurs problèmes : la survenue de crise est potentiellement dangereuse et doit être évitée ; en contre partie, tous les antiépileptiques traversent le placenta et sont liés à une augmentation des malformations congénitales.

Les traitements par phénobarbital = Gardéнал® et phénytoïne = Di-Hydan® peuvent entraîner des malformations cardiaques et faciales. L'acide valproïque = Dépakine® et la carbamazépine = Tégréтол® sont associés à un risque élevé de spina-bifida et d'hypospadias. L'acide valproïque est le plus tératogène des anticonvulsivants : il multiplie le risque de malformation par 4 ou 5. Les nouveaux antiépileptiques lamotrigine = Lamictal® et gabapentine = Neurontin® ne paraissent pas ou peu tératogènes. Le risque de malformations est majoré en cas de polythérapie et semble être dose-dépendant (dose toxique en acide valproïque > 1000mg/jour).

Toute grossesse chez une patiente épileptique doit être planifiée. L'interruption brutale du traitement et la mauvaise observance représentent les situations les plus à risque. L'information éclairée de la mère est donc primordiale.

Si l'arrêt du traitement paraît envisageable, il doit être réalisé au moins 6 mois avant la conception, le risque de récurrence de convulsion étant maximal pendant les 6 premiers mois qui suivent l'arrêt du traitement. Si la femme doit continuer le traitement, il est conseillé d'utiliser la dose minimale efficace d'antiépileptique et si possible de choisir une monothérapie.

La lamotrigine est l'antiépileptique le mieux toléré chez la femme enceinte. Si la femme est sous acide valproïque, il faut envisager son arrêt et son relais par un autre antiépileptique.

Pour les femmes traitées par acide valproïque, une supplémentation en folates (5 mg/jour) un mois avant la conception jusqu'à 2 mois de grossesse était préconisée, mais a fait preuve de son inefficacité lors de nombreuses études.

L'administration de vitamine K1 (10mg/jour) pendant les 15 jours précédant l'accouchement, prévient le syndrome hémorragique du nouveau né exposé aux médicaments inducteurs enzymatiques (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine).

Des échographies doivent être prévues : vers 8-10 SA pour préciser l'âge gestationnel, une seconde entre la 16<sup>ème</sup> et la 18<sup>ème</sup> SA pour rechercher un défaut de fermeture du tube neural qui amènera à proposer une interruption thérapeutique de grossesse. Une échographie réalisée entre la 22<sup>ème</sup> et la 26<sup>ème</sup> semaine recherchera une fente labio-palatine ou des malformations cardiaques.

## **E. Asthme**

L'asthme concerne en France 4 à 10 % des grossesses. En règle générale, il s'améliore pendant le dernier mois de grossesse et reste quiescent au moment du travail. Cependant, les femmes présentant un asthme sévère ont souvent une aggravation au cours de la grossesse et les troubles reviennent à leur niveau antérieur dans les 3 mois qui suivent l'accouchement.

### **1. Risques**

L'asthme léger ou modéré n'entraîne pas de complications maternelles ou fœtales. En revanche, l'asthme sévère augmente le risque d'accouchement prématuré, de pré-éclampsie, de retard de croissance *in utero* ainsi que la mortalité périnatale et la morbidité maternelle.

Il n'y a pas d'augmentation du taux de malformations.

Les études épidémiologiques, montrent que les risques de l'asthme mal maîtrisé sont plus importants pour la mère et le fœtus que les risques des traitements médicamenteux.

## 2. Prise en charge

Un bon contrôle de l'asthme nécessite une bonne compréhension de son étiologie, en se souvenant qu'environ 80 % des jeunes femmes asthmatiques présentent une sensibilité à des aéro-allergènes courants (animaux, acariens, pollens, moisissures). Contrôler l'environnement est indiqué non seulement en ce qui concerne les allergènes, mais aussi les irritants potentiels (fumée de tabac notamment).

L'anamnèse, la clinique et les tests fonctionnels permettront d'estimer le degré de sévérité de l'asthme, ce qui est indispensable pour établir un traitement correct.

Enfin, l'éducation de la patiente enceinte est particulièrement importante, puisque la compliance semble encore moins bonne durant la grossesse en raison des craintes que ces jeunes femmes ont, quant à la sécurité des médicaments proposés. Il est donc nécessaire qu'elles sachent qu'une tératogénicité n'a été formellement démontrée pour aucun des médicaments classiquement utilisés, que par contre, un asthme mal stabilisé peut entraîner des séquelles irréversibles chez le fœtus.

Dans les asthmes intermittents, l'inhalation de  $\beta_2$  mimétiques (Terbutaline = Bricanyl®, Salbutamol = Ventoline®) peut être utilisée durant toute la grossesse et l'allaitement.

Dans les asthmes chroniques, les corticoïdes inhalés représentent le traitement de premier choix en préférant le budésonide = Pulmicort® ou la bécloéthasone = Bécotide®.

Dans les formes chroniques modérées ou sévères non contrôlées par les corticoïdes inhalés, il est souvent nécessaire d'associer des  $\beta_2$  mimétiques de longue durée d'action (formotérol = Foradil® et le salmétérol = Serevent®). Pour l'instant, les études les concernant sont peu nombreuses, néanmoins ils peuvent être administrés durant la grossesse en raison de leur analogie pharmacologique avec les  $\beta_2$ -mimétiques de courte durée d'action. La voie inhalée sera naturellement préférée.

Il n'existe pas de données concernant le Montélukast = Singulair® (anti-leucotriène).

Aucun effet tératogène n'est connu pour la théophylline mais elle doit être utilisée avec précaution, car elle comporte assez fréquemment des effets indésirables, notamment en raison de la libération de caféine lors de son métabolisme (tachycardie, palpitations, nausées, hyperexcitabilité).

Si l'asthme n'est pas contrôlé par les corticoïdes en aérosol et les broncho-dilatateurs de longue durée d'action, les corticoïdes *per os* peuvent être utilisés malgré les risques d'insuffisance surrénale et de retard de croissance intra utérin.

# - Partie 3 -

## Prévention et conseils à l'officine

### I. Hygiène de vie [46,47,48]

#### A. Alimentation

L'alimentation de la femme enceinte joue un rôle primordial dans le développement du fœtus. En effet, les modifications liées à la grossesse nécessitent l'adaptation des besoins nutritionnels de la femme enceinte. Ils doivent subvenir aux besoins propres de la femme enceinte, aux besoins de son (ses) fœtus et préparer son organisme à l'allaitement.

Dans certains cas il existe des carences et la supplémentation en vitamines et/ou minéraux devient nécessaire.

De plus l'alimentation peut être vectrice de maladies infectieuses, il faudra donc prévenir ce risque.

#### 1. Poids

La prise de poids moyenne totale d'une grossesse normale se situe autour de 12.5 kg.

En 1990, puis en 2004, l'IOM (Institute Of Medecine) a proposé des recommandations concernant la prise de poids optimale pendant la grossesse. Cette dernière serait ainsi fonction de la corpulence initiale des femmes, calculée par l'indice de masse corporelle (IMC). La prise de poids maximale ne devrait donc pas excéder 18 kg chez la femme de poids normal. Chez la patiente obèse, il est recommandé une prise de poids moindre.

IMC avant la grossesse	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Intervalle de prise de poids autorisée en livres	Intervalle de prise de poids autorisée en kg
Maigreur 14	< 18,5	28 – 40	12,5 – 18
Normale	18,5 – 24,9	25 – 35	11,5 – 16
Surpoids	24,9 – 29,9	15 – 25	7 – 11,5
Obésité	> 30	11 – 20	5 – 9

Figure 10 : Recommandations de l'IOM sur la prise de poids optimale pendant la grossesse [63]

En effet, l'obésité a des effets néfastes sur la conception et sur la grossesse. La fertilité est diminuée chez les femmes obèses. De plus, les femmes en surpoids avant leur grossesse ou

celles présentant une prise de poids excessive (définie comme  $> 18$  kg), ont un risque accru de complications vasculaires (HTA gravidique et pré-éclampsie), de diabète gestationnel, de prématurité et de complications lors de l'accouchement dues à la fréquence de la macrosomie fœtale (hémorragie de la délivrance, allongement de la durée du travail, césarienne).

En revanche, lorsque l'IMC est inférieur à 18.5 (maigreur), les carences peuvent diminuer la fertilité et à terme, le nouveau-né sera de plus faible poids.

L'idéal serait donc de revoir ses habitudes alimentaires afin d'en adapter quantitativement et qualitativement la ration, avant la conception d'un enfant.

La grossesse et l'allaitement ne sont pas des périodes favorables pour mener des régimes hyperprotidiques ou hypocaloriques. Ce n'est qu'à distance de la grossesse et de l'allaitement qu'il sera possible d'envisager un régime amaigrissant, parallèlement à la reprise de l'activité physique.

## **2. Recommandations générales**

Chez une femme âgée de 20 à 45 ans dans le cadre d'une activité habituelle, les apports journaliers conseillés sont compris entre 1800 et 2000 Kcal/jour.

La répartition des besoins caloriques se répartit selon l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) de la façon suivante :

Glucides : 55 % (4 Kcal/g) : 150g/j

- 90 % sucres lents
- 10 % sucres rapides

Lipides : 30 % (9 Kcal/g) : 70 à 80g/j

- 25 % d'acides gras monoinsaturés (oméga 9)
- 10 % d'acides gras polyinsaturés (oméga 6 et 3)
- 10 % d'acides gras saturés

Protéines : 15 % (4 Kcal/g) : 0.8 à 1g/kg/j

Selon les recommandations du CNERNA (Centre National d'Etudes et de Recommandations sur la Nutrition et l'Alimentation), l'augmentation des besoins énergétiques est de 150 kcal/jour au 1<sup>er</sup> trimestre, et de 250 à 350 kcal/jour durant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse. Cette élévation des besoins est due au développement du fœtus et du placenta, à l'accroissement de la masse sanguine circulante et à la masse grasse.

Les apports en eau sont de 2.5 l/j dont 40 % apportés par l'alimentation. Un apport hydrique de 1.5 l/j d'eau est indispensable.

Il existe quelques cas particuliers où les apports recommandés sont modifiés :

- femmes enceintes exerçant une activité physique importante : le niveau calorique peut être élevé jusqu'à 3200 Kcal/j avec élévation des apports glucidiques.
- grossesses gémellaires : elles nécessitent une alimentation particulièrement riche en protéines, calcium, fer et vitamines.

Chez la femme enceinte, l'augmentation des besoins caloriques entraîne une modification de la répartition des glucides, lipides et protéines.

#### **a. Les glucides**

Ils sont la principale source d'énergie pour le fœtus. Les besoins glucidiques de la femme enceinte sont majorés : 350 g/j sans excéder 10 % de sucres rapides. En effet, les sucres simples ou rapides (glucose, saccharose, fructose) provoquent une hyperglycémie brutale qui induit une réponse insulínique rapide suivie d'une lipogénèse accrue. Les apports en amidon sont donc préférables.

On trouve les sucres simples dans les fruits, les confiseries et le miel. Les sucres lents sont retrouvés dans les féculents, le pain, les pommes de terre.

Dans les pays industrialisés, l'apport glucidique est suffisant, voire excédentaire.

#### **b. Les lipides**

Ils permettent la synthèse des lipoprotéines du système membranaire cellulaire. De plus, ils ont un rôle dans le fonctionnement du système nerveux et dans l'apport énergétique. Ils apportent également des vitamines liposolubles (A, D, E, K). Les acides gras essentiels ont un rôle dans l'inflammation (synthèse des prostaglandines et des leucotriènes) ainsi que dans le développement cérébral et rétinien.

Dans les pays industrialisés, les apports sont généralement suffisants voire excédentaires. L'apport en lipides doit donc rester constant au cours de la grossesse.

Cependant certains acides gras sont dits essentiels car ils ne peuvent être fabriqués par l'organisme, ils doivent donc être apportés par l'alimentation.

Il s'agit de l'acide linoléique (précurseur des oméga 6) que l'on trouve dans les huiles de tournesol, d'arachide et d'olive ; mais surtout de l'acide  $\alpha$ -linoléique (précurseur des oméga 3) que l'on trouve dans les poissons gras (thon, saumon, sardine).

L'équilibre entre les apports en acides gras oméga 3 et 6 est important lors de l'alimentation car ces deux familles entrent en compétition dans l'organisme, en effet les enzymes utilisées par une voie ne sont plus utilisables par l'autre.

Or, en France nous consommons trop d'oméga 6 et pas assez d'oméga 3. Il semble donc nécessaire d'adapter son alimentation, non sur le plan quantitatif, mais sur le plan qualitatif.

### **c. Les protéines**

Elles assurent le développement du fœtus et de ses annexes.

Certains acides aminés sont dits essentiels car ils ne peuvent être synthétisés par l'organisme mais doivent être apportés par l'alimentation. Il s'agit de la valine, leucine, isoleucine, thréonine, tryptophane, phénylalanine, méthionine et lysine.

Les protéines animales sont plus riches en acides aminés essentiels que les protéines végétales. Le ratio doit être de 2/3 ; 1/3. Les aliments riches en protéines animales sont les œufs, la viande, les poissons et les produits laitiers. Les protéines végétales sont contenues dans les céréales, féculents et légumes verts.

Chez la femme enceinte, un apport supplémentaire de 10 g de protéines/jour au cours du dernier trimestre est suffisant. En France, la consommation moyenne est comprise entre 85 et 95 g/j, en majorité de protéines animales : les besoins sont donc couverts facilement.

### **d. L'hydratation**

L'eau est la seule boisson indispensable à l'organisme.

Elle participe aux modifications physiologiques de la grossesse, telles que l'augmentation de la masse sanguine et la constitution des tissus fœtaux et du liquide amniotique. Un bon apport hydrique réduit les risques d'infection urinaire et de constipation et permet de faire face aux pertes dues à la respiration et à la transpiration.

2,5 litres d'eau par jour sont nécessaires pendant la grossesse et l'allaitement ; 1 litre est fourni par les aliments et 1,5 litre par les boissons (eau, tisanes, lait demi-écrémé...).

L'eau contient des minéraux en quantité variable. Les eaux de source ou eaux minérales ne sont pas indispensables et l'eau du robinet est tout à fait recommandable. Mais si la femme enceinte préfère l'eau en bouteille, il est conseillé de consommer des eaux riches en minéraux (calcium, magnésium) et pas trop riches en sodium.

Pendant la grossesse et l'allaitement, certaines boissons (sodas, jus de fruit, café, boissons à base de soja) ne doivent être consommées qu'en petites quantités.

Les boissons alcoolisées sont à proscrire totalement.



On déconseille le thé et le café en grandes quantités (au-delà de 1 litre par jour) car ils peuvent diminuer l'absorption du fer d'origine végétale. Il est conseillé de privilégier plutôt les tisanes et le décaféiné.

#### **e. Aliments à éviter**

##### 1) La caféine

La caféine est présente en proportion variable dans un certain nombre de boissons : café, thé, chocolat, certains sodas, boissons énergisantes...

Aucun effet néfaste malformatif ou fœtotoxique ne lui est attribué, y compris dans le cas d'une consommation importante (4 tasses ou plus de café par jour).

Seuls quelques troubles du rythme cardiaque fœtal et/ou néonatal rapidement résolutifs ont été décrits dans les situations de consommation d'au moins 5 tasses de café ou 3 litres de cola par jour.

##### 2) Les phyto-œstrogènes

Naturellement présents dans certaines plantes, particulièrement le soja, les phyto-estrogènes présentent une similitude de structure avec l'œstradiol et sont capables de se lier aux récepteurs estrogéniques.

La recommandation pour la population générale de ne pas dépasser la consommation de 1 mg/kg/j de phyto-estrogènes doit particulièrement être respectée lors de la grossesse et de l'allaitement. En effet, une partie des phyto-estrogènes ingérés traverse le placenta et se retrouve chez le fœtus ; ils sont également excrétés dans le lait maternel.

Des expériences chez l'animal ont montré des anomalies de développement des organes génitaux et des troubles de la fertilité de la progéniture après exposition *in utero* ou néonatale aux phyto-estrogènes. Même si aucune anomalie de ce type n'a été décrite chez l'homme, ces résultats expérimentaux incitent à la prudence.

Il convient donc non seulement d'éviter la consommation de compléments alimentaires contenant des phyto-estrogènes pendant la grossesse et l'allaitement, mais également de limiter celle d'aliments à base de soja (tonyu ou « jus » de soja, tofu, desserts à base de soja) qui doivent être limités à un par jour.

##### 3) La vitamine A

Dans l'espèce humaine, le risque tératogène de la vitamine A n'a été évoqué qu'avec des apports très élevés, à doses pharmacologiques (au-delà de dix fois les apports nutritionnels conseillés). Cependant, en raison de la teneur élevée en vitamine A des foies d'animaux, il est recommandé par prudence en France que les femmes enceintes évitent de manger du foie

(quelle que soit l'espèce) et des produits à base de foie. Néanmoins, une femme en ayant consommé sans savoir qu'elle était enceinte ne doit pas s'en inquiéter.

#### 4) Le méthylmercure

Certains poissons peuvent contenir des teneurs élevées en méthylmercure, qui varient notamment en fonction de l'espèce du poisson ou du lieu de pêche. Compte tenu de la sensibilité particulière du système nerveux central à l'action toxique du méthylmercure durant le développement du fœtus, mise en évidence par des données expérimentales ou accidentelles lors d'expositions très élevées, il est recommandé aux femmes enceintes et à celles qui allaitent de varier les espèces qu'elles consomment et, à titre de précaution, d'éviter l'espadon, le marlin et le siki.

### **3. Risque alimentaire infectieux**

De nombreuses maladies microbiennes et parasitaires liées à la manipulation ou à la consommation d'aliments infectés peuvent provoquer, au cours de la grossesse des infections graves, autant pour la mère que pour le fœtus.

#### **a. Toxoplasmose**

Le risque de toxoplasmose existe uniquement si la patiente n'est pas immunisée (absence d'anticorps détectés dans le sang). Cette maladie, bénigne pour la mère, est due à un parasite qui peut être mortel pour le fœtus.

La contamination se fait par l'ingestion de bradyzoïtes contenus dans la viande mal cuite (bœuf, mouton, porc) ou d'oocystes infestants, à partir de fruits ou de légumes souillés par des déjections de chat.

La prévention est essentielle car il n'existe pas de vaccin. La femme enceinte non immunisée doit respecter les règles suivantes :

- Lavage des mains avec brossage des ongles, avant et après toute manipulation des aliments, après avoir jardiné ou touché des objets souillés par de la terre.
- Lavage soigneux des aliments en contact avec de la terre (légumes, herbes aromatiques, certains fruits).
- Lavage soigneux des surfaces et des ustensiles utilisés après chaque manipulation d'aliments.
- Consommer uniquement de la viande bien cuite (> 65°C pendant 10 minutes) ou préalablement congelée (3 semaines à -20°C).
- Faire laver la litière du chat avec de l'eau bouillante tous les jours, si possible par une autre personne que la femme enceinte ou en mettant des gants. Le nettoyage à

l'Eau de Javel n'apporte pas de garantie supplémentaire. Les griffures du chat ne sont pas à risque.

### **b. Listériose [49]**

La listériose, maladie bénigne pour la mère, se transmet par ingestion d'aliments (fromages, laitages, charcuteries, graines germées) contaminés. La bactérie est sensible à la chaleur mais se multiplie à 4°C, de plus elle n'altère pas le goût des aliments.

Certaines règles d'hygiène sont donc à respecter, ainsi que certains aliments à éviter chez la femme enceinte :

- Nettoyer fréquemment avec de l'eau javellisée le réfrigérateur.
- Réchauffer soigneusement les restes alimentaires et les plats cuisinés.
- Conserver les aliments crus séparément des aliments cuits ou prêts à être consommés.
- Respecter les dates limites de consommation.
- Eviter la consommation de fromages à pâte molle au lait cru.
- Enlever la croûte des fromages avant consommation.
- Eviter la consommation de fromages vendus râpés.
- Eviter la consommation de poissons fumés, coquillages crus, surimi, tarama.
- Eviter la consommation de graines germées crues (soja, luzerne).
- Eviter la consommation de produits de charcuterie cuite (pâté, rillettes, produits en gelée, jambon cuit).
- Eviter la consommation de produits de charcuterie crue (lardons, bacon, jambon cru) consommés en l'état. Les faire cuire avant consommation.
- Eviter la consommation de produits achetés au rayon traiteur.

## **B. Supplémentation [50]**

Les besoins des femmes enceintes sont généralement couverts par une alimentation variée.

En effet, un ensemble de mécanismes se met en place au cours de la grossesse pour couvrir les besoins en énergie, protéines, vitamines, minéraux et oligoéléments liés à la croissance du fœtus et aux modifications de l'organisme maternel.

Ces mécanismes sont les suivants :

- un accroissement progressif de l'appétit, donc de la consommation alimentaire spontanée ; il en résulte, si l'alimentation est variée, une augmentation des apports en vitamines, minéraux..., qui contribuent directement à la couverture des besoins.

- les réserves de l'organisme maternel participent aux besoins du fœtus et limitent les effets des fluctuations de la consommation alimentaire maternelle ; leur rôle au cours de la grossesse souligne l'importance d'un bon état nutritionnel préalable pour les futures mères.
- une adaptation très précoce du métabolisme de nombreux nutriments à la grossesse ; par exemple, les bilans d'azote et de calcium deviennent positifs dès le 2<sup>ème</sup> trimestre de la gestation ; de la même façon, l'absorption intestinale du fer augmente pour atteindre au cours des derniers mois des valeurs cinq à neuf fois plus élevées qu'en début de grossesse.

La plupart de ces modifications sont acquises au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre, voire dès le 1<sup>er</sup>, c'est-à-dire à un moment où les besoins du fœtus sont encore modestes ou négligeables ; une part importante des besoins est donc couverte grâce à une adaptation anticipée du métabolisme maternel qui permet la constitution de réserves mobilisables au cours du dernier trimestre, lorsque la croissance fœtale est la plus rapide.

- le rôle du placenta et l'efficacité avec laquelle il tire parti des réserves maternelles, par exemple, le «statut» en fer, calcium ou vitamine A du nouveau-né est, dans de larges limites, indépendant de celui de sa mère.

Ces mécanismes d'adaptation permettent aux femmes en bonne santé, qui ont une alimentation variée et suffisante, de mener une grossesse normale à son terme.

Une supplémentation n'est donc indispensable qu'en cas de carence.

Des recommandations ont toutefois été émises en ce qui concerne l'acide folique, la vitamine D et l'iode.

## **1. Minéraux et oligo-éléments**

### **a. Le calcium**

Le calcium est le minéral le plus abondant du corps humain. Il contribue principalement à la formation et à la solidité des os et des dents. Une faible partie intervient sur la coagulation sanguine, la contraction musculaire, la conduction nerveuse...

Le squelette de l'enfant à terme contient environ 30 g de calcium et 17 g de phosphates ; les trois quarts de ce contenu minéral sont déposés pendant le dernier trimestre de grossesse.

Il en résulte une augmentation des besoins maternels en calcium et en phosphore, surtout à partir du sixième mois.

Les besoins d'un adulte en calcium sont de 400 mg à 1 g/j, chez la femme enceinte ils se situent entre 1000 mg/j au 1<sup>er</sup> trimestre et 2000 mg/j au 2<sup>nd</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre. En France, la consommation moyenne de calcium est de 700 à 1100 mg/j de calcium. La couverture des besoins calciques de la grossesse n'est donc pas respectée.

Cependant, dès 12 semaines de grossesse le métabolisme du calcium est modifié facilitant ainsi les besoins qui augmentent (augmentation de l'absorption, diminution de l'excrétion urinaire). Mais cette adaptation n'est possible qu'en présence de réserves suffisantes de vitamine D.

On trouve le calcium dans les laitages et les fromages mais également dans l'eau (Hepar®, Contrex®, Vittel®). Il est conseillé de consommer 3 produits laitiers par jour (lait, yaourt, fromage). Ce repère est le même pour tous les adultes. En ce qui concerne les adolescentes, il leur est recommandé de consommer 3 ou 4 produits laitiers par jour.

Le calcium est également étudié pour sa possible implication dans la diminution des risques de troubles hypertensifs et de pré-éclampsie, de dépression du post-partum (baby blues), de tension élevée chez le nouveau né et de prématurité.

La majorité des études ont conclu qu'un apport calcique inférieur à 2 g/j n'entraîne pas d'effet secondaire notable.

Actuellement, les études n'ont pu fournir d'explications satisfaisantes sur les mécanismes des effets du calcium, sur la réduction de la pression artérielle. Cependant, une diminution significative du risque d'hypertension artérielle gravidique a été observée.

En France, le CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France) ne recommande pas la supplémentation systématique en calcium pour prévenir les hypertensions artérielles gravidiques.

#### **b. Le sodium**

Le sodium stimule la pression sanguine. Ses effets sont ceux inverses du potassium. L'équilibre entre les deux doit donc être respecté.

Le sodium est présent dans tout ce qui est aqueux, c'est-à-dire les liquides de tous les organismes.

Les besoins généraux en sodium se situent entre 1 à 2 g/jour, or dans les pays industrialisés la consommation se trouve aux alentours de 10 g/jour.

Cependant pendant la grossesse, les besoins en sodium sont modifiés. En effet, le volume sanguin est augmenté et les apports en sodium doivent être satisfaisants pour maintenir l'osmolarité sanguine.

Il n'est donc pas nécessaire de restreindre l'apport de sodium pendant la grossesse.

### **c. Le magnésium**

Le magnésium est impliqué dans l'excitabilité neuromusculaire et dans les systèmes de production et de transport d'énergie. Il joue également un rôle dans l'équilibre ionique des membranes cellulaires.

Pendant la grossesse les apports recommandés sont de 400 à 500 mg/jour. Les déficits sont fréquents et sont responsables de crampes musculaires, sensation de fatigue, insomnie...

Les aliments les plus riches en magnésium sont les fruits et les légumes secs, le cacao, les céréales, les figues, les bananes et certaines eaux (Vittel®, Hépar®, Badoit®).

Le seul effet démontré d'une supplémentation en magnésium pendant la grossesse est l'amélioration des crampes musculaires des membres inférieurs.

Le CNGOF ne préconise pas une supplémentation systématique des femmes enceintes. Pour les femmes souffrant de crampes musculaires, une supplémentation par 5 mmol/jour de magnésium *per os* pendant 3 mois peut être proposée.

### **d. Le fer**

Le fer est l'oligo-élément principal de l'organisme. Il est indispensable au transport de l'oxygène par l'hémoglobine et au fonctionnement musculaire du fait de sa présence dans la myoglobine.

On retrouve du fer dans les légumes secs, le cacao, les abats, le foie, les viandes rouges et les poissons.

Mais le pourcentage de fer absorbé est différent suivant les aliments consommés : le fer présent dans les produits d'origine animale est absorbé à 25 %, par contre celui retrouvé dans les produits d'origine végétale a un coefficient d'absorption de 5 %.

De plus certains produits consommés en même temps que le fer peuvent modifier son absorption. Le thé, le café et le calcium réduisent son absorption, au contraire la vitamine C l'augmente.

Mais la capacité d'absorption du fer est corrélée à sa présence dans l'organisme : chez les personnes carencées, l'absorption augmente.

Chez la femme enceinte, les besoins en fer augmentent, surtout à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre. En effet, la masse érythrocytaire va augmenter dès la fin du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. La formation du placenta et des réserves fœtales se constitue essentiellement lors du dernier trimestre. Il faut ajouter à cela, les pertes de fer physiologiques par les urines et la voie digestive ; ainsi que celle liée aux hémorragies de l'accouchement et du *postpartum*. Au total c'est plus de 1g de fer qui sera nécessaire à la femme enceinte pour couvrir les besoins de la grossesse.

Les besoins journaliers en fer pendant la grossesse sont estimés entre 15 et 20 mg lors des deux premiers trimestres, et 30 mg/j au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre. La consommation moyenne en fer dans la population française se situe entre 10 et 15 mg/jour.

On pourrait donc conclure à un risque de carence martiale chez les femmes enceintes, mais certaines modifications physiologiques du métabolisme se mettent en place pour remédier à cela. Lors de la grossesse, on observe une augmentation de l'absorption intestinale de fer, ainsi qu'une diminution de son utilisation en réponse à une diminution des réserves. Cette adaptation physiologique, associée à l'aménorrhée permet donc d'optimiser le métabolisme du fer et de faire face aux besoins supplémentaires.

Ainsi, les besoins en fer de la femme enceinte sont généralement couverts par une alimentation équilibrée à condition que la ration alimentaire soit suffisante et sans exclusion des produits d'origine animale et que les réserves en fer soient présentes.

En effet, avant de démarrer une grossesse, une réserve de 500 mg de fer semble nécessaire. Or certaines femmes ont une réserve ferrique bien inférieure, particulièrement en cas de grossesses rapprochées, de régime végétarien ou d'hémorragies mensuelles abondantes.

Il semble donc nécessaire de mesurer l'état des réserves avant le début de la grossesse, ou tout du moins au cours du 1<sup>er</sup> trimestre.

La principale conséquence de la carence en fer au cours de la grossesse est l'anémie ferriprive qui est définie par l'OMS par une hémoglobine < 11 g/dl au cours des 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse et < 10.5 g/dl au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre. L'anémie par carence martiale est accompagnée d'un déficit des réserves en fer (ferritine < 12 µg/l).

Cette anémie est responsable d'une augmentation de la mortalité maternelle périnatale, ainsi que du risque de prématurité.

Les autres conséquences pour la mère sont une grande fatigue, une diminution de la capacité physique à l'effort et de la résistance aux infections.

Environ 30 % des femmes enceintes développent une anémie par carence martiale.

Pour autant, cette supplémentation ne doit pas être systématique, car elle entraîne une diminution de l'absorption de zinc et de cuivre, ainsi que des céphalées et des troubles digestifs.

Le CNGOF recommande à l'heure actuelle en France, de ne supplémenter que les patientes présentant une anémie prouvée à la NFS car les apports alimentaires suffisent le plus souvent. Chez les femmes enceintes anémiées, une administration de 30 à 60 mg de fer par jour sera mise en place jusqu'à correction de l'anémie. Un hémogramme sera pratiqué six semaines après pour vérifier.

#### **e. Le zinc [51]**

Le zinc participe à la synthèse de nombreux métabolites et intervient par ce biais dans la multiplication cellulaire, l'immunité, la reproduction et la protection contre les radicaux libres.

Les besoins en zinc pendant la grossesse sont estimés à 20 mg/jour.

On retrouve du zinc dans les viandes rouges, les fruits de mer (particulièrement les huîtres) et les céréales complètes.

Cependant, l'acide phytique contenu dans les céréales, le maïs et le riz est un important inhibiteur de l'absorption du zinc. Le cuivre et le fer exercent un effet compétitif sur l'absorption du zinc. Certains médicaments sont chélateurs du zinc (D-pénicillamine, cimétidine).

Dans les pays en voie de développement, la carence en zinc est fréquente du fait de l'alimentation riche en céréales. Dans les pays riches, la carence en zinc est surtout retrouvée chez les végétariennes.

Les conséquences d'une carence en zinc sont difficiles à apprécier. Certaines études ont rapportés un plus faible poids de naissance, une HTA gravidique, une pré-éclampsie, une durée prolongée du travail, ainsi qu'une menace d'accouchement prématuré.

Il n'existe actuellement aucune preuve de la nécessité d'une supplémentation en zinc durant la grossesse. Le CNGOF a donc conclu en l'absence de justification d'une supplémentation systématique en zinc. Dans le cas des végétariennes, une supplémentation pourrait s'avérer utile.

#### **f. L'iode [52]**

L'iode participe à la synthèse des hormones thyroïdiennes qui sont impliquées dans le développement du système nerveux.



Le fœtus n'est pas capable de synthétiser les hormones thyroïdiennes lors du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse et utilise donc celles de sa mère, entraînant un transfert transplacentaire de l'iode. Par ailleurs, la clairance rénale de l'iode augmente physiologiquement chez la femme enceinte. Les besoins en iode sont donc accrus au cours de la grossesse : 150 à 200 µg/jour. Or en France, 12 à 25 % des femmes auraient des apports en iode en dessous de ces recommandations (notamment dans les régions éloignées de la mer).

On trouve essentiellement de l'iode dans les produits de la mer. Certains légumes (ail, oignon, haricot, navet...) en contiennent en quantité moindre, en fonction de la richesse en iode du sol.

Afin que chaque personne dispose d'un apport en iode suffisant, l'OMS et l'UNICEF recommandent l'iodation universelle du sel comme stratégie mondiale.

Grace à cette mesure de prévention on n'observe plus de carence grave en iode dans les pays industrialisés.

Mais la carence modérée existe encore et est responsable d'altérations thyroïdiennes maternelles et fœtales. On observe chez la femme enceinte une hyperplasie thyroïdienne pouvant se traduire par l'apparition d'un goitre. Chez le fœtus la carence en iode va causer une diminution des performances intellectuelles, un goitre ainsi qu'une hypothyroïdie du nouveau né.

Selon les dernières recommandations de l'OMS en 2006, une prophylaxie iodée systématique devrait être proposée : 100 µg/jour chez les femmes en âge de procréer et 200 µg/ jour dès le début de la grossesse, pendant toute la grossesse et l'allaitement.

En France, ces recommandations n'ont pas été reprises par la HAS qui estime qu'il n'y a pas d'argument pour proposer systématiquement une supplémentation en iode en dehors de populations à risque de carence (régions traditionnelles françaises du goitre endémique, immigrés, surtout de la zone sub-saharienne Mali). Dans ce cas on supplémentera par 100 à 150 µg/jour d'iodure de potassium *per os*.

#### **g. Le cuivre**

Le cuivre est nécessaire à la formation d'hémoglobine. Il favorise également l'absorption intestinale de fer. Pendant la grossesse, le fœtus dépend totalement de l'apport en cuivre maternel. Le fœtus stocke le cuivre principalement pendant le dernier trimestre de la grossesse. Une naissance prématurée, réduit le temps pendant lequel le fœtus peut accumuler le cuivre dans son foie.

Les besoins quotidiens en cuivre sont de 1.5 à 3 mg/jour.

On trouve du cuivre dans le foie, les crustacés, les huitres et les légumes verts. Avec une alimentation variée les besoins en cuivre sont couverts et les carences sont rares.

Les interactions métaboliques du cuivre, du zinc et du fer incitent à une supplémentation en cas de traitement avec du fer ou du zinc.

#### **h. Le chrome**

Le chrome potentialise les effets de l'insuline et améliore la tolérance au glucose. Il diminue également le cholestérol total et le cholestérol LDL.

Les apports recommandés se situent entre 50 et 200 µg/jour.

Dans la population française, ils semblent insuffisants, surtout chez les personnes qui consomment en majorité des sucres raffinés.

On trouve du chrome dans les céréales complètes, le germe de blé, la levure de bière et les abats.

Il n'existe actuellement pas de recommandations concernant la supplémentation en chrome lors de la grossesse.

#### **i. Le fluor**

A partir du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse, le fluor intervient dans la minéralisation des dents de lait. S'il est prescrit durant les premiers mois de vie et jusqu'à 3-4 ans, il diminue la fréquence des caries.

Les besoins sont estimés à 1 mg/jour.

On trouve du fluor dans les végétaux, le thé, l'eau de Badoit, les céréales...

## **2. Vitamines liposolubles**

Les vitamines liposolubles sont absorbables avec les graisses et comme celles-ci, sont stockables dans l'organisme.

#### **a. La vitamine A ou Rétinol**

La vitamine A joue un rôle dans la fonction visuelle. Elle participe également à la différenciation et à la croissance cellulaire, à l'immunité et à la protection de la peau.

Le rétinol est le principal précurseur de la vitamine A active.

L'organisme peut transformer en vitamine A certains caroténoïdes provenant des végétaux. On qualifie ces caroténoïdes de provitamines A. Parmi eux, le bêta-carotène est de loin la provitamine A la plus importante.

La croissance fœtale et la formation tissulaire pendant la grossesse, font que les besoins de la femme enceinte en vitamine A sont augmentés. Ils se situent entre 600 et 1000 µg/jour. Dans les pays industrialisés la consommation de vitamine A est proche des recommandations.

Les sources de vitamine A sont exclusivement animales : foie de viande, huile de foie de poisson, laitages, jaune d'œuf...

Le bêta-carotène, en revanche se trouve surtout dans les végétaux : carottes, abricots, mangue, salade verte, patate douce...

Cependant, à forte dose la vitamine A est tératogène. Elle est responsable de nombreuses malformations chez le fœtus (hypoplasie des oreilles, déformation nasale, hypoplasie mandibulaire, hydrocéphalie, malformations cardiaques...)

Par contre l'ingestion de grandes quantités de bêta-carotène n'induit aucun effet toxique, du fait de la limitation physiologique de sa transformation en rétinol. Il se dépose uniquement dans la peau et lui donne une couleur orangée.

Il semble difficile de définir un seuil à partir duquel le risque de malformations est présent. De ce fait, il est conseillé aux femmes enceintes de limiter leur consommation de foie de viande et d'éviter les compléments alimentaires contenant de la vitamine A.

Comme nous l'avons vu précédemment certains anti-acnéiques sont des dérivés de synthèse de la vitamine A. Ils sont formellement contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse.

En 1997, le CNGOF a conclu à une absence de justification d'une supplémentation en vitamine A chez la femme enceinte.

#### **b. La vitamine D ou Calciférol**

La vitamine D assure la minéralisation osseuse : c'est une hormone hypercalcémiante. elle favorise l'absorption intestinale du calcium et contrôle la réabsorption rénale du calcium. Elle stimule également les ostéoclastes responsables de la résorption osseuse.

Il s'agit d'une véritable hormone synthétisée dans l'organisme à partir du cholestérol sous l'influence des rayonnements UV : c'est la vitamine D endogène, principale source pour l'organisme. Durant l'automne et l'hiver quand les rayonnements sont insuffisants, la synthèse peut être diminuée.

La vitamine D exogène, apportée par l'alimentation existe sous deux formes : la vitamine D2 ou ergocalciférol contenue dans les végétaux (germe de blé) et la vitamine D3 ou cholécalciférol contenue dans les poissons gras et les foies de viande.

Les apports recommandés lors de la grossesse sont de 400 UI/jour. Les femmes enceintes présentent souvent une carence en fin de grossesse, surtout si celle-ci se situe pendant les

mois d'hiver, avec un régime végétarien, sur une peau noire (la mélanine rentre en compétition avec le cholestérol pour les rayons UV) ou chez une ethnie dont la majorité de la peau est recouverte.

Sa carence est responsable du rachitisme chez l'enfant (déformations osseuses) et de l'ostéomalacie chez l'adulte.

En conséquence, le CNGOF recommande la supplémentation systématique en vitamine D au début du 7<sup>ème</sup> mois de grossesse en prise unique de 100 000 UI sous la forme d'une ampoule d'Uvedose®.

### **c. La vitamine E ou Tocophérol**

La vitamine E est un puissant antioxydant. Elle possède également une action anti-thrombotique.

La vitamine E est surtout apportée par des sources végétales : elle est présente en grande quantité dans les huiles et margarines, les fruits oléagineux et les germes de céréales. On en trouve également dans certains produits d'origine animale comme les œufs et le foie.

Durant la grossesse, les pertes en vitamine E à travers les besoins du fœtus sont minimes.

Il n'existe actuellement aucune recommandation de supplémentation en vitamine E pendant la grossesse.

### **d. La vitamine K**

La vitamine K est indispensable à la synthèse des facteurs de la coagulation dits vitamine K dépendants : la prothrombine ou facteur II, la proconvertine ou facteur VII, le facteur anti-hémophilique A ou facteur IX et le facteur de Stuart ou facteur X.

On retrouve de la vitamine K dans les légumes à feuilles vertes (épinards, salades, choux, chou-fleur, brocoli...) ainsi que dans les huiles végétales et le jaune d'œuf.

La carence chez l'adulte est inexistante car une synthèse endogène de vitamine K se produit dans la partie terminale de l'intestin sous l'influence de la fermentation bactérienne. Cette synthèse n'existe pas chez le nouveau né dont le tube digestif est stérile. Les carences sont de ce fait fréquentes chez le nouveau né, d'où l'injection systématique de 5 mg en IM à la naissance.

La naissance prématurée, avant 34 SA, entraîne un risque de lésions cérébrales associées à une hémorragie péri-ventriculaire. Une supplémentation en fin de grossesse est bénéfique dans la prise en charge des menaces d'accouchement prématuré.

De plus certains médicaments modifient l'absorption ou l'efficacité de la vitamine K. Il s'agit principalement de certains antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital) et antituberculeux. Chez les femmes enceintes traitées par ces médicaments, la prise de

vitamine K anténatale semble être une mesure préventive efficace contre la maladie hémorragique du nouveau né.

### **3. Vitamines hydrosolubles**

Les vitamines hydrosolubles ne sont pas stockables dans l'organisme (à l'exception de la vitamine B12) et les apports excédentaires sont éliminés par voie urinaire. Il n'existe donc pas de surdosage.

#### **a. La vitamine B1 ou Thiamine**

La vitamine B1 est essentielle à la transformation des glucides et à la transmission de l'influx nerveux.

Les besoins journaliers de la femme enceinte sont estimés à 1.8 mg/jour mais les réserves s'épuisent très vite (une semaine) en cas d'alimentation déséquilibrée.

On la retrouve dans la peau des céréales (germe de blé, levure de bière, riz complet, pain complet...) ainsi que dans les poissons et les viandes blanches.

Le déficit sévère en vitamine B1, appelé Béribéri est lié à la malnutrition, il est responsable d'une fatigue extrême, de troubles neurologiques et cardiaques. Il est rare dans les pays industrialisés sauf chez les éthyliques chroniques.

Même si une supplémentation systématique ne fait pas partie des recommandations, on peut considérer que la prise de vitamine B1 par voie orale, même en excès n'est pas toxique car elle ne s'accumule pas dans l'organisme.

#### **b. La vitamine B6**

La vitamine B6 ou phosphate de pyridoxal (sa forme active) est le cofacteur de nombreuses réactions de synthèse, notamment des acides aminés, des glucides, de l'hémoglobine et des neuromédiateurs.

De nombreux aliments renferment de la vitamine B6 mais en petite quantité. Les abats, les germes de blé et les poissons gras en contiennent plus. Chez la femme enceinte l'apport journalier conseillé se situe entre 2 et 2.5 mg/jour.

Des études sur les nausées pendant la grossesse ont conclues à l'efficacité de la vitamine B6. Aucun effet indésirable n'a été observé à des doses ne dépassant pas 100 mg/jour.

Il n'existe à ce jour, aucune recommandation concernant la supplémentation en vitamine B6 lors de la grossesse.

### **c. La vitamine B9 ou acide folique [53]**

L'acide folique intervient dans le métabolisme des acides nucléiques (ADN, ARN) et des acides aminés. Il est indispensable à la croissance et à la division cellulaire. Il joue également un rôle dans la synthèse des neuromédiateurs et par conséquent dans le métabolisme du système nerveux.

Les besoins en folates sont augmentés lors de la grossesse du fait de la croissance fœtale, de la diminution d'absorption et de la pauvreté des réserves maternelles. Les quantités journalières de folates apportées par l'alimentation (légumes à feuilles vertes : chou, épinard et brocoli, légumes secs, agrumes, foie, levure de bière...) sont généralement d'environ 300µg/jour, apport insuffisant chez une femme enceinte selon les recommandations de l'AFSSA qui préconisent 400 à 800 µg/jour.

Une carence peut donc s'installer, surtout si les réserves en folates en début de grossesse sont faibles (IMC < 18, consommation d'alcool et de tabac, prise d'antiépileptiques, de pilule contraceptive...)

Une carence en folates a des conséquences, non seulement chez la femme enceinte mais également chez le fœtus. Elle est responsable d'anémie mégaloblastique chez la femme enceinte, d'anomalies de fermeture du tube neural (spina-bifida, anencéphalie), fentes labiales, malformations cardiaques, malformations des membres et des voies urinaires chez le fœtus.

De plus, la fermeture du tube neural a lieu avant la 4<sup>ème</sup> semaine de développement, souvent avant que la grossesse ne soit connue. Le délai nécessaire pour obtenir le taux de folates adéquat étant long, la supplémentation idéale doit débuter avant la conception.

C'est pourquoi, afin de prévenir la survenue de ces malformations, une supplémentation en acide folique de 400 µg par jour (Spéciafoldine® 0,4 mg) est recommandée chez l'ensemble des femmes désirant concevoir un enfant, un mois avant la grossesse et pendant les deux premiers mois de la gestation. Pour les femmes ayant un antécédent de malformation chez un premier enfant ou dans la famille proche, l'apport en vitamine B9 doit être de 5 mg par jour.

En cas d'anémie par carence en folates, la supplémentation conseillée est de 1 mg/j jusqu'à correction de l'anémie.

Certains antiépileptiques sont des antagonistes de l'acide folique (carbamazépine, acide valproïque), ils sont responsables d'anomalies de fermeture du tube neural chez le fœtus. Cependant, toutes les études réalisées chez les femmes enceintes traitées par antiépileptiques et supplémentées en acide folique (quelle que soit la dose) ne retrouvent aucune efficacité de cette supplémentation. Il est donc préférable de se tourner vers un autre traitement antiépileptique lors de la grossesse.

Il est également conseillé d'arrêter la contraception orale trois mois avant la conception afin de reconstituer des réserves suffisantes en folates.

#### **d. La vitamine B12**

La vitamine B12 est nécessaire au métabolisme du globule rouge et au fonctionnement du système nerveux.

Elle existe dans l'organisme sous plusieurs formes désignées par le terme de cobalamines. Pour être absorbée, la vitamine B12 doit se lier à une glycoprotéine synthétisée par les cellules pariétales de l'estomac : le facteur intrinsèque (FI). Parmi les causes d'anémie mégalo-blastique on retrouve les gastrectomies totales (les patients opérés de gastrectomie totale doivent recevoir un traitement substitutif régulier et à vie de vitamine B12 intramusculaire). La présence d'auto-anticorps anti-FI (maladie de Biermer) aboutit également à une carence d'absorption de la vitamine B12.

Les besoins sont augmentés lors de la grossesse et de la croissance.

Les carences ne sont pas rares et sont dues à des régimes stricts (végétalisme). En effet, on retrouve la vitamine B12 dans le foie, les viandes, le jaune d'œuf et les produits laitiers.

Dans tous les cas, compte tenu des réserves importantes (2 à 4 ans), une carence en vitamine B12 n'aura de retentissement sur l'hématopoïèse que plusieurs mois ou années après son installation. On pourra tout de même observer des signes de carence : une anémie, une fatigue, une perte d'appétit, des atteintes cutanées avec une inflammation de la langue.

Des besoins augmentés de façon temporaire (grossesse) ne nécessitent donc pas de supplémentation systématique.

#### **e. La vitamine C ou acide ascorbique**

La vitamine C participe à la destruction des radicaux libres oxygénés. Elle intervient dans le métabolisme des glucides, dans celui du fer et du cuivre. En effet, elle est nécessaire à l'absorption du fer et prévient l'accumulation du cuivre. Elle possède également un rôle dans l'immunité.

Chez la femme enceinte les recommandations de l'ANSM sont de 120 mg/jour. Une alimentation équilibrée couvre facilement les besoins.

La vitamine C se trouve dans les agrumes, les légumes verts, le cassis et le kiwi. C'est une vitamine fragile, il faut donc éviter la cuisson et préférer les légumes et fruits frais.

Cependant certaines femmes enceintes absorbent plusieurs grammes par jour de vitamine C. Cela aboutit à une hyperascorbémie qui peut provoquer un accroissement des besoins fœtaux, entraînant à la naissance un scorbut aigu du nourrisson.

Il n'existe actuellement aucune recommandation de supplémentation en vitamine C pendant la grossesse.

### **C. Alcool [46]**

Il est important de rappeler aux femmes enceintes qu'il n'existe pas de seuil sans risque concernant la consommation d'alcool pendant la grossesse. Il est donc primordial que l'abstinence totale intervienne dès le désir de conception et pendant toute la durée de la grossesse, que la consommation soit quotidienne, ponctuelle ou festive.

Il faut également souligner que l'arrêt de la consommation d'alcool est bénéfique tout au long de la grossesse. Une prise en charge avant le 3<sup>ème</sup> trimestre permet de réduire la fréquence et la sévérité des troubles neurologiques.

Les pharmaciens d'officine sont des interlocuteurs privilégiés dans la lutte contre l'alcoolisme, ils pourront orienter les femmes enceintes vers des structures spécialisées.

### **D. Tabac [54, 55, 56]**

Les pharmaciens d'officine sont souvent les premiers acteurs de santé consultés par les femmes enceintes qui souhaitent arrêter de fumer. Il est important de savoir les écouter, évaluer leur dépendance et les orienter si besoin, vers un tabacologue.

En premier lieu, les pharmaciens pourront proposer un entretien avec la patiente afin d'évaluer l'importance de sa consommation. Il servira à estimer la quantité de cigarettes fumées, l'âge de début du tabagisme, le mode de consommation, les tentatives antérieures pour arrêter de fumer...

Suite à cela, le pharmacien pourra quantifier le tabac fumé en paquets/années (exemple : un paquet par jour pendant 20 ans = 20 paquets/années).

Dans un second temps, le pharmacien pourra évaluer la dépendance physique à la nicotine grâce au Test de Fagerström.



**Le matin, combien de temps après être réveillé(e) fumez-vous votre première cigarette ?**

Dans les 5 minutes	3
6 - 30 minutes	2
31 - 60 minutes	1
Plus de 60 minutes	0

**Trouvez vous difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où cela est interdit ?**

Oui	1
Non	0

**A quelle cigarette renonceriez vous le plus difficilement ?**

A la première de la journée	1
A une autre	0

**Combien de cigarette fumez-vous par jour en moyenne ?**

10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
Plus de 30	3

**Degré de dépendance à la nicotine :**

❖ 0 - 2 : pas de dépendance

❖ 3 - 4 : dépendance faible

❖ 5 - 6 : dépendance moyenne

❖ 7 - 10 : dépendance forte

**Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?**

Oui	1
Non	0

**Fumez vous lorsque vous êtes malade au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?**

Oui	1
Non	0

*Figure 11 : test de Fagerström [54]*

L'item explorant le délai entre le lever et la 1<sup>ère</sup> cigarette semble être particulièrement corrélé au degré de dépendance.

Pour un score de 0 à 4, l'utilisation des substituts nicotiques pour arrêter de fumer n'est pas nécessaire.

Pour un score de 5 à 6, l'utilisation des traitements substitutifs va augmenter les chances de réussite. Les conseils du pharmacien seront utiles pour l'aider à choisir la forme et le dosage le plus adapté à son cas.

Pour un score de 7 à 10, l'utilisation d'un traitement pharmacologique est recommandée, il semble nécessaire d'orienter la patiente vers une consultation spécialisée.

Il semble également important d'évaluer la dépendance comportementale. Cela consiste à rechercher les situations associées à la prise de tabac.

Exemples de questions :

- Quel lien avez-vous avec la cigarette ?
- Vous sert-elle de « starter » au lever ?
- L'utilisez-vous comme coupe-faim avant les repas ?

- Vous donne-t-elle un coup de fouet quand tout va mal ou au contraire vous calme-t-elle en cas de stress ou avant d'aller vous coucher ?
- Vous sert-elle de repère dans la journée ?
- Est-elle une bonne excuse pour faire une pause ? Une compagnie pour passer le temps ?
- Est-elle une source de plaisir, de convivialité ?...

Cet exercice va permettre de repérer les cigarettes qui lui manqueront le plus, de quantifier la consommation journalière et de savoir quelles émotions sont associées à la cigarette. Plus la patiente reconnaîtra ces liens avec le tabac, plus elle pourra mettre en place facilement des stratégies adaptées pour arrêter.

Le mesure du CO expiré peut également être une technique intéressante à mettre en œuvre à l'officine. Il s'agit d'une méthode simple, rapide et peu coûteuse.

C'est le moyen le plus facile d'évaluer le degré d'intoxication tabagique et donc la qualité de l'oxygénation fœtale.

Après une inspiration retenue 10 secondes, la femme enceinte expire lentement dans l'analyseur via un embout en carton.

La concentration en monoxyde de carbone est exprimée en ppm (particules de CO par million de particules d'air), elle objective l'exposition dans l'heure précédent la mesure.



Figure 12 : <http://www.pharmacie-vivre-sans-tabac.ch>

Chez les non fumeurs la valeur en ppm est comprise entre 0 et 8. Chez les fumeurs entre 10 et 50. Si la valeur observée est supérieure à 35 ppm une heure après avoir fumé, on peut conclure qu'une grande quantité de nicotine a été inhalée en plus du monoxyde de carbone et des goudrons.

Il peut exister des faux positifs notamment chez les patients souffrant de BPCO : la valeur limite est plus élevée, suite à l'altération de la fonction respiratoire. Ils seront donc considérés comme des fumeurs à partir d'environ 12 ppm.

Les résultats peuvent être interprétés comme suit :

0 - 3 ppm	Il s'agit d'une personne qui n'a pas fumé dans les dernières 24 heures.
3 - 10 ppm	Valeurs limites atteintes dans les cas suivants : personne qui fume très peu la dernière cigarette remonte à longtemps (6 à 9 heures) la personne se trouvait récemment dans un espace enfumé (tabagisme passif) la personne a été exposée récemment à du monoxyde de carbone (grillades, circulation routière, travaux de revêtement...) la personne souffre d'asthme ou de BPCO
10 -20 ppm	Fumeur léger : ces valeurs correspondent à des fumeurs occasionnels, ou lorsque la dernière consommation de cigarette remonte à plusieurs heures.
21- 50 ppm	Grand à très grand fumeur.
> 50 ppm	Les valeurs supérieures à 50 ppm sont rarement enregistrées, elles s'observent chez les très grands fumeurs, chez ceux qui inhalent la fumée de cigare ou de pipe ou fument du cannabis.

Cette méthode renforce la motivation car elle permet à la femme enceinte de se rendre compte de son degré d'intoxication. Ensuite après l'arrêt de la consommation, la comparaison avec les valeurs enregistrées précédemment avant de cesser de fumer sont très motivantes.

Cette mesure permet de déterminer les besoins en nicotine d'un fumeur et de définir le dosage des substituts nicotiques.

Depuis 1997 la substitution nicotinique est autorisée chez les femmes enceintes car la balance bénéfice/risque est élevée. Les données de pharmacovigilance disponibles sont rassurantes mais limitées. Aucun effet tératogène ou foetotoxique n'est imputable aux substituts nicotiques au cours de la grossesse quelle que soit la forme utilisée.

Ils sont indiqués chez les femmes ne parvenant pas à cesser leur intoxication tabagique en raison du syndrome de manque.

Ils agissent en délivrant progressivement la nicotine : les taux sanguins atteignent un plateau en 4 à 9 heures et les pics liés à chaque cigarette sont évités.

Il existe plusieurs formes :

Les gommes à mâcher : existent sous deux dosages (2 et 4 mg). Elles doivent être mâchées lentement en attendant quelques secondes entre chaque mastication, faire une pause de 2 min après environ 10 mastications puis recommencer en évitant de déglutir la salive chargée de nicotine (irritation digestive possible). Il est conseillé de prendre une gomme à chaque fois que l'envie de fumer se fait sentir. Les gommes doivent être utilisées en nombre suffisant (en moyenne 8 à 10 gommes par jour). Il est recommandé d'utiliser les gommes pendant au moins trois mois et ensuite réduire progressivement le nombre de gommes quotidiennes. Arrêter le traitement quand 1 à 2 gommes suffisent.

Les comprimés sublinguaux (microtabs) : Il existe différents dosages en fonction des marques : Nicopass® 1,5 ou 2,5 mg comprimés à sucer, Nicorette® microtabs 2 mg, Nicotinell® 1 et 2 mg comprimés à sucer, Niquitin® 2 et 4 mg comprimés à sucer, Niquitin minis® 1,5 et 4 mg comprimés à sucer

Ils doivent être placés sous la langue et fondent en 15 à 20 minutes. Prendre 1 ou 2 (sauf pour le dosage à 4 mg) comprimés selon le degré de dépendance à chaque fois que l'envie de fumer se fait sentir. Le traitement est à poursuivre durant un à trois mois en réduisant progressivement le nombre de prises puis en arrêtant quand la consommation est tombée à un ou deux comprimés/jour.

Le spray buccal Nicorette® : chaque bouffée délivre 1 mg de nicotine.

Pulvériser une bouffée dans la bouche à chaque envie de fumer et éviter d'avaler de la salive quelques secondes après une vaporisation. Certaines personnes doivent reprendre une bouffée. L'efficacité se fait sentir au bout de 60 secondes. Les doses maximales sont : 2 vaporisations à la fois, 4 vaporisations/heure et 64 vaporisations/jour

Le traitement est à poursuivre 3 mois environ, en réduisant progressivement le nombre de bouffées par jour.

Les inhaleurs : dosés à 10 mg. L'inhaleur se présente sous la forme d'un embout en plastique blanc qui s'ouvre en deux pour recevoir une cartouche transparente, interchangeable et contenant un tampon imprégné de nicotine et de menthol. Il est recommandé d'utiliser l'inhaleur à chaque fois que l'envie de fumer se fait sentir pendant environ 3 mois (6 à 12 cartouches par jour, maximum 12 cartouches par jour), puis de réduire le nombre de cartouches pendant 6 à 8 semaines si nécessaire.

Les patches : Ils sont prévus pour l'application 24h/24 (Nicopatchs®, Nicotinell TTS®, Niquitin®) et dosés à 7, 14 ou 21 mg ou 16h/24 (Nicoretteskin®) et dosés à 10, 15 ou 25 mg.

Le traitement se fait à dose décroissante : 3 à 4 semaines avec le système le plus dosé si le sujet fumait plus de 20 cigarettes/jour ou avec un système intermédiaire s'il fumait moins puis passer à un système moins dosé toutes les 3 à 4 semaines environ ou arrêter si le résultat est satisfaisant.

La durée du traitement substitutif nicotinique est de 3 à 4 semaines à 6 mois selon les personnes. La dose est progressivement diminuée jusqu'à l'arrêt complet.

Le surdosage de substituts nicotiques est plutôt rare. Mais cela arrive, alors il vaut mieux savoir en reconnaître les signes : dégoût total du tabac, goût désagréable dans la bouche, maux de tête, vertiges, insomnies, augmentation du rythme cardiaque, nausées, voire diarrhées. En cas de surdosage, il suffit généralement d'enlever son patch ou de cracher sa gomme ou son microtab.

Le fait de fumer avec un patch peut exposer à des symptômes de surdosage. Il n'est pas rare que des personnes enlèvent leur patch le temps de fumer une cigarette et le recollent ensuite, ce qui ne change rien : la nicotine reste présente dans la couche la plus superficielle de la peau et continue à se diffuser normalement, pendant au moins deux heures après avoir retiré le patch. Si le besoin de fumer plusieurs cigarettes se fait sentir, il est nécessaire de revoir le dosage du patch avec son médecin ou son pharmacien. Il s'agit dans ce cas là probablement d'un sous-dosage, phénomène bien plus courant. Ce sont alors les symptômes de sevrage qui apparaissent, et un risque accru de rechute.

De nombreux spécialistes sont d'avis que le dosage en substituts nicotiques doit être d'environ 1 mg de nicotine par cigarette consommée.

D'après ce principe, une personne qui fume plus de 20 cigarettes par jour pourrait prendre un patch à 21 mg ou prendre 12 x 2mg microtabs. Ce principe de 1 mg de nicotine par cigarette doit toutefois être relativisé. D'abord, Il faut garder en mémoire que les gommes et les patches relâchent seulement 70 % à 75 % de la nicotine qu'ils contiennent, contrairement aux microtabs dont toute la nicotine est ingérée. Ensuite, des recherches récentes montrent que le nombre de cigarettes par jour doit être pondéré par l'intensité avec laquelle on "tire" sur la cigarette. Par contre le type de cigarettes, plus ou moins fortes, n'a aucune influence sur la quantité de nicotine absorbée: les cigarettes légères sont capables de délivrer autant de nicotine que les cigarettes dites normales !

Les personnes qui tirent très fort sur leurs cigarettes et qui n'arrivent pas à réduire leur consommation auront sans doute besoin d'une dose plus forte de substituts nicotiques. De manière générale, les fumeurs très dépendants profiteront grandement d'un traitement de

substitution et du suivi par une spécialiste. Au contraire, les personnes qui fument moins de 5 cigarettes par jour, qui fument leur première cigarette de la journée plus d'une heure après le réveil et qui ne ressentent pas de symptômes de sevrage ne sont probablement pas dépendantes. Pour ces personnes, les substituts nicotiques sont moins utiles. Si elles se sentent néanmoins très dépendantes, il se peut que l'addiction soit moins physique que psychologique ou comportementale. Dans ce genre de cas, un soutien médical ou psychologique est également indiqué.

Il est également important de rappeler aux femmes que l'Assurance Maladie accompagne l'arrêt du tabac. Elle rembourse, sur prescription médicale établie par un médecin ou une sage-femme, les traitements par substituts nicotiques (patch, gomme, pastille, inhalateur...) à hauteur de 50 € par année civile et par bénéficiaire. Pour les femmes enceintes, ce montant est porté à 150 € à compter du 1<sup>er</sup> septembre 2011. Pour être remboursables, ils doivent être prescrits sur une ordonnance consacrée exclusivement à ces produits ; aucun autre traitement ne doit figurer sur cette ordonnance.

## **E. Toxicomanies [25, 26]**

Les pharmaciens d'officine ont un rôle essentiel dans la prise en charge de la toxicomanie des femmes enceintes. En effet ils sont en première ligne pour amener vers un suivi pluridisciplinaire. Nous ne verrons ici que la prise en charge de la dépendance à l'héroïne.

En général, un traitement de substitution est mis en place pendant la grossesse et le sevrage n'est envisagé que plusieurs mois après l'accouchement.

Les traitements de substitution ne sont pas sans risques et ne règlent pas immédiatement la dépendance. A long terme, ils diminuent les complications somatiques et suppriment les symptômes de manque. Associé à cela, un accompagnement psycho-social est nécessaire, il existe en France des structures spécialisées dans la prise en charge des toxicomanes (CSAPA = Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie).

L'utilisation large de la méthadone, comme substitut à l'héroïne en France est bien codifiée dans cette indication, dans des centres agréés et selon des protocoles précis. C'est un agoniste des récepteurs opiacés  $\mu$  qui agit en provoquant des effets euphorisants faibles.

Le traitement débute systématiquement par la forme sirop pour une durée minimale d'un an. Ce n'est qu'une fois la patiente stabilisée depuis au moins un an, qu'un relais par la méthadone gélules peut être envisagé. Ce relais doit être discuté et mis en place dans des centres agréés.

La délivrance de méthadone ne peut se faire qu'avec une ordonnance sécurisée, avec une durée maximale de prescription de 14 jours, fractionnée en 7 jours sauf mention spéciale du prescripteur « à délivrer en une seule fois ».

L'autre mode de substitution est la Buprénorphine = Subutex® mais ses effets sont moins connus, car sa mise sur le marché et son indication dans le cadre de la grossesse sont récentes (2005). Elle a une action agoniste partielle sur les récepteurs opiacés  $\mu$  et antagoniste sur les récepteurs  $\kappa$ . Cette double action permet d'éviter les signes de manque sans apporter d'effet euphorisant trop marqué. Un effet seuil limite le surdosage et induit une dépendance moins importante qu'avec les agonistes purs comme la méthadone.

La délivrance de Buprénorphine se fait uniquement sur ordonnance sécurisée avec écrit en toutes lettres le nom de la spécialité, le nombre de prises, le dosage et depuis 2008 l'obligation de mentionner le nom de la pharmacie dispensatrice. L'ordonnance peut être prescrite pour une durée maximale de 28 jours avec une délivrance fractionnée de 7 jours sauf mention spéciale du prescripteur « à délivrer en une seule fois ».

La Buprénorphine et la Méthadone sont compatibles avec la grossesse et l'allaitement. Leurs posologies doivent être augmentées pendant la grossesse de 5 mg tous les 4 à 7 jours. En effet, au cours de la grossesse, les adaptations métaboliques affectent la posologie des opiacés : le volume circulant augmente, les taux plasmatiques sont diminués, la demi-vie est également plus faible.

Si la substitution entraîne une diminution des risques obstétricaux (en termes de prématurité et de taux de retard de croissance) ses risques n'en restent pas moins élevés. Le syndrome de sevrage du nouveau né est plus intense et durable avec la méthadone qu'avec l'héroïne et surtout retardé dans son apparition. A la sortie de l'hôpital, une prise en charge psycho-sociale doit bien sûr être mise en place et anticipée : centres de soins, soutien à domicile...

Le désir d'un sevrage est parfois formulé par la toxicomane lors de la découverte de la grossesse. Il est difficile à réaliser car tout sevrage comporte un risque de mort fœtale. Si les patientes sont demandeuses, un sevrage progressif leur est proposé sur plusieurs semaines soit en ambulatoire le plus souvent, soit en hospitalisation dans une maternité, en collaboration avec le service médical spécialisé dans les addictions. Cependant l'arrêt, et même la diminution des doses, sans suivi médical sont très fortement déconseillés car ils exposent le fœtus à un manque responsable de souffrance fœtale potentiellement mortelle.

Durant le premier trimestre de la grossesse, le sevrage est déconseillé pour des raisons théoriques d'avortement. Après le 7<sup>ème</sup> mois, le bénéfice paraît aléatoire sur le pronostic obstétrical et ne supprime pas toujours le risque du syndrome de manque chez le nouveau-né.

Un sevrage est possible au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse avant la 32<sup>ème</sup> semaine. Il devra être réalisé sous étroite surveillance médicale.

## II. Automédication [57, 58]

Depuis la mise en place du libre accès (décret du 6 juillet 2008) certains médicaments à prescription médicale facultative sont disponibles devant le comptoir. Il s'agit des OTC « over the counter ». La liste définie par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) comprend actuellement 380 spécialités "allopathiques", 38 spécialités à base de plantes et 37 spécialités homéopathiques.

Face à cette nouvelle disposition, les pharmaciens d'officine doivent être particulièrement vigilants afin de minimiser les sources d'accidents médicamenteux liés à l'automédication.

L'ANSM a mis en place un dépliant, disponible sur leur site internet, qui peut être utilisé en officine.

**les 7 règles d'or de la médication officinale**

**AVANT D'ACHETER UN MÉDICAMENT**

**RÈGLE N°1** Pour tout médicament pris devant le comptoir il est important de valider votre choix avec votre pharmacien d'officine.

- Il vous aidera dans le choix du médicament le mieux adapté à votre cas et vous informera sur la posologie, les indications, les contre-indications, les précautions d'emploi, les interactions et les effets indésirables éventuels.
- Pour vous aider à choisir le médicament, lisez les informations inscrites sur la boîte : (l'indication, la ou les substance(s) active(s), le mode de prise, le nom des excipients qui peuvent nécessiter des précautions d'emploi chez certaines catégories de patients, le pictogramme qui alerte sur les risques liés à la conduite automobile...)
- Des fiches informatives par type de symptômes sont également à votre disposition afin de vous permettre d'utiliser au mieux ces médicaments.

**RÈGLE N°2** Soyez particulièrement vigilant(e) si :

- vous êtes enceinte, vous allaitez, vous êtes allergique à certains produits, vous êtes âgé(e), vous êtes atteint(e) d'une affection de longue durée (notamment maladie du foie, du cœur ou des reins, diabète). Demandez systématiquement conseil à votre pharmacien.
- De même, si vous choisissez un médicament pour votre enfant, demandez toujours l'avis de votre pharmacien qui pourra vous orienter, si nécessaire, vers une consultation médicale.

**AVANT DE PRENDRE UN MÉDICAMENT**

**RÈGLE N°3** Lisez toujours la notice :

- la notice vous apporte des informations importantes pour utiliser votre médicament de la façon la plus efficace possible et dans les meilleures conditions de sécurité. C'est un document de référence qu'il faut lire avant de commencer votre traitement.
- Conservez toujours votre médicament et sa notice dans la boîte d'origine. La boîte assure non seulement la protection du médicament mais apporte également des informations importantes (date de péremption...).

**AU COURS DU TRAITEMENT**

**RÈGLE N°4** Ne prenez pas de votre propre initiative plusieurs médicaments différents...

- car leurs effets peuvent se cumuler ou au contraire s'opposer. Si vous prenez déjà des médicaments (traitement ponctuel ou au long cours, comme les anticoagulants), signalez-le toujours à votre pharmacien.
- Le jeûne, l'alcool (bière, vin...), le tabac et certaines boissons (à base de plantes, jus de pamplemousse) modifient aussi l'effet de certains médicaments. Soyez vigilant(e) et adaptez votre mode de vie afin d'éviter ces interactions.

**RÈGLE N°5** Respectez les doses par prise, l'intervalle entre les prises, le nombre de prises quotidiennes et la durée de votre traitement :

- Le médicament de médication officinale est conçu pour être utilisé à une dose et pendant une durée bien définies qui dépendent du symptôme traité. Ne dépassez pas la posologie (dose et fréquence des prises) et la durée de traitement indiquées par votre pharmacien et mentionnées dans la notice de votre médicament.

**RÈGLE N°6** Si aucune amélioration n'intervient après quelques jours de traitement, si vos symptômes s'aggravent, s'ils se répètent fréquemment,

ou en cas de doute demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien. Indiquez leur toujours les médicaments que vous avez pris de vous-même pour vous soulager.

**RÈGLE N°7** Si vous présentez un événement indésirable (même mineur),

il est important de le signaler à votre médecin ou votre pharmacien qui prendra le cas échéant la décision d'en informer les autorités de santé. Il vous donnera la conduite à tenir pour votre traitement.

Figure 13 : les 7 règles d'or de la médication officinale [57]



Dans la liste des médicaments disponibles en libre accès, définie par l'ANSM, certains sont potentiellement dangereux s'ils sont utilisés au cours de la grossesse.

Il est donc impératif de rappeler aux femmes enceintes que l'automédication est à proscrire pendant la grossesse. Les mesures hygiéno-diététiques doivent être privilégiées. Il faut toujours demander conseil à son médecin ou pharmacien.

## **A. Allopathie**

### **1. AINS**

L'aspirine et l'ibuprofène (ainsi que tous les autres AINS non disponibles en libre accès) sont contre indiqués chez la femme enceinte à partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse. Nous en avons étudié les risques dans la partie deux de cette thèse (essentiellement cardiaques et rénaux).

Il sera donc préférable de conseiller du paracétamol qui ne présente aucun effet malformatif s'il est utilisé pendant la grossesse.

### **2. Compléments alimentaires**

Il est important de vérifier la composition des compléments alimentaires avant de les utiliser chez la femme enceinte. Certains contiennent de la vitamine A, qui, prise en excès est tératogène. De même que la vitamine D, qui peut être responsable d'une hypercalcémie chez le fœtus, à l'origine de malformations faciales, de troubles cardiovasculaires, d'un retard pondéral, intellectuel et des troubles du tractus uro-génital.

## **B. Homéopathie**

L'homéopathie est la thérapeutique de choix pendant la grossesse, par son absence de toxicité à la fois pour la mère et pour le fœtus.

*Sepia officinalis* semble être la souche homéopathique de référence pendant toute la durée de la grossesse, en effet, la plupart des femmes enceintes présentes des symptômes de la pathogenèse de *Sepia*.

Les autres médicaments utilisés le seront en complément de *Sepia*.

Cependant certaines formes ne doivent pas être utilisées. Il s'agit des teintures mères et des gouttes buvables qui contiennent de l'alcool. Les dilutions 1 DH sont également à proscrire car elles s'apparentent à de la phytothérapie.

La spécialité Cephyl® ne doit pas être conseillée à partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse car elle contient 330 mg d'acide acétylsalicylique.

## C. Aromathérapie [68]

Toutes les huiles essentielles (HE) sont à priori contre-indiquées aux femmes enceintes et particulièrement les trois premiers mois de la grossesse, sauf indication contraire d'un thérapeute et ou d'un pharmacien aromatologue.

En effet, l'absorption d'une HE par voie orale n'est pas sans risque et certaines sont potentiellement mortelles, c'est le cas de l'HE de thuya qui peut entraîner la mort après l'ingestion d'une cuillère à café.

Les HE qui contiennent des phénols (origan, cannelle, sarriette des montagnes, girofle, thym à thymol, thuya, carvacrol, basilic exotique...) sont déconseillées par voie orale car à forte dose et à durée prolongée ces molécules sont hépatotoxiques.

Les HE contenant des cétones et des lactones (aneth, armoise, camphre, héliochryse, hysope, thuya, persil, sauge officinale, eucalyptus globuleux, romarin chémotype verbénone, romarin chémotype camphre, menthe poivrée...) sont neurotoxiques et abortives et donc contre indiquées chez la femme enceinte par voie orale.

De plus, l'HE de menthe poivrée est contre indiquée chez la femme enceinte à cause de la présence de menthone et du risque de spasme pharyngé qu'elle peut provoquer. Elle ne doit pas être utilisée sur une grande surface corporelle en raison du risque d'hypothermie.

Les HE riches en phénols, en aldéhydes aromatiques (cannelle de Ceylan, niaouli) et en aldéhydes terpéniques (citronnelle, eucalyptus citronné, litsée citronnée...) sont dermocaustiques ou irritantes. Il est recommandé de les diluer à maximum 10 % dans une huile végétale.

Quelques règles simples sont à respecter :

- Toujours pratiquer un test d'allergie en appliquant une goutte de l'HE dans le creux du coude au moins 15 min avant de l'utiliser sur une plus large surface.
- Ne jamais appliquer d'HE photosensibilisante (citron, orange, mandarine, pamplemousse, bergamote) avant une exposition solaire, ou plus généralement, les appliquer le soir ou sous un vêtement.
- Ne pas utiliser d'HE *per os* durant les 3 premiers mois de la grossesse (sauf HE de citron voir chapitre sur les nausées).

- Ne jamais dépasser (pour un adulte) 8 gouttes pures par jour au total d'une HE donnée ou d'un mélange autorisé par voie orale et 20 gouttes au total en bain ou massage.
- Ne pas diffuser un mélange pur d'huiles essentielles plus de 15 min par heure en présence d'une femme enceinte. Toutes les HE ne sont pas utilisables en diffusion, (les HE contenant des phénols et celle de menthe poivrée sont irritantes pour la muqueuse respiratoire).
- Ne pas employer d'HE pures dans le nez, les oreilles ou sur les zones ano-génitales. Sur ces parties corporelles sensibles, il faut absolument diluer les HE à une concentration maximale de 10 %.
- Ne jamais introduire d'HE pures ou diluées dans les yeux. L'action irritante ressentie instantanément nécessite l'application d'une huile végétale (olive, tournesol) à l'aide d'un coton imprégné. Il est inutile de rincer à l'eau (les HE ne sont pas solubles dans l'eau).

Il est nécessaire de bien fermer les flacons car les HE sont volatiles. Il faut les conserver dans un flacon en aluminium ou en verre coloré et à une température se situant entre 5 et 40°C. Enfin, il est recommandé de sélectionner des HE chémotypées de qualité irréprochable qui garantiront efficacité et tolérance : 100 % pures, naturelles et intégrales voire biologiques.

#### **D. Phytothérapie [69]**

Contrairement aux idées reçues, l'usage des plantes n'est pas sans risque.

De nombreuses plantes sont contre-indiquées durant la grossesse du fait de leur activité pharmacologique. Certaines plantes sont abortives (Rue, Safran, Lavande aspic, Menthe poivrée...), d'autres sont oestrogéno-mimétiques (Soja, Luzerne, Houblon, Ginseng, Trèfle rouge, Réglisse, Sauge, Saule blanc), emménagogues (Armoise...), ocytociques (Bourse à Pasteur, Genet à Balais, Hydrastis...). Les plantes à alcaloïdes et à anthraquinones sont également déconseillées chez la femme enceinte.

### **III. Vaccinations [59]**

La vaccination est rarement urgente pendant la grossesse et peut souvent être reportée après l'accouchement. La majorité des vaccinations ne sont pas recommandées au cours de la grossesse. Elle n'est indiquée que dans le cas où le risque lié à la maladie dépasse le risque lié

à la vaccination pour la mère ou pour l'enfant à naître, notamment au cours du premier trimestre.

Les vaccins anti pneumocoque, anti coqueluche, diphtérie et papillomavirus sont à éviter en l'absence de données.

Les vaccins vivants atténués présentent un risque de maladie vaccinale délétère pour la grossesse ou le fœtus (contractions utérines induites par la fièvre, séquences d'ADN ou d'ARN pouvant induire un risque mutagène). Ils sont en conséquence contre-indiqués pendant la grossesse. Un délai de 3 mois est à prévoir entre une telle vaccination et un début de grossesse. Certains peuvent néanmoins être utilisés en raison de la gravité potentielle de la maladie et/ou d'un risque élevé de contamination (Fièvre jaune, Tuberculose).

De plus, en l'absence d'anomalie fœtale, une vaccination, même avec un vaccin vivant atténué, faite au cours d'une grossesse ignorée ne justifie pas une interruption médicale de grossesse.

Vaccins autorisés pendant la grossesse = Vaccins inactivés, anatoxines ou fractionnés	Vaccins contre indiqués pendant la grossesse = Vaccins vivants atténués
Tétanos	BCG (Bacille de Calmette et Guérin)
Antipoliomyélite (injectable)	Antipoliomyélite (voie orale)
Diphtérie (à éviter par prudence)	Rougeole
Grippe saisonnière et A (quelque soit le trimestre de la grossesse, sans adjuvant)	Oreillons
Rage (à titre curatif)	Rubéole
Hépatite A et B, Choléra, Typhoïde,	Varicelle, Zona
Méningocoque, Encéphalite à tiques, Encéphalite japonaise (voyage en zone d'endémie)	Fièvre Jaune
<i>Haemophilus influenzae</i> b, Pneumocoque 23 (pas d'indication pendant la grossesse)	Rotavirus
	Coqueluche, Papillomavirus (à éviter par prudence)

Avant une vaccination contre la rubéole, il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les deux mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique.

Toute vaccination contre la varicelle chez une jeune femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et une contraception efficace de trois mois est recommandée après chaque dose de vaccin.

La vaccination contre la coqueluche est recommandée chez les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir.

A l'occasion d'une grossesse, la mise à jour des vaccinations pour les membres de l'entourage familial est nécessaire : durant la grossesse pour le père, la fratrie et, le cas échéant, l'adulte en charge de la garde du nourrisson pendant ses 6 premiers mois de vie ; pour la mère en post-partum immédiat (l'allaitement ne constitue pas une contre-indication à la vaccination anticoquelucheuse).

## **IV. Les petits maux de la grossesse [60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69,70]**

Les modifications physiologiques au cours de la grossesse entraînent des troubles bénins, dans la mesure où ils ne constituent pas de danger pour la mère ou pour l'enfant à naître. Ils sont appelés « petits maux de la grossesse ».

Le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse est souvent marqué par des nausées, vomissements, des troubles du sommeil ou une fatigue importante.

Le 2<sup>ème</sup> trimestre est en général plus confortable. On peut néanmoins observer des troubles cutanés, des troubles digestifs (constipation) et des troubles circulatoires.

Le 3<sup>ème</sup> trimestre est principalement caractérisé par une prise de poids importante qui peut entraîner des douleurs lombaires, crampes, reflux gastro-œsophagien, et insomnies.

### **A. Troubles digestifs**

#### **1. Nausées et vomissements [43]**

##### **a. Clinique**

Les nausées et vomissements concernent une femme enceinte sur deux et sont fréquents au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. Ils débutent habituellement après le 1<sup>er</sup> mois d'aménorrhée, surtout au cours de la 6<sup>ème</sup> semaine de grossesse.

Leur cause est multifactorielle. Les jeûnes prolongés, notamment le jeûne nocturne, en sont la cause principale. C'est pourquoi les nausées sont particulièrement fréquentes au réveil. L'imprégnation hormonale en progestérone semble également impliquée (relâchement des muscles lisses, stimulation excessive du centre bulbaire du vomissement).

La fréquence de troubles psychologiques est également reconnue mais difficilement appréciable. Des déficits en dopamine, sérotonine et vitamine B6 ont été évoqués.

Ils sont le plus souvent bénins et stoppent spontanément entre la 12<sup>ème</sup> et la 24<sup>ème</sup> SA.

Cependant s'ils persistent au-delà du 4<sup>ème</sup> mois, s'ils apparaissent au cours du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre ou s'ils entraînent un amaigrissement supérieur à 5 % du poids corporel, il faudra rechercher une cause organique (appendicite, hernie hiatale, hépatite...).

La forme la plus grave appelée *hyperemesis gravidarum* survient dans 0.5 à 3 % des grossesses et est caractérisée par des vomissements incoercibles associés à une perte de poids de plus de 5 % (par rapport au poids avant grossesse), une déshydratation et des troubles hydroélectriques. Elle devra entraîner une hospitalisation afin de corriger la déplétion hydro électrique qui peut être responsable de nombreuses complications chez la femme enceinte.

## **b. Prise en charge**

### 1) Hygiéno-diététique

Quelques règles hygiéno-diététiques sont à observer afin de réduire la fréquence des nausées, vomissements :

- Fractionner les repas : consommer de petites quantités toutes les 2-3h.
- Respecter les envies de la femme enceinte.
- Eviter les sucres rapides qui entraînent la sécrétion d'un pic d'insuline suivie d'une hypoglycémie responsable des nausées.
- Préférer les sucres lents et les aliments froids (évite les odeurs de cuisson).
- Boire en petites quantités régulièrement.
- Eviter les facteurs déclenchant : odeurs fortes, repas riches, parfums, tabac, trajets en bus, à l'arrière de la voiture...
- Consommer des aliments acides qui facilitent la digestion (citron, yaourts, compotes...).

### 2) Allopathie

D'après le CRAT (Centre de Référence sur les Agents tératogènes) il est préférable d'utiliser en première intention la doxylamine = Donormyl®, antihistaminique H1 et antiémétique le mieux évalué pendant la grossesse. En France, la doxylamine ne dispose pas de l'AMM dans cette indication mais c'est le traitement de référence des nausées et vomissements de la grossesse au Canada. On l'utilisera à la posologie de 20 mg le soir plus 10 mg le matin et l'après-midi si nécessaire.

Parmi les antiémétiques le traitement le plus ancien et le mieux évalué pendant la grossesse est le métopramide = Primperan®. Il présente cependant des effets neuroleptiques faibles du fait de son passage de la barrière hémato-encéphalique.

Il peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse sans risque de malformations congénitales.

La dompéridone = Motilium® et la Métopimazine = Vogalene® n'ayant pas été évaluées pendant la grossesse ne sont pas proposées en 1<sup>ère</sup> intention.

La Vitamine B6 à forte dose s'est également révélée efficace sur les nausées mais pas sur les vomissements.

Dans les cas graves, l'ondansétron = Zophren® pourra également être utilisé.

### 3) Homéopathie

On utilisera systématiquement *Sepia* 9 CH 5 granules le matin, et *Tabacum* composé 5 granules avant les 3 repas ; quelle que soit la cause des vomissements.

On peut y associer (dans tous les cas 3 granules 3 à 5 fois par jour) :

- *Ipeca* 4 ou 5 CH : si les nausées sont importantes, ne sont pas soulagées par les vomissements, et s'accompagnent d'éructions. La langue reste propre, la salivation est augmentée.
- *Ignatia* 7 ou 9 CH : si les nausées sont aggravées à la vue et à l'odeur des aliments. Elles sont améliorées en mangeant ou par la distraction. La future maman est souvent nerveuse et anxieuse.
- *Cocculus* 5 CH : si les nausées apparaissent à la vue et à l'odeur des aliments, et sont aggravées dans les transports (voiture, train...).
- *Nux vomica* 5 CH : si les nausées sont calmées par les vomissements. La langue est blanche.

### 4) Phytothérapie

La Mélisse peut être utilisée sous forme d'infusions (1.5 à 4g de plante sèche) 3 tasses par jour ou en gélules (125 mg de poudre de plante) 3 gélules par jour.

Certains auteurs conseillent l'utilisation de gingembre (*Zingiber officinalis*) sous forme de tisane (1g pour 150 ml à laisser infuser 15 minutes), 3 prises par jour.

### 5) Aromathérapie

Certains auteurs conseillent l'utilisation d'une à deux gouttes d'HE de citron sur un support (comprimé neutre, pain), le matin avant le lever et le petit déjeuner.

Cette formule est la seule utilisable au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.

Il existe une gamme dédiée à la femme enceinte : Féminaisance® de la marque Pranarom. Confort digestif® est composé d'HE de gingembre, citron, camomille, cardamome et d'anis

vert. 3 à 5 gouttes de ce mélange dans un peu de miel à laisser fondre pendant 10 secondes. Ne pas dépasser 4 prises par jour.

Il est utilisé pour faciliter la digestion et atténuer toutes les manifestations digestives inconfortables dès les premiers jours de grossesse.

## **2. Pyrosis et Reflux gastro-œsophagien (RGO)**

### **a. Clinique**

Le RGO touche entre 50 et 80 % des femmes enceintes, principalement lors du dernier trimestre de la grossesse.

Le pyrosis est une sensation de brûlure partant du creux de l'estomac et remontant vers la bouche, pouvant s'accompagner de régurgitations alimentaires involontaires. C'est un signe quasiment spécifique de RGO avec les régurgitations acides.

Ce pyrosis provient d'une diminution du tonus du sphincter œsophagien inférieur, liée à l'action de la progestérone, d'un ralentissement de la vidange gastrique et de la compression abdominale gravidique.

Il prédomine le plus souvent après les repas, le soir ou la nuit et est augmenté par la position allongée sur le dos ou penchée en avant.

La persistance d'un RGO peut être responsable d'une œsophagite. Le signe spécifique étant la brûlure lors de l'ingestion d'aliments chauds, acides ou sucrés.

### **b. Prise en charge**

#### 1) Hygiéno-diététique

Les règles hygiéno-diététiques sont les premières à mettre en place, elles comprennent des mesures posturales et diététiques.

- Surélever la tête de lit en cas de pyrosis nocturne.
- Eviter de se pencher en avant.
- Ne pas s'allonger immédiatement après les repas.
- Eviter les facteurs diminuant la pression du sphincter inférieur de l'œsophage (tabac, alcool, café, chocolat).
- Eviter les aliments qui ralentissent la vidange gastrique (repas riche en lipides, plats en sauce).
- Fractionner les repas (4 à 6 par jour).
- Supprimer les aliments irritants (plats épicés, acides, boissons gazeuses).
- Eviter les repas copieux le soir.



## 2) Allopathie

Le RGO est généralement soulagé par les mesures précédentes. Si cela ne suffit pas, les antiacides ou les alginates, peu absorbés au niveau digestif sont à utiliser en première intention.

Les antiacides sont à prendre au moment des douleurs, en dehors des repas et à 2h de distance des autres médicaments.

Parmi les antiacides, le phosphate d'aluminium = Phosphalugel® Polysilane® a tendance à constiper alors que les sels de magnésium = Gélox® Maalox® Xolaam® Rocgel® produisent l'effet inverse.

Les alginates ou pansements gastriques, forment un gel protecteur à la surface du liquide gastrique. Ils jouent un rôle de barrière et réduisent ainsi la fréquence des reflux. Ils sont à prendre après les trois repas à distance de 2h des autres médicaments.

Le métoclopramide qui augmente la pression du sphincter inférieur de l'œsophage et qui accélère la vidange gastrique peut se révéler plus efficace.

Si les traitements symptomatiques sont inefficaces, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) sera conseillé, l'oméprazole = Mopral® est le plus connu.

En cas d'œsophagite sévère seule la ranitidine = Azantac® peut être utilisée parmi les anti H2. La cimétidine qui a un effet anti androgénique potentiel ne doit pas être utilisée. On dispose de peu de données sur la famotidine, il sera donc prudent d'éviter de l'utiliser chez la femme enceinte.

L'utilisation des analogues de prostaglandines : misoprostol = Cytotec® est contre indiqué pendant toute la durée de la grossesse, de par son effet contracturant sur le muscle utérin.

## 3) Homéopathie

Les deux souches les plus utilisées sont (dans les deux cas 5 granules 3 à 4 fois par jour) :

- Iris versicolor 5 CH : si les brûlures dominant ou migraines d'origine digestive.
- Robinia 5 CH : si régurgitation de liquide gastrique d'une grande acidité.

On peut également utiliser des formules complexes telles :

Gastrocynésine® (Abies nigra 4 CH, Carbo vegetabilis 4 CH, Nux vomica 4 CH, Robinia pseudo-acacia 4 CH) : 1 à 2 comprimés à sucer lentement un quart d'heure avant les repas.

Nux vomica composé : 5 granules deux fois par jour.

#### 4) Phytothérapie

Contre les brûlures d'estomac on peut utiliser la matricaire sous forme d'infusions (1.5 à 4g de plante sèche) 3 tasses par jour ou en gélules (125g de poudre de plante) 3 gélules par jour.

On peut également utiliser la mélisse sous forme d'infusion (1 cuillère à soupe de plante sèche pour 150 ml) 3 à 4 tasses par jour.

#### 5) Aromathérapie

Cette préparation est conseillée par certains auteurs :

- 4 gouttes d'HE de camomille romaine
- 2 gouttes d'HE de mandarine verte
- 10 gouttes d'HE de petit grain bigarade
- 50 ml d'huile végétale de noix.

Prendre ½ cuillère à café du mélange après avoir absorbé 1 cuillère à café de gomme guar préalablement gonflée dans un grand verre d'eau. A partir du 3<sup>ème</sup> mois de grossesse.

### **3. Constipation**

#### **a. Clinique**

La constipation est fréquente au cours de la grossesse. 1/3 des femmes enceintes sont concernées particulièrement au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre.

Elle est consécutive à la diminution de la motilité digestive due à la progestérone, au manque d'activité physique, à la compression abdominale gravidique et à un éventuel traitement martial.

Il est important de la prendre en charge car elle peut être à l'origine d'une colibacillose pouvant favoriser les infections des voies urinaires et de crises hémorroïdaires.

#### **b. Prise en charge**

##### 1) Hygiéno-diététique

Le traitement doit être réduit au minimum et débute toujours par les mesures hygiéno-diététiques.

- Boissons abondantes : au minimum 2 litres d'eau plate par jour. On peut conseiller une eau riche en magnésium (Hépar<sup>®</sup>).
- Alimentation riche en fibres (fruits, légumes, céréales complètes...).
- Marcher au moins 30 minutes par jour.

- Eviter les aliments qui ralentissent le transit (choux, féculents, graisses cuites, viandes en sauce, fromages, pâtisseries, boissons gazeuses...).

## 2) Allopathie

Lorsque ces mesures sont insuffisantes, un traitement est possible mais doit être de courte durée.

On utilisera en 1<sup>ère</sup> intention les mucilages qui produisent un effet de lest. En effet, l'hydratation du bol fécal entraîne une augmentation de la masse fécale et par conséquent une augmentation de sa progression. Il s'agit de Psylia®, Transilane® (Psyllium), Spagulax® (Ispaghul) ou Normacol® (gomme de sterculia). Ils doivent être pris avant les repas avec une quantité suffisante d'eau.

Les laxatifs osmotiques peuvent également être utilisés en 1<sup>ère</sup> intention. Parmi eux, on distingue les osmotiques sucrés (Lactulose = Duphalac®), qui retiennent l'eau et les électrolytes et sont hydrolysés par des bactéries coliques en acides organiques qui augmentent le péristaltisme intestinal. Les laxatifs osmotiques à base de Macrogol = Forlax® Movicol® Transipeg® ne sont pas hydrolysés et agissent uniquement grâce à leur pouvoir osmotique.

Les laxatifs lubrifiants (huile de vaseline = Lubentyl® Lansoyl® et huile de paraffine) doivent être utilisés sur une courte durée en raison du risque de malabsorption des vitamines liposolubles. Ils agissent par un effet mécanique en lubrifiant la paroi colique et en facilitant le ramollissement des selles.

En cas de constipation terminale, les laxatifs par voie rectale (lavement à base de sorbitol = Microlax®, suppositoires à la glycérine ou à la bile de bœuf = Rectobanpiline®) peuvent être utilisés. Ils sont contre indiqués chez les femmes enceintes présentant une pathologie proctologique.

Les laxatifs stimulants composés de dérivés anthracéniques (Boldoflorine®, Dragées Fuca®, Modane®, Senekot®) ainsi que le bisacodyl = Dulcolax®, Contalax® sont contre indiqués chez la femme enceinte. Ils entraînent un risque d'irritation de la muqueuse digestive avec apparition de diarrhée, déplétion potassique et colite. De plus, s'ils sont utilisés au long cours, ils peuvent provoquer des contractions utérines et être responsables d'une fausse couche.

## 3) Homéopathie

On peut conseiller les souches homéopathiques suivantes à raison de 3 granules deux fois par jour, les deux premières étant spécifiques de la grossesse :

- Sépia 5 CH : s'il y a une sensation de pesanteur.
- Collinsonia 5 CH : aucune envie d'aller à la selle.

Les 3 souches suivantes sont à utiliser en association :

- Alumina 5 CH
- Nux vomica 5 CH
- Opium 5 CH

#### 4) Phytothérapie

On pourra conseiller les graines de psyllium ou d'ispaghul : 1 cuillère à soupe le soir avec ½ verre d'eau ainsi que la mauve en infusion (10 à 15 g de fleurs séchées pour 1L d'eau) 3 à 4 tasses par jour, ou en gélules, 3 gélules par jour.

L'utilisation de tisanes laxatives est à déconseiller pendant la grossesse car elles contiennent principalement des laxatifs stimulants tels que la rhubarbe, le séné, le cascara et l'aloès.

## **4. Diarrhées**

### **a. Clinique**

La diarrhée lors de la grossesse est beaucoup moins fréquente que la constipation mais doit être prise en charge.

Une diarrhée non traitée ou chronique entraîne un risque de déshydratation avec désordres électrolytiques, hypovolémie pouvant nuire à la perfusion placentaire ainsi que le déclenchement du travail avant terme.

La diarrhée causée par une infection à Salmonella, peut aussi être la cause d'une infection intra-utérine.

Il faut donc consulter un médecin si les diarrhées sont accompagnées de fièvre de plus de 38,5°C, de sang ou s'il n'y a pas d'améliorations après 48 heures.

### **b. Prise en charge**

#### 1) Hygiéno-diététique

Les mesures hygiéno-diététiques sont essentielles pour prévenir la déshydratation.

La réhydratation orale à base d'eau, de thé, de cola sans gaz, suffira dans la plupart des cas. La patiente devra également éviter les légumes, les agrumes, les œufs et le lait et préférera des féculents, de la compote de pommes ou des bananes.

## 2) Allopathie

Les pansements digestifs tel le Smecta® = Diosmectite, peuvent être utilisés. Ils agissent en formant une couche protectrice qui tapisse la muqueuse digestive. Ils doivent être pris à distance de 2h avec les autres médicaments.

Le loperamide = Imodium®, Arestal® qui est un ralentisseur du transit intestinal ne peut être utilisé que ponctuellement en cas de diarrhée aigue sans signe de gravité. Son principal effet indésirable est le risque de constipation secondaire.

Par mesure de précaution, les antisécrétoires intestinaux racécadotril = Tiorfan® ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse car les données dont nous disposons sont insuffisantes.

Les antidiarrhéiques d'origine microbienne non pathogènes Ultralevure®, Bacilor®, Lactéol®, visent à restaurer la flore intestinale. Ils peuvent être utilisés sans danger au cours de la grossesse.

Les antiseptiques intestinaux, nifuroxazide = Panfurex®, Ercefuryl®, n'ont pas démontré d'efficacité dans les diarrhées aiguës, ils ne devront donc pas être utilisés pendant la grossesse.

## 3) Homéopathie

Systématiquement on conseillera une dose dès que possible d'Arsenicum album 15 CH.

Puis Aloes 9 CH 5 granules toutes les ½ heures à espacer selon amélioration en alternance avec Diaralia® (Arsenicum album 9 CH, China rubra 5 CH, Podophyllum peltatum 9 CH) : 1 comprimé 4 à 6 fois par jour ou avec Aloes composé : 5 granules ou 10 gouttes 2 fois par jour.

# 5. Aérophagie

## a. Clinique

L'aérophagie (littéralement « manger de l'air ») est un phénomène désignant la déglutition d'une certaine quantité d'air. Dans certains cas elle est excessive et peut provoquer des ballonnements, flatulences et douleurs abdominales. Elle est très courante au cours de la grossesse et est en général, secondaire au poids exercé par l'enfant sur le système digestif maternel.

## **b. Prise en charge**

### 1) Hygiéno-diététique

Il faut éviter les aliments fermentables tels les haricots, le céleri, les choux fleurs, la choucroute et les choux de Bruxelles.

Les chewing-gums et les boissons gazeuses doivent également être évités.

Il est conseillé de manger lentement, de mâcher correctement et de ne pas se coucher directement après le repas.

### 2) Allopathie

Les antispasmodiques musculotropes : phloroglucinol = Spasfon® Meteoxane® ont un effet direct sur les fibres musculaires lisses du tube digestif.

Les médicaments à base de charbon et les pansements gastro-intestinaux ne sont pas absorbés, il n'y a donc pas de passage systémique.

Le charbon = Carbolevure®, charbon de Belloc® agit en absorbant les gaz.

Les pansements gastro-intestinaux peuvent être utilisés Smecta® Bedelix® à distance de 2h des autres médicaments.

Les cholagogues cholérétiques Digédryl® Oxyboldine® Citrate de Bétaine® doivent être évités pendant la grossesse en l'absence de données disponibles.

### 3) Homéopathie

On peut conseiller *Carbo vegetabilis* 9 CH 3 granules 4 à 5/jour.

On pourra compléter avec *Argentum nitricum* 5 CH et *Nux vomica* 5 CH à la même posologie.

## **B. Modifications dermatologiques [72, 73, 74, 75]**

### **1. Troubles pigmentaires**

#### **a. Hyperpigmentation**

##### 1) Clinique

On retrouve une hyperpigmentation dans 80 % des cas. Elle est plus visible chez les femmes au phototype foncé.

Elle est due à l'augmentation de sécrétion des œstrogènes et de la MSH (Melanocyte Stimulating Hormon) responsables d'une augmentation de sécrétion de mélanine.

Cette hyperpigmentation affecte en général les aréoles, la région ano-génitale et la ligne médiane abdominale (*linea nigra*).

Les *naevi* et cicatrices récentes s'accroissent au cours de la grossesse.

En général, l'hyperpigmentation apparaît au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, régresse spontanément après l'accouchement mais rarement en totalité.

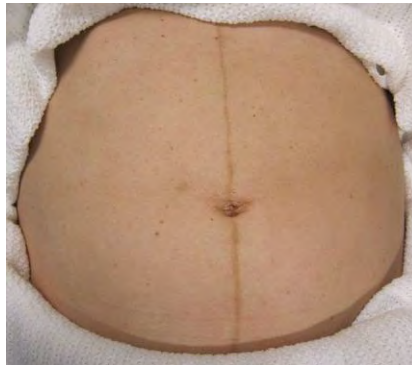


Image 14 : *Linea nigra* (www.wikipedia.org)

## 2) Prise en charge

### ***Hygiéno-diététique***

L'hyperpigmentation étant aggravée par l'exposition solaire, une protection indice 50 doit être conseillée. Un sérum antitache peut également être utilisé sous la protection solaire.

Les parfums doivent être évités car ils sont photosensibles. Il faudra préférer une eau de soin sans alcool.

Certaines huiles essentielles sont photosensibilisantes et ne doivent pas être utilisées en application sur la peau (agrumes).

### ***Allopathie***

Si le *chloasma* persiste plusieurs mois en *post-partum* des traitements curatifs peuvent être envisagés. Il s'agit de traitements locaux dépigmentant à base d'hydroquinone, de méquinol ou de trétinoïne. Ils sont contre indiqués pendant la grossesse.

### ***Homéopathie***

Dès les premiers signes, prendre une dose de Sépia 5 CH par semaine.

## **b. Chloasma ou « masque de grossesse »**

### 1) Clinique

Il s'agit d'une hyperpigmentation maculeuse brun clair ou foncé survenant sur les zones exposées le plus souvent sur la partie médiane du visage (joues, front, nez, lèvres supérieures, menton) et provoquée par le rayonnement solaire. La couleur est uniforme mais peut être mouchetée, le plus souvent symétrique. Il est présent chez 50 à 75 % des femmes enceintes,

plus fréquemment chez les patientes présentant une pigmentation brun foncé ou noire. Il s'observe surtout au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. Le *mélasma* ou *chloasma* peut disparaître spontanément dans 70 % des cas quelques mois après l'accouchement. Il peut récidiver ou non à chaque grossesse suivante.



*Image 15 : Chloasma (www.genaisse.com)*

## 2) Prise en charge

La prise en charge est la même que pour l'hyperpigmentation.

Il existe une formule d'aromathérapie utilisable pour le masque de grossesse seulement après l'accouchement dans la crème de nuit. Attention à la photosensibilisation :

1 goutte d'HE de citron dans la crème de nuit ou

- 15 gouttes d'HE de carotte
- 30 gouttes d'HE de Marjolaine à coquilles
- 30 gouttes d'HE de citron
- 50 ml d'HV d'argan ou 50g de crème de nuit

## **c. Apparition de nouveaux naevi**

### 1) Clinique

Une modification des naevi est observée dans 15 % des grossesses. Les naevi peuvent augmenter de taille et changer de couleur. La grossesse n'influence pas l'incidence des mélanomes.

### 2) Prise en charge

Il n'existe pas de prise en charge.

## **2. Modifications vasculaires**

Des modifications vasculaires peuvent apparaître au cours de la grossesse, le taux élevé d'œstrogènes circulant pourrait en être responsable.



## **a. Erythème palmaire**

### 1) Clinique

Il concerne 75 % des femmes enceintes (2/3 des femmes de peau blanche, 1/3 des femmes à la peau noire). Il apparaît dès le 2<sup>ème</sup> mois de grossesse sous forme de rougeur au niveau de la paume des mains. Il épargne généralement les doigts.

### 2) Prise en charge

Il ne nécessite aucune prise en charge car il disparaît spontanément en une à deux semaines en *post-partum*.

## **b. Angiomes stellaires**

### 1) Clinique

Angiomes stellaires et télangiectasies apparaissent en fin de 1<sup>er</sup> trimestre et concernent 70% des femmes de peau blanche. Ce sont de petits points rouges centrés sur une artériole et se ramifiant en branches fines. Ils prédominent au niveau du visage, du cou et du décolleté.



*Image 16 : Angiome stellaire (www.twizer.tv)*

### 2) Prise en charge

La majorité régresse dans les 3 mois suivant l'accouchement. En cas de persistance, ils peuvent nécessiter une électrocoagulation fine ou un traitement au laser.

## **c. Hémangiomes**

### 1) Clinique

Les hémangiomes sont de petites lésions papuleuses rouges qui peuvent blanchir ou non à la vitro-pression. Ils concernent 5 % des femmes enceintes et siègent principalement au niveau du visage et du cou.

## 2) Prise en charge

La majeure partie de ces lésions disparaît spontanément après l'accouchement. Si certaines persistent, elles seront traitées par exérèse chirurgicale.

### **d. Œdèmes**

En dehors de toute pathologie, ils sont causés par la rétention hydrosodée et par l'augmentation de la perméabilité capillaire. Ils prédominent au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse et touchent les membres inférieurs plutôt en fin de journée ou les paupières dès le matin.

Ces œdèmes physiologiques doivent être différenciés des œdèmes pathologiques d'origine cardiaque, rénale hépatique ou ceux de la toxémie gravidique.

## **3. Vergetures [76]**

### **a. Clinique**

Les vergetures sont des déchirures des fibres d'élastine et de collagène du derme.

Présentes lors de la plupart des grossesses (60 à 90 % des cas), généralement à partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse, principalement sur l'abdomen, les cuisses et les seins.

Lors du stade initial inflammatoire, elles apparaissent comme des lésions linéaires roses, rouges ou pourpres se développant de façon perpendiculaire aux lignes de tension. Puis elles évoluent pour devenir pâles et plus étroites.

Elles sont dues à la distension de la peau ainsi qu'à l'hypercorticisme gravidique.

Les vergetures ne disparaissent jamais totalement mais elles s'atténuent et pâlisent en *post-partum*.



*Image 17 : Vergetures (www.pourbebe.com)*

## **b. Prise en charge**

### ***Hygiéno-diététique***

Il est conseillé de privilégier une prise de poids régulière et inférieure à 12 kg. L'exposition au soleil est déconseillée. Les crèmes à base de cortisone sont à éviter car elles fragilisent la peau.

### ***Allopathie***

Un traitement préventif est à privilégier car une fois de couleur blanche, les vergetures sont définitives.

Les soins locaux anti-vergetures sont à utiliser 1 à 2 fois par jour. Appliqués en petits massages circulaires sur les zones à risque (ventre, hanches, seins) pendant au moins 5 minutes, ils permettent d'activer la circulation sanguine et d'hydrater la peau.

Les soins anti-vergetures à base de Rétinol sont à déconseiller pendant la grossesse.

### ***Homéopathie***

A partir du 3<sup>ème</sup> trimestre 3 granules de chaque deux fois par jour :

- *Calcarea fluorica* 9 CH
- *Graphites* 9 CH
- *Silicea* 4 CH

On peut également appliquer en alternance de l'hydratation quotidienne des pommades à l'arnica 4 %.

### ***Phytothérapie***

Les huiles de massages à base d'huile d'amande douce seront à privilégier pour prévenir les vergetures. Appliquées en massages dès le début de la grossesse, elles favorisent la prévention et la réduction des vergetures, en améliorant l'élasticité et la tonicité de la peau.

On retrouve par exemple l'huile de massage vergetures du laboratoire Weleda® à base d'huiles d'amande douce, de jojoba bio et de germe de blé et d'arnica bio ainsi que la crème anti vergetures de chez Mustela® à base de beurre de karité.

### ***Aromathérapie***

Stratégie anti vergetures® de chez Pranarom contient des huiles végétales (Rose musquée du Chili, Onagre, Argan, Colza, Sésame et Macadamia) et des HE de Nérolé, Ylang-ylang, Niaouli et Mandarine. Il peut être utilisé à partir du 3<sup>ème</sup> mois de grossesse, 4 à 10 gouttes à masser sur la surface de la peau qui va subir le plus de distension au cours de la grossesse.

On peut également utiliser en prévention 6 à 8 gouttes de la formule suivante en application locale sur les zones à risque deux fois par jour à partir du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse :

- 1ml d'HE de Lavande vraie
- 2ml d'HE de Géranium d'Egypte
- 2ml d'HE de Mandarine
- 50 ml d'HV d'huile d'argan

Les HE cicatrisantes et régénérantes telles l'Hélichryse et la Lavande aspic, donnent de bons résultats sur les vergetures mais ne doivent pas être utilisées pendant la grossesse.

## 4. Modification des phanères

### a. Cheveux

#### 1) Clinique

La chevelure est plus abondante pendant la grossesse grâce à la stimulation de la phase anagène (croissance) du cycle pileux. A l'inverse, 2 à 4 mois après l'accouchement, on assiste à une chute massive de cheveux lorsqu'ils passent majoritairement en phase de télogène. Ce phénomène appelé *effluvium* télogène peut durer plusieurs mois.

La pilosité est renforcée surtout en fin de grossesse en se localisant sur le pubis, la ligne médiane, les jambes, les bras et la lèvre supérieure.

#### 2) Prise en charge

La récupération quasi complète de la chevelure se fait en un à 2 ans. La prise de cystine et de compléments alimentaires à base de vitamines du groupe B peut accélérer le processus.

### b. Ongles

Les ongles se cassent plus facilement et présentent des stries transversales.

## 5. *Molluscum pendulum*

### a. Clinique

Les *Molluscum pendulum* sont des tumeurs cutanées bénignes qui forment des excroissances cutanées. Ce sont des polypes (excroissance reliée à la peau par un fin pédicule, et non par une large base).

Ces lésions sont généralement petites, molles, rosées ou hyperpigmentées. Elles se localisent au niveau des grands plis (cous, plis sous-mammaires). Elles surviennent le plus souvent dans la 2<sup>ème</sup> moitié de la grossesse.



Image 18 : *Molluscum pendulum* (www.wikipedia.org)

### **b. Prise en charge**

Les *Molluscum pendulum* peuvent disparaître spontanément dans le *post-partum*. S'ils persistent, on peut proposer l'ablation sous anesthésie locale.

## **6. Prurit**

### **a. Clinique**

Après élimination des dermatoses prurigineuses non spécifiques (dermatite atopique, scabiose, eczéma...) on pourra évoquer les dermatoses spécifiques à la grossesse.

Il s'agit de pathologies spécifiques qui ne font pas partie des « petits maux de la grossesse » et qui se révèlent principalement par un prurit.

Ces pathologies, par le risque potentiel materno-fœtal qu'elles engendrent, nécessitent une prise en charge spécialisée. Nous n'étudierons donc pas dans ce travail le traitement car l'automédication est bien entendue déconseillée.

Ces grossesses sont considérées à risque et nécessitent une surveillance régulière.

#### 1) Cholestase intra-hépatique gravidique [77]

Appelé également prurit gravidique, il s'agit d'un prurit « nu », sans dermatose associée. Il débute au niveau palmo-plantaire, s'étend progressivement aux membres et au tronc avec une recrudescence nocturne ; généralement au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse et disparaît après l'accouchement. Des récurrences peuvent avoir lieu, lors de grossesses ultérieures ou lors de la prise d'une contraception oestro-progestative. Il est lié à une prédisposition génétique individuelle et à l'action cholestatique des œstrogènes.

L'élévation des sels biliaires et des transaminases (ALAT) en l'absence de toute autre cause d'hépatopathie doit faire évoquer le diagnostic.

La cholestase du prurit gravidique est associée à un risque de mort fœtale *in utero*, à une augmentation du risque de prématurité, de petit poids de naissance et de souffrance fœtale.

## 2) Pemphygoïde gravidique ou *herpes gestationnis* [78]

Il s'agit d'une dermatose rare, auto-immune qui est sans rapport avec une infection du groupe herpes. Elle survient au cours du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse dans 60 % des cas, mais elle peut également débuter dans les 7 premiers jours du *post-partum* dans 20 % des cas.

Le prurit est constant, insomniant et précède l'éruption de 1 à 4 semaines.

Les lésions débutent sur l'abdomen en région péri-ombilicale et forment des papules œdémateuses d'allure urticarienne. Secondairement des bulles tendues à contenu clair apparaissent.

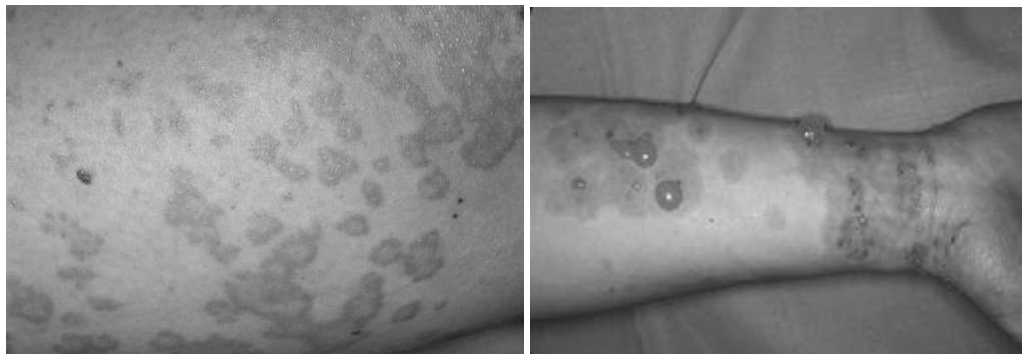


Image 19 : Pemphygoïde gravidique [72]

Une exacerbation transitoire apparaît en *post-partum* immédiat dans 75 à 85 % des cas. La durée d'évolution varie de quelques mois à quelques années. L'*herpes gestationnis* récidive dans 60 % des cas lors de grossesses ultérieures et sous contraception oestroprogestative.

Chez le fœtus il existe un risque augmenté de prématurité, d'hypotrophie fœtale. Une éruption vésiculo-bulleuse peut apparaître chez 7 % des nouveaux nés.

## 3) Eruptions polymorphes de la grossesse ou dermatite polymorphe gravidique

Touchent dans 60 à 70 % des cas des primipares, ce sont les plus fréquentes des éruptions de la grossesse. Elles débutent le plus souvent après 34 SA. La physiopathologie est inconnue.

Le prurit est intense et insomniant. L'éruption débute sur l'abdomen et s'étend de façon centrifuge aux fesses, au tronc et à la racine des membres tout en respectant la région péri-ombilicale. La localisation au niveau des vergetures est très évocatrice du diagnostic. Les

lésions prennent la forme de papules œdémateuses entourées d'un halo blanchâtre qui confluent pour former des plaques. On n'observe pas de lésion bulleuse.

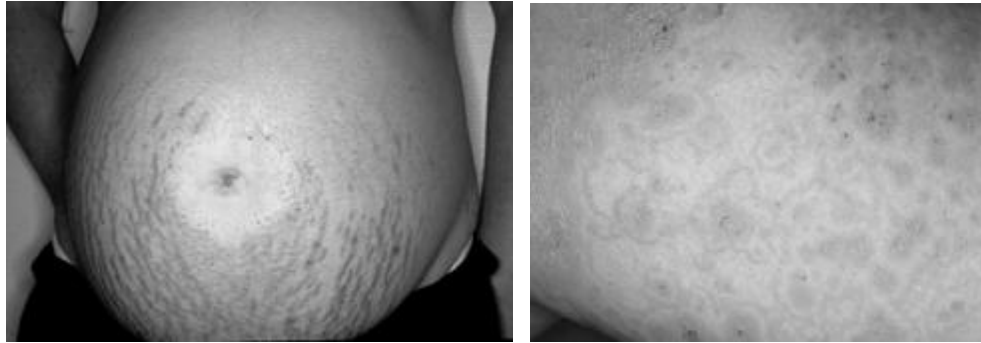


Image 20 : Dermatite polymorphe gravidique [72]

Cette affection ne présente pas de risque fœtal ou maternel et disparaît 1 à 6 semaines après l'accouchement. On peut, dans 15 % des cas observer une exacerbation dans le *post-partum* immédiat.

## C. Manifestations douloureuses

### 1. Lombalgies

#### a. Clinique

Durant la grossesse, 20 à 30 % des femmes souffrent de douleurs lombaires, principalement au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre.

Deux phénomènes entrent en jeu : une hyperlordose apparaît pour compenser le déplacement du centre de gravité de la femme vers l'avant ; l'imprégnation hormonale est responsable d'une hyperlaxité ligamentaire.

Il peut s'agir d'une lombalgie commune, définie par une douleur uni ou bilatérale de la région lombaire n'irradiant pas au-delà du pli fessier.

Parfois on observe une irradiation douloureuse dans le membre inférieur, il s'agit d'une lombosciatique. Elle est liée à la compression des racines du nerf sciatique.

Dans la majorité des cas, la sciatique de la femme enceinte est consécutive aux modifications de posture et régresse dans les semaines qui suivent l'accouchement.

## **b. Prise en charge**

### 1) Hygiéno-diététique

Le repos est préconisé, mais autorise les activités compatibles avec la douleur, telle la natation. Les attitudes posturales visant à corriger l'hyperlordose sont recommandées :

- Eviter les talons hauts (mais le port de talons de quelques centimètres serait bénéfique).
- Eviter une prise de poids excessive.
- Plier les genoux pour se baisser.
- Porter une ceinture lombaire de grossesse à partir du 6<sup>ème</sup> ou 7<sup>ème</sup> mois de grossesse.

### 2) Allopathie

Le traitement antalgique repose sur le paracétamol (3 à 4g/jour) en première intention, associé à la codéine en cas de douleur plus sévère (à éviter les 10 derniers jours avant l'accouchement à cause du risque de syndrome de sevrage néonatal). L'usage de la morphine doit être réservé aux douleurs rebelles.

Parmi les myorelaxants, le tétrazépam était utilisé en première intention mais il a été retiré du marché le 8 juillet 2013.

Les anti inflammatoires non stéroïdiens sont contre indiqués à partir du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse (toxicité rénale et cardio-pulmonaire). Ils ne doivent pas non plus être utilisés sous forme topique (pommade). Dans le cas où un traitement anti-inflammatoire s'avère indispensable, on préférera la prednisone.

Les massages avec des décontractants type décontractyl® ou la lumbalgine® peuvent être proposés. Les patchs chauffants (sans actif anti inflammatoire) peuvent également être utilisés.

### 3) Homéopathie

Le traitement principal comprend du *Kalium carbonicum* 9 CH 5 granules matin et soir si les douleurs sont accompagnées d'une sensation de faiblesse musculaire atténuée par la position étendue et aggravée par le froid et l'humidité.

Sépia 7 CH 3 granules 3 fois par jour ou au moment des crises, lorsque la douleur est en bas du dos.

*Rhus toxicodendron* 9 CH si la douleur est améliorée par le mouvement.

On pourra associer une prise par jour, 20 jours par mois, d'ampoules de manganèse-cuivre en oligoéléments.



#### 4) Phytothérapie

Le Cassis (*Ribes nigrum*) peut être utilisé sous forme d'infusion (40g/L d'eau) à raison de 3 à 4 tasses par jour ou sous forme de gélules (2 à 4 gélules par jour).

L'Harpagophytum, plante efficace dans le traitement des lombalgies est contre indiqué chez la femme enceinte du fait de ses propriétés ocytociques. De même que la reine des près est à éviter au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre car elle contient des dérivés salicylés apparentés à l'aspirine.

#### 5) Aromathérapie

L'huile de massage à l'arnica de chez Weleda® ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte car elle contient de l'HE de romarin.

## **2. Crampes**

### **a. Clinique**

Ce sont des contractures musculaires involontaires, transitoires et douloureuses.

Les crampes surviennent le plus souvent la nuit, au niveau des membres inférieurs au cours du dernier trimestre de la grossesse. Elles concernent 15 % des femmes enceintes.

L'étiologie est inconnue mais pourrait être due à un trouble du retour veineux ou à une carence en vitamine B, magnésium et/ou calcium.

### **b. Prise en charge**

#### 1) Hygiéno-diététique

Les crampes peuvent être prévenues par une alimentation riche en magnésium (fruits secs, banane, chocolat), en calcium (produits laitiers) et en vitamine B (abats, viandes, lait, œufs). On peut également recommander à la femme enceinte de marcher régulièrement, d'étirer ses jambes et de les masser.

#### 2) Allopathie

La prise de 5 mmol/jour de magnésium pendant 3 mois montre une diminution significative des crampes. On pourra conseiller du magnésium associé ou non à la vitamine B6 (Spasmag®, Mag2®, MagnéVieB6®...), de la vitamine B1-B6 ou des granions de magnésium (2 à 3 ampoules par jour).

Les médicaments à base de quinine type Hexaquine® sont déconseillés pendant la grossesse. Quelques cas d'anomalies oculaires et d'atteintes auditives ont été rapportés.

### 3) Homéopathie

On conseillera *Cuprum metallicum* 5 CH pour des crampes violentes, d'apparition brutale, 3 granules au moment des douleurs.

*Magnesia phosphorica* 5 CH à la même posologie si les crampes sont améliorées par la chaleur ou par la flexion du membre.

## **3. Syndrome de Lacomme**

### **a. Clinique**

Appelé également relâchement douloureux des symphyses. Il est fréquent en fin de grossesse. Il s'agit d'une douleur symphysaire basse médiane irradiant vers le périnée, les fosses iliaques, les lombaires et l'intérieur des cuisses.

L'étiologie retenue est le relâchement des ligaments de la symphyse pubienne sous l'effet de l'imprégnation hormonale.

Il provoque une gêne à la marche ou au changement de position et dans certains cas une impotence totale imposant l'alitement.

### **b. Prise en charge**

Le traitement le plus efficace est le repos associé au paracétamol (3 à 4 g/jour). Mais la douleur se réveille au moindre mouvement.

Dans les formes résistantes au paracétamol, on pourra proposer une infiltration d'anesthésiques locaux ou de corticoïdes.

Les douleurs disparaissent spontanément quelques semaines après l'accouchement.

## **4. Syndrome du canal carpien**

### **a. Clinique**

Ce syndrome se définit par un engourdissement et des fourmillements des doigts, principalement nocturnes pouvant irradier dans l'avant bras.

L'étiologie avancée est la compression du nerf médian par l'œdème, lié à la rétention hydro-sodée de la grossesse.

### **b. Prise en charge**

On peut conseiller à la femme enceinte de dormir la main surélevée par un oreiller. Ce syndrome régresse dans la majorité des cas dans les jours suivant l'accouchement.

## **D. Manifestations circulatoires**

### **1. Insuffisance veineuse superficielle [79]**

#### **a. Clinique**

L'insuffisance veineuse superficielle est une pathologie fréquente au cours de la grossesse et concerne près d'une femme enceinte sur deux. Les modifications physiologiques de l'appareil veineux au cours de la grossesse favorisent ou aggravent une maladie veineuse.

La pression veineuse des membres inférieurs augmente, du fait de la compression de la veine cave inférieure par l'utérus gravide. De plus, l'insuffisance veineuse est aggravée par la vasodilatation et la rétention hydrosodée.

La survenue de varices est précoce souvent au cours du 1<sup>er</sup> trimestre. Il existe un risque faible de complications graves. Dans la majorité des cas les varices régressent après l'accouchement.

#### **b. Prise en charge**

##### 1) Hygiéno-diététique

La prise en charge repose en 1<sup>ère</sup> intention sur l'hygiène de vie ainsi que sur la contention mécanique.

- Eviter la station debout prolongée.
- Eviter le port de vêtements trop serrés (ceinture, chaussettes à élastiques).
- Eviter le port de talons hauts ou de chaussures plates.
- Eviter les expositions au soleil et à la chaleur.
- Privilégier les douches froides sur les jambes.
- Pratiquer 30 minutes de marche par jour.
- Surélever ses jambes en position assise.

La compression veineuse est recommandée par la HAS chez toutes les femmes enceintes pendant toute la durée de la grossesse et 6 semaines (6 mois si césarienne) après l'accouchement. En l'absence d'affection veineuse chronique une classe 2 suffit.

##### 2) Allopathie

Les veinotoniques sont indiqués en 2<sup>nd</sup> intention (innocuité non établie) lors de la grossesse si les mesures hygiéno-diététiques s'avèrent insuffisantes. Il agissent en augmentant le tonus veineux et la résistance capillaire et diminuent la perméabilité capillaire. On pourra utiliser :

- Rutoside = Cirkan® Esberiven fort®
- Diosmine = Daflon®
- Troxérutine = Ginkorfort® Veinamitol®

On peut également conseiller les crèmes ou gels à base de produits veinotoniques préalablement mis au réfrigérateur : Jouvence de l'abbé Soury® pommade RAP®...

Les pommades à base d'HE de menthe poivrée sont déconseillées pendant la grossesse.

### 3) Homéopathie

Dans tous les cas 3 granules 2 à 3 fois par jour :

- *Vipera redi* 5 CH : si les douleurs sont améliorées en surélevant les jambes
- Aesculus composé ou Hamamélis composé
- Sepia 5 CH : sensation de jambes lourdes aggravé par la station debout prolongée

### 4) Phytothérapie

On pourra conseiller la vigne rouge : en infusion, 1 cuillère à soupe de feuilles dans 1L d'eau à boire dans la journée ou sous forme de gélules (350mg de plante sèche) 3 gélules par jour et également en EPS (extrait phyto standard) 2 cuillères à café par jour.

On pourra proposer l'Hamamélis en infusion (2 à 3g dans 150ml d'eau) 2 à 3 fois par jour.

Les ampoules Arkofluides® jambes légères à base de Fragon, Hamamélis, Marron d'inde et Vigne rouge peuvent être utilisées à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, une prise par jour.

## **2. Troubles hémorroïdaires**

### **a. Clinique**

Les affections hémorroïdaires souvent appelées hémorroïdes, résultent de la dilatation de structures vasculaires à l'origine de divers symptômes au niveau de l'anus : douleur, suintement, rectorragie (sang rouge), tuméfaction...

L'étiologie est multifactorielle, elle est liée à la stase veineuse, à l'augmentation du volume utérin qui comprime le système veineux hémorroïdaire et à l'action hormonale (principalement la progestérone). Elle est également favorisée par une constipation chronique, la sédentarité, l'obésité, le diabète, la station assise ou debout prolongée, la consommation d'épices ou d'excitants (café, alcool).

Elles concernent 8 % des femmes enceintes au cours du dernier trimestre de la grossesse et régressent la plupart du temps dans les 15 jours suivant l'accouchement.

## **b. Prise en charge**

### 1) Hygiéno-diététique

La prise en charge repose en premier lieu sur les mesures hygiéno-diététiques :

- Eliminer les facteurs favorisants : épices, café, moutarde et évidemment l'alcool.
- Lutter contre la constipation : boire 1.5L d'eau par jour, alimentation riche en fibre.
- Pratiquer un exercice physique régulier (30 min de marche par jour).

### 2) Allopathie

En 1<sup>ère</sup> intention on privilégiera les traitement locaux type crèmes, pommades et suppositoires.

Il existe des spécialités sans corticoïdes et sans anesthésique : HEC® Hirucrème® Proctolog®. On pourra également conseiller des spécialités contenant un anesthésique local sans corticoïde : Titanoréine® lidocaïne, Sedorrhoid®. L'ajout d'un corticoïde topique dans une crème permet de soulager, en plus des douleurs, le prurit anal : Deliproct® Ultraproct®.

Si le traitement local s'avère inefficace, on pourra rajouter un traitement antalgique *per os* : le paracétamol à posologie efficace. En 2<sup>nd</sup> intention et à partir du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse on pourra utiliser les veinotoniques vus précédemment durant un mois mais à double posologie la première semaine de traitement.

### 3) Homéopathie

Dans tous les cas : *Sepia officinalis* 9 CH 3 granules 3 fois par jour.

- *Aesculus* 5 CH : si elles sont peu douloureuses
- *Collinsonia* 5 CH : si elles sont saignantes et très douloureuses

On pourra conseiller Avenoc® sous forme de pommade (3 applications par jour) et de suppositoire (1 matin et soir).

### 4) Phytothérapie

On pourra conseiller la vigne rouge sous forme de gélules (350 mg de plante sèche) 3 gélules par jour ou en EPS 2 cuillères à café par jour.

Les gélules de Marronnier d'Inde sont déconseillées pendant la grossesse.

### **3. Thrombose veineuse profonde [43]**

La maladie thromboembolique regroupe la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire. Elle ne fait pas partie des petits maux de la grossesse.

La TVP désigne l'obstruction partielle ou totale d'une veine par un caillot sanguin. L'embolie pulmonaire, principale complication de la TVP est caractérisée par la migration du caillot au niveau de l'artère pulmonaire ou de ses branches.

Sur 10000 grossesses, on estime le nombre de thrombose veineuse profonde à environ 8 et celui d'embolie pulmonaire à 2. Le risque de maladie thromboembolique veineuse est multiplié par cinq pendant la grossesse.

La prise en charge de la maladie thromboembolique pendant la grossesse fait appel au spécialiste et associe le repos strict au lit, une contention efficace (classe 3 ou 4) et un traitement anticoagulant (héparines).

## **E. Troubles du sommeil**

### **1. Clinique**

Au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse on observe très souvent une fatigue importante qui se caractérise par une somnolence diurne, principalement due à l'augmentation du taux de progestérone. Le 2<sup>ème</sup> trimestre est marqué par un regain d'énergie, laissant place à une grande fatigue en fin de grossesse. Le sommeil est perturbé du fait de l'inconfort général associant prise de poids importante, douleurs lombaires, brûlures d'estomac, fréquente envie d'uriner...

### **2. Prise en charge**

#### **a. Hygiéno-diététique**

- Eviter les excitants (café, thé, cola) le soir.
- Privilégier une literie de qualité.
- Dormir dans une chambre fraîche (22°C), sombre et calme.
- Modérer les prises alimentaires le soir.
- Respecter un temps de transition entre l'activité physique ou intellectuelle et le coucher.
- Favoriser les activités de relaxation le soir (lecture, musique, massage, yoga...).
- Adopter des horaires fixes de lever et de coucher.

## **b. Allopathie**

### 1) Asthénie

Les compléments alimentaires à base de caféine sont à déconseiller au cours de la grossesse.

### 2) Troubles du sommeil

La doxylamine = Donormyl®, anti-histaminique de première génération est à proposer en 1<sup>er</sup> intention sur une courte durée et en évitant la fin de grossesse.

Les benzodiazépines augmentent la durée totale du sommeil, diminuent le délai d'endormissement et le nombre de réveils nocturnes et améliorent globalement la qualité du sommeil. Elles ne doivent pas être utilisées au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ni aux alentours de l'accouchement car elles sont responsables de troubles de la succion, somnolence, hypotonie, dépression respiratoire, chez le nouveau né et plus rarement d'un syndrome de sevrage. On préférera utiliser une benzodiazépine avec une courte demie vie d'élimination telle l'Oxazépam = Seresta® ( $T_{1/2} = 8h$ ) sur une durée limitée car le risque de dépendance physique est réel.

On dispose de peu de données sur les apparentés aux benzodiazépines : zolpidem = Stilnox®, zopiclone = Imovane®, il est donc prudent d'éviter leur utilisation au cours de la grossesse.

## **c. Homéopathie**

### 1) Asthénie

Dans tous les cas on pourra conseiller (5 granules de chaque matin et soir) :

- *Kalium phosphoricum* 15 CH
- *Phosphoricum acidum* 30 CH

### 2) Troubles du sommeil

- *Passiflora composé* 5 granules au coucher à renouveler dans la nuit si nécessaire
- *Coffea cruda* 30 CH 3 granules avant le coucher

Sédatif PC® 2 comprimés 3 fois par jour

L72® 30 gouttes 3 fois par jour + 60 gouttes une heure avant le coucher.

#### **d. Phytothérapie**

##### 1) Asthénie

Les produits à base de Ginseng sont à déconseiller au cours de la grossesse.

##### 2) Troubles du sommeil

On pourra conseiller la Mélisse en infusion (1.5 à 4g de plante sèche) 3 tasses par jour ou en gélules (125mg de plante) 3 gélules par jour.

Le Tilleul en infusion (1 cuillère à café pour 150ml d'eau) 1 tasse le soir et 1 tasse avant de se coucher.

La Passiflore et l'Aubépine peuvent être utilisées en association 1 gélule au dîner et 1 au coucher.

Euphytose® qui contient valériane, passiflore, aubépine et ballote ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. En effet, la valériane qui stimule le muscle utérin peut déclencher une fausse couche.

#### **F. Modifications stomatologiques [80, 81, 82]**

Les modifications hormonales au cours de la grossesse peuvent avoir des répercussions au niveau de la cavité buccale.

L'apparition ou l'aggravation de certaines affections bucco-dentaires pendant la grossesse d'une part, et l'impact potentiel de ces affections sur l'issue de la grossesse d'autre part, sont à l'origine de certaines dispositions de santé publique facilitant les soins et la prévention bucco-dentaire chez la femme enceinte.

Les obstétriciens recommandent deux examens bucco-dentaires au cours des 2<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> mois de grossesse. Quelques précautions simples doivent être respectées : utiliser des anesthésiques locaux non adrénalinés, limiter la durée des soins, surtout en fin de grossesse quand le décubitus dorsal peut entraîner une compression de la veine cave provoquant des malaises. Les radiographies ne sont pas contre indiquées si le bénéfice clinique apporté contrebalance le détriment induit par l'irradiation, ceci quel que soit le trimestre en cours. La patiente sera protégée par un tablier de plomb.

En France, les soins médicaux, y compris les soins dentaires, sont pris en charge à 100 % du tarif de la Sécurité Sociale à partir du premier jour du sixième mois de grossesse, jusqu'au 12<sup>ème</sup> jour après l'accouchement.



# 1. Gingivite

## a. Clinique

La gingivite est une inflammation de la gencive. Les signes cliniques associent la présence d'un œdème de la gencive, d'une rougeur et de gingivorragies, provoquées ou spontanées.

La gingivite gravidique apparaît durant le deuxième mois de grossesse, progresse au fur et à mesure des mois, jusqu'à atteindre un pic au huitième.

Une gingivite non traitée peut parfois évoluer en parodontite, qui semble impliquée dans la naissance d'enfants prématurés et de plus faible poids.

Après l'accouchement, les tissus gingivaux recouvrent généralement leur aspect initial.

## b. Prise en charge

### 1) Hygiéno-diététique

- Brossage de dents après les 3 repas avec une brosse à dents souple.
- Utiliser des bains de bouche à base de Chlorexidine.
- Eviter les grignotages sucrés au cours de la journée.
- Faire pratiquer un détartrage par son dentiste.

### 2) Allopathie

Une antibiothérapie n'est pas indiquée dans les gingivites car elles sont complètement réversibles après suppression mécanique de la plaque dentaire. Elle sera par contre nécessaire en cas de parodontite, liée à la présence de bactéries.

# 2. Epulis

## a. Clinique

Il s'agit d'une lésion hypertrophique localisée qui touche environ 1 à 5 % des femmes enceintes au cours des deux derniers trimestres de la grossesse. Sa localisation principale est la gencive maxillaire antérieure. Cliniquement, l'épulis se présente comme une tuméfaction gingivale, d'aspect rouge, nodulaire unique ou polylobée, de consistance ferme, indolore.



*Image 21 : Epulis [82]*

Son étiologie reste inconnue, bien qu'un traumatisme ou une hygiène insuffisante et des modifications hormonales soient associés à son développement. L'épulis régresse après l'accouchement ou à l'arrêt de l'allaitement et récidive souvent lors des grossesses ultérieures, plus précocement et avec un volume plus important.

#### **b. Prise en charge**

L'attitude thérapeutique est à adapter à chaque cas. Une petite tumeur, siégeant dans un secteur dentaire non visible, saignant peu et débutant en fin de grossesse, peut être laissée en place et sa régression est contrôlée après l'accouchement.

À l'inverse, si la lésion débute plus tôt, siège dans un secteur visible, saigne facilement, l'excision chirurgicale peut être envisagée, sous anesthésie locale. La lésion récidive généralement dans les semaines suivantes.

Une alternative au geste chirurgical est la cryothérapie, qui est facilement effectuée sans anesthésie et permet de maîtriser les saignements pendant quelques semaines ; elle peut être renouvelée plusieurs fois et sans risque jusqu'à l'accouchement.

En post-partum, une exérèse chirurgicale sous anesthésie locale est parfois nécessaire sur des lésions résiduelles.

### **3. Caries**

#### **a. Clinique**

Dans l'imaginaire populaire, la grossesse est souvent associée à la perte de dent ou au développement de lésions carieuses. Cette croyance, "un enfant ; une dent", est toujours de mise et de nombreuses patientes pensent que le développement de caries est une fatalité.



*Image 22 : Carie [81]*

La présence de caries pendant la grossesse s'explique par la modification du comportement alimentaire des femmes enceintes. En effet, au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, la survenue fréquente de vomissements contraint les femmes enceintes à fragmenter leur alimentation. La fréquence de prise et le caractère cariogène des aliments ingérés sont à l'origine d'une activité carieuse accrue.

Plus de la moitié des femmes ont des caries à l'issue de leur grossesse, notamment les plus jeunes, celles de faible niveau d'éducation ou encore d'origine étrangère, selon une étude de l'Inserm.

#### **b. Prise en charge**

Le traitement de la carie est à réaliser au cabinet dentaire.

En complément et pour prévenir les caries, quelques règles hygiéno-diététiques sont à mettre en place :

- Eviter tout brossage après un vomissement ou un reflux, réaliser plutôt un rinçage à l'aide d'une solution à base de bicarbonate de sodium ou à défaut à l'eau.
- Eliminer de l'alimentation les aliments trop acides (citron, orange, vinaigrette ...).

### **4. Erosion dentaire**

#### **a. Clinique**

L'érosion se définit comme la dissolution des tissus minéralisés (essentiellement l'émail) sous l'action de substances chimiques. Elle est liée à l'attaque acide provoquée par les vomissements de la grossesse.

Ces phénomènes de courte durée sont rarement à l'origine de destructions dentaires importantes.

## 5. Ptyalisme

### a. Clinique

L'hypersialorrhée ou ptyalisme désigne une production excessive de salive pouvant atteindre 1.5 à 2L par jour.

Elle apparaît au cours du 1<sup>er</sup> trimestre et peut persister jusqu'à l'accouchement.

Elle peut être en rapport avec les perturbations digestives fréquentes au cours de la grossesse (nausées, RGO).

### b. Prise en charge

Il n'existe aucune prise en charge de l'hypersialorrhée pendant la grossesse. On pourra simplement conseiller de l'homéopathie. Si la salive est visqueuse comme du blanc d'œuf, chez une femme nauséuse, transpirant beaucoup, prendre jusqu'à disparition des symptômes : *Jaborandi* 9 CH 5 granules 3 fois par jour.

## G. Manifestations ORL

Comme nous l'avons vu dans la 1<sup>ère</sup> partie de cette thèse, l'appareil respiratoire subit des modifications au cours de la grossesse. En effet l'augmentation des taux de progestérone est responsable d'une hyperventilation et s'accompagne d'une hypocapnie physiologique. Les voies aériennes supérieures sont inflammatoires, responsables d'une obstruction nasale ou d'épistaxis.

### 1. Rhinite allergique

#### a. Clinique

La rhinite allergique se caractérise par une inflammation de la muqueuse nasale. Elle est générée par une réponse aux immunoglobulines E suite à l'inhalation d'allergènes. Les symptômes ne sont pas spécifiques chez la femme enceinte. On peut trouver une rhinorrhée aqueuse, des éternuements, une congestion nasale, un prurit nasal, oculaire et palatin, ou des larmoiements.

#### b. Prise en charge

##### 1) Hygiéno-diététique

- Eviction des allergènes.
- Eviter la fumée de tabac.
- Lavage du nez au sérum physiologique et mouchage.

## 2) Allopathie

Le cromoglycate de sodium (Opticron®, Cromoptic®, Cromadoses®, Multicrom®, Ophtacalm, Humex conjonctivite allergique) sous forme de collyre ou en solution nasale peut être utilisé au cours de la grossesse.

La corticothérapie nasale : béclométhasone (Beclorhino®, Beclojet®, Beclone®, Beclospray®, Beconase®, Becotide®, Ecobec®, Rhinomaxil®, Humex rhume des foins®) et le budésonide (Miflonil®, Entocort®, Pulmicort®) constitue le traitement de choix de la rhinite allergique et le faible risque de passage systémique à posologie recommandée autorise son utilisation chez la femme enceinte. Le recours à la corticothérapie par voie orale est rarement nécessaire. Si besoin, on choisira si possible la prednisone en traitement de quelques jours et à la plus petite dose efficace.

Les antihistaminiques de première génération : prométhazine = Phenergan®, dexchlorpheniramine = Polaramine®, bromphéniramine = Dimegan®, hydroxyzine = Atarax®, alimémazine = Théralène®, sont les mieux évalués au cours de la grossesse mais leur effet sédatif et le risque d'hypotonie qu'ils entraînent pour le nouveau né, déconseillent leur utilisation au cours du dernier trimestre.

On préférera utiliser les antihistaminiques de 2<sup>nd</sup> génération qui présentent une plus longue durée d'action avec un effet sédatif moindre. On choisira en 1<sup>ère</sup> intention la loratadine = Clarityne® ou la cétirizine = Virlix®, Zyrtec®.

Les vasoconstricteurs locaux à base d'éphédrine (Rhinamide®), d'oxymétazoline (Aturgyl®, Deturgylone®), naphazoline (Derinox®), phényléphrine (Humoxal®), Tuaminoheptane (Rhinofluimucil®) sont déconseillés au cours de la grossesse du fait de la possibilité d'un passage systémique.

Les vasoconstricteurs par voie orale tels que la pseudoéphédrine (Dolirhume®, Actifed rhinite allergique®, Humex Rhinite Allergique®, Rhinadvil®, Sudafed®) et la phényléphrine (Hexarhume®) sont contre-indiqués durant toute la grossesse. En effet, plusieurs études ont rapporté l'existence des malformations chez le fœtus lors de leur utilisation au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.

## 3) Homéopathie

Dans tous les cas on pourra conseiller en traitement préventif à commencer 1 mois avant la date présumée de l'allergie et à continuer après l'apparition des symptômes :

- *Pollen* 15 CH si allergie aux pollens.
- *Apis mellifica* 15 CH
- *Poumon histamine* 15 CH

Dès l'apparition des symptômes Rhinallergy® : un comprimé toutes les heures (6 par jour maximum).

En fonction des symptômes, on pourra conseiller :

- Irritation au niveau des yeux et du nez : *Kalium iodatum* 9 CH 5 granules toutes les heures.
- Ecoulements non irritants avec éternuements en salve le matin au réveil : *Nux vomica* 9 CH 5 granules toutes les heures.
- Irritations oculaires : Homeoptic® 1 à 2 gouttes 2 à 6 fois par jour dans les deux yeux.

## 2. Epistaxis

### a. Clinique

Une épistaxis est une hémorragie extériorisée par les fosses nasales.

Au cours de la grossesse, elle est due aux hormones qui favorisent la dilatation des vaisseaux des fosses nasales. C'est un symptôme fréquent surtout à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre.

### b. Prise en charge

#### 1) Hygiéno-diététique

Les épistaxis sont le plus souvent peu abondantes et peuvent être stoppées grâce à des mesures hygiéno-diététiques simples :

- S'asseoir la tête légèrement penchée en avant afin de favoriser l'évacuation du sang. Mettre la tête en arrière est un mauvais réflexe car cette position renvoie le sang dans l'œsophage ou les poumons, pouvant ainsi déclencher nausées ou gênes respiratoires, mais surtout masquer l'écoulement non encore réellement stoppé.
- Appliquer une source de froid (glaçon placé dans un gant par exemple) à proximité de la narine car le froid active la coagulation.
- Se moucher doucement afin d'évacuer l'ensemble des caillots éventuellement présents dans les fosses nasales et qui pourraient ralentir la coagulation.
- Une fois le mouchage effectué, comprimer la narine pendant 5 à 10 minutes pour aider à stopper l'hémorragie.

## 2) Allopathie

Si toutefois les règles hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes, on peut placer une compresse stérile imbibée d'eau oxygénée ou une éponge hémostatique dans la narine affectée.

## 3) Homéopathie

3 granules toutes les 5 à 10 minutes, espacer dès amélioration des symptômes :

- China rubra 9 CH
- *Arnica montana* 9 CH

# 3. Rhume [83]

## a. Clinique

La rhinopharyngite ou coryza aigu, plus communément appelée rhume est une infection virale très fréquente en hiver. Il se traduit par une obstruction nasale avec des écoulements d'abord clairs puis plus épais, des éternuements, de la toux et un mal de gorge. Il s'accompagne parfois de maux de tête, de sensation de fatigue et d'une fièvre généralement inférieure à 38,5°C.

Le rhume guérit spontanément en quelques jours, la complication la plus fréquente est la sinusite.

## b. Prise en charge

### 1) Hygiéno-diététique

Il est conseillé de :

- Boire au moins 1.5 L d'eau par jour pour fluidifier les sécrétions.
- Humidifier la chambre, ne pas la surchauffer.
- Surélever la tête du lit.
- Se laver régulièrement les mains.
- Effectuer des lavages de nez à l'eau de mer isotonique 1 à 6 fois par jour.
- Se moucher régulièrement avec des mouchoirs jetables.
- Eviter la fumée de tabac.

### 2) Allopathie

Comme nous l'avons vu précédemment les vasoconstricteurs locaux et *per os* ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse.

La fièvre doit être traitée sans attendre car elle peut être responsable de malformations fœtales, d'une fausse couche spontanée, d'une prématurité.

Le principal risque redouté est la listériose. La fièvre devra donc amener à une consultation médicale rapide.

Le seul traitement utilisable au cours de la grossesse est le paracétamol 1g toutes les 6 heures (4 fois par jour).

### 3) Homéopathie

Dans le cas d'un rhume on pourra utiliser Coryzalia® 1 comprimé toutes les heures.

Le traitement est à adapter suivant les symptômes. Dans tous les cas 5 granules de chaque toutes les heures :

#### *Nez bouché :*

- *Sambucus nigra* 9 CH
- *Stica pulmonaria* 9 CH
- *Nux vomica* 9 CH

#### *Ecoulement nasal clair :*

- *Allium cepa* 9 CH
- *Kalium iodatum* 9 CH

#### *Ecoulement nasal épais :*

- *Hydrastis canadensis* 9 CH
- *Kalium bichromicum* 9 CH
- *Mercurius solubilis* 9 CH

### 4) Aromathérapie

Certains auteurs conseillent les deux formules suivantes :

- 3 gouttes d'HE d'eucalyptus radiata
- 3 gouttes d'HE de ravintsara

En friction sur le dos et la poitrine 3 fois par jour.

- 1 goutte d'HE de thym vulgaire à linaol
- 1 goutte d'HE de ravintsara sur un support (comprimé neutre) 3 fois par jour.

Ne pas utiliser avant le 3<sup>ème</sup> mois de grossesse.



## 4. Mal de gorge

### a. Clinique

Le mal de gorge est une douleur ressentie au fond de la gorge.

Elle se traduit par des picotements, une sensation de brûlure et parfois, une difficulté à avaler. Elle peut être accompagnée d'autres symptômes : fièvre, adénopathies, écoulement nasal, difficulté à avaler, rougeur de la gorge, toux, voix enrouée...

Le plus souvent l'étiologie est souvent une rhinopharyngite ou une angine virale.

### b. Prise en charge

#### 1) Allopathie

L'alpha-amylase = Maxilase® n'a montré aucun effet malformatif, toutefois le nombre de grossesses exposées à ce médicament est insuffisant pour conclure à l'absence de risque.

Le cétylpyridum = Lysopaïne® bénéficie de quelques données d'exposition rassurante au cours de la grossesse mais son efficacité n'a pas réellement été démontrée.

On bénéficie de peu de données sur l'utilisation des pastilles qui contiennent un anesthésique local (type tétracaïne) Strepsil®, Drill®. De plus, l'emploi prolongé de ces pastilles peut masquer la douleur et retarder le diagnostic.

De même pour les pastilles qui contiennent du menthol Valda®, Pulmoll®, sont à éviter pendant la grossesse.

Certaines pastilles contiennent un AINS (le flurbiprofène) Strefen® qui est contre indiqué chez la femme à partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse.

En conclusion, on préférera conseiller des boissons chaudes avec du miel.

#### 2) Homéopathie

5 granules de chaque toutes les heures jusqu'à amélioration :

- *Belladonna* 9 CH
- *Mercurius solubilis* 9 CH
- *Phytolacca decandra* 9 CH

On pourra également proposer Homéogène 9® 1 comprimé à sucer 2 à 4 fois par jour.

#### 3) Aromathérapie

Certains auteurs conseillent la formule suivante :

- 6 gouttes d'HE de lemon grass
- 6 gouttes d'HE d'arbre à thé

- 6 gouttes de thym vulgaire à thujanol
- Solubol 5 ml
- Glycérine 10 ml
- Eau distillée 13 ml

Mettre la préparation dans un spray. Pulvériser dans la gorge 5 fois par jour 3 jours.

## **5. Toux**

La toux est un mécanisme physiologique qui concourt à la protection des voies aériennes inférieures. On retrouve classiquement deux sortes de toux : la toux sèche, non productive, sans expectoration, irritante et fatigante et la toux grasse avec expectoration, qui permet de libérer les voies aériennes encombrées. C'est une réaction de défense de l'organisme, il faut donc respecter la toux grasse et calmer la toux sèche.

En cas de toux sévère ou prolongée, il faut s'assurer de l'absence d'infection par la coqueluche.

### **a. Sèche**

#### 1) Prise en charge

##### *Hygiéno-diététique*

- Evitez la fumée de cigarette.
- Aérez les pièces régulièrement.
- Evitez les irritants qui peuvent déclencher ou prolonger la toux (parfums, aérosols).
- Surélevez la tête avec des oreillers en cas de toux nocturne.
- Se laver soigneusement les mains.

##### *Allopathie*

En règle générale, on préférera les spécialités ne contenant qu'un seul principe actif.

On évitera les antitussifs antihistaminiques anticholinergiques et les spécialités contenant des plantes.

Le dextrométhorphan = Tussidane® Humex toux sèche®, Ergix® Clarix toux sèche® ou la codéine = Néocodion®, Polery®, Paderyl®, Tussipax®, opioïdes légers, sont les antitussifs les mieux connus chez la femme enceinte. Ils peuvent être utilisés pendant la grossesse en traitement court et à posologie usuelle.

Il faudra éviter leur utilisation à l'approche de l'accouchement car ils peuvent être responsables d'un syndrome de sevrage chez le nouveau né.

Selon la HAS, l'hélicidine ne peut être considéré comme le seul antitussif n'ayant pas de contre-indication chez la femme enceinte : en effet, le RCP d'hélicidine® ne comporte pas de chapitre inhérent à la grossesse.

L'oxoméazine = Toplexil® est déconseillé au cours du premier trimestre de la grossesse. En effet, il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal et pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique.

### ***Homéopathie***

Stodal® 1 cuillère à soupe 3 à 5 fois par jour ou Stodal® 5 granules toutes les heures.

5 granules de chaque toutes les heures jusqu'à amélioration :

- *Drosera* 30 CH
- *Spongia* 7 CH
- *Cuprum metallicum* 9 CH

Ou Drosera composé 5 granules matin et soir.

On peut également utiliser Drosetux® 1 cuillère à soupe 2 à 3 fois par jour.

### **b. Grasse**

En cas d'expectorations colorées, de fièvre, de difficultés respiratoires ou d'altération de l'état général il faudra orienter la patiente vers une consultation médicale.

#### 1) Prise en charge

### ***Hygiéno-diététique***

- Se moucher régulièrement.
- Faire des inhalations avec de l'eau chaude.
- Boire beaucoup d'eau pour fluidifier les sécrétions bronchiques.
- Ne pas surchauffer les pièces et humidifier l'air.

### ***Allopathie***

Les molécules mucolytiques les mieux évaluées ou les plus prescrites chez la femme enceinte sont l'acétylcystéine = Exomuc®, Fluimucil®, Mucomys® et la carbocisteine = Bronchokod®, Clarix® expectorant, Drill® expectorant...

Cependant, leur utilisation ne semble pas nécessaire au vu de la remise en question de leur efficacité.

L'ambroxol ne doit pas être conseillé chez la femme enceinte car les données sont insuffisantes.

Les inhalations à base d'huiles essentielles : Pérubore®, Calyptol inhalant® sont déconseillées pendant la grossesse car elles contiennent de l'huile essentielle de Romarin.

### ***Homéopathie***

Stodal® 1 cuillère à soupe 3 à 5 fois par jour ou Stodal® 5 granules toutes les heures  
5 granules de chaque toutes les heures jusqu'à amélioration :

- *Antimonium tartaricum* 5 CH
- *Ipeca* 5 CH
- Ou *Ipeca composé* 5 granules matin et soir.

## Conclusion

La grossesse entraîne de nombreuses modifications chez la femme. De cet état particulier découlent de nombreuses questions.

Le pharmacien d'officine est un interlocuteur privilégié de la femme enceinte du fait de la proximité de l'officine. Il pourra la conseiller pour tout ce qui concerne son hygiène de vie (habitudes alimentaires, addictions) mais également en cas de pathologie chronique ou déclenchée par la grossesse. Il est important de ne pas culpabiliser la femme enceinte quant à ses habitudes de vie plus ou moins adaptées ; mais de l'informer des risques, pour l'aider à trouver la motivation, afin de modifier son comportement.

De plus cet acteur de santé, spécialiste du médicament sera à même de l'orienter vers le traitement le plus adapté pour soigner « les petits maux de la grossesse » sans prendre de risque inutile.

Si l'homéopathie semble la plus indiquée au cours de la grossesse, l'aromathérapie et la phytothérapie sont à utiliser avec prudence. En effet ces médecines considérées comme « douces » par le grand public comportent des effets toxiques non négligeables.

# Bibliographie

- [1] A. Hourdin Guide pratique de clinique périnatale. 2008. Editions les études hospitalières.
- [2] J.C. Pons, K. Perrouse-Menthonnex. Soigner la femme enceinte. 2005. Editions Masson. 203 pages.
- [3] Collège national des Gynécologues et des Obstétriciens Français. Gynécologie Obstétrique 2<sup>ème</sup> édition  
2010. Editions Elsevier Masson.
- [4] R. Merger, J. Levy, J. Melchior. Précis d'obstétrique. 2001. Editions Masson
- [5] [www.ameli.fr/la maternité](http://www.ameli.fr/la-maternite)
- [6] [www.ameli.fr/le congé maternité](http://www.ameli.fr/le-conge-maternite)
- [7] [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)
- [8] C. Loichot et M. Grima. Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Générale DCEM1 2005/2006. « Médicaments et grossesse »
- [9] M. Vaubourdolle. Biochimie Hématologie Tome 2, 3<sup>ème</sup> édition. Le moniteur de l'internat. Janvier 2008. 1116 pages.
- [10] D. Lafon. Grossesse et travail. Quels sont les risques pour l'enfant à naître ? 2010. Editions EDP Sciences. 563 pages.
- [11] <http://www.lecrat.org/>
- [12] Recommandations et pratique Vidal RECOS 2<sup>ème</sup> édition. Médicaments et grossesse. 2007. Editions Flammarion.
- [13] CNGOF. Prévention des risques fœtaux : Médicaments et grossesse. Item 20 module 2. Juillet 2006.
- [14] C. Damase-Michel. Unité Médicaments, grossesse et allaitement, Service de Pharmacologie clinique, CRPV Midi-Pyrénées. Médicaments et Grossesse : Comment évaluer le risque ?
- [15] A-P. Jonville, T. Vial. Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque. 2012. Editions Elsevier Masson. 215 pages.
- [16] J-M Antoine, S. Uzan, P. Merviel édité par l'Hôpital Tenon, Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction. Cancers et grossesse. 2002. Edition John Libbey. 135 pages.
- [17] Dominique Le Lannou. Unité de biologie de la reproduction CECOS. CHR Hôpital Sud Rennes. Préservation de la fertilité avant chimio-radiothérapie.

[18] Pr. JF Heron. Préservation de la fertilité féminine. Décembre 2011. [www.oncoprof.net](http://www.oncoprof.net)

[19] Salonne C, Fournié A, Biquard F, Gillard P, Descamps P. Alcool et grossesse. 2004.

[20] CNGOF. Prévention des risques fœtaux : Alcool et grossesse. Item 20 module 2. Août 2006.

[21] Rapport rédigé par B. Blondel et M. Kermarrec. Unité de recherche épidémiologique en santé périnatale et santé des femmes et des enfants. INSERM - U.953. Enquête nationale périnatale 2010.

[22] M. Delacroix. La grossesse et le tabac, Que sais je ? Mai 2011. 127 pages

[23] CNGOF. Prévention des risques fœtaux : Tabac et grossesse. Item 20 module 2. Juillet 2006.

[24] <http://www.drogues-info-service.fr>

[25] J. Lecompte, E. Perreault, M. Venne, K-A. Lavandier. Comité permanent de lutte à la toxicomanie.

Impact de la toxicomanie maternelle sur le développement de l'enfant et portrait des services existants au Québec. Septembre 2002.

[26] CNGOF. Prévention des risques fœtaux : Toxicomanies et grossesse. Item 20 module 2. Juillet 2006.

[27] CNGOF. Prévention des risques fœtaux : Infections virales et grossesse. Item 20 module 2. Juillet 2006.

[28] D. Cabrol, F. Goffinet. Protocoles cliniques en obstétrique 3<sup>ème</sup> édition. 2009. Editions Masson. 187 pages.

[29] O. Picone, L. Grangeot-Keros. Rubéole et grossesse, Rubella and pregnancy. EMC-Gynécologie Obstétrique. 2005.

[30] C. Vauloup-Fellous, L. Grangeot-Keros, F. Rozenberg. Cytomégalo virus et grossesse, Revue virologie 2009.

[31] M. Cavarelli & G. Scarlatti. Human immunodeficiency virus type 1 mother-to-child transmission and prevention : successes and controversies. Journal of internal medicine. 2011.

[32] Y. Bacq. Hépatite virale B et grossesse. Gastroentérologie clinique et biologique. 2008. Edition Elsevier Masson.

[33] G. Indolfi and M. Resti. Perinatal Transmission of Hepatitis C Virus Infection. Journal of Medical Virology. 2009.

[34] E. Anzivino, D. Fioriti, M. Mischitelli, A. Bellizzi, V. Barucca, F. Chiarini and V. Pietropaolo. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate : status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. Virology journal. April 2009.

[35] G. Macé, V. Gallot, C. Vauloup-Fellous, O. Picone. Varicelle pendant la grossesse : mise au point  
Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction. 2008. Hors série 1 F22-F28.

[36] RF. Lamont, J. Sobel, JP. Kusanovic, S. Mazaki-Tovi, N. Uldbjerg and R. Romero. Parvovirus B19 Infection in Human Pregnancy, National Institutes of health. January 2011.

[37] CNGOF. Prévention des risques fœtaux : Infections bactériennes et grossesse. Item 20 module 2. Juillet 2006.

[38] CNGOF. Prévention des risques fœtaux : Infections parasitaires et grossesse. Toxoplasmose. Item 20 module 2. Juillet 2006.

[39] CNGOF. Principales complications de la grossesse : hypertension artérielle gravidique. Item 17 module 2. Juillet 2006.

[40] Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel. Juillet 2005. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

[41] CNGOF. Principales complications de la grossesse : Diabète gestationnel. Item 17 module 2. Juillet 2006.

[42] Le moniteur des pharmacies formation n°90 : préparer une grossesse cahier n°2 du n°2824 du 27 mars 2010.

[43] Le moniteur des pharmacies formation n°147 : complications de la grossesse cahier n°2 du n°2919 du 11 février 2011.

[44] Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. Hyperthyroïdie. Septembre 2006.

[45] Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. Item 248 : Hypothyroïdie. Mars 2010.

[46] Groupe de travail et auteurs réunis par l'AFSSA, sous la présidence du Pr Jean-Philippe Girardet (faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, université Paris 6). Le guide nutrition pendant et après la grossesse. Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé. 2007.  
[www.inpes.sante.fr](http://www.inpes.sante.fr)

[47] CNGOF. Grossesse normale : Besoins nutritionnels d'une femme enceinte. Item 16 module 2. Juillet 2006.

[48] F. Bretelle, M. Capelle. Abord clinique en obstétrique. 2008. Editions Springer. 138 pages.

[49] Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 1995 n°23. Plan de surveillance de la contamination par *Listeria monocytogenes* des aliments distribués. Résultats des plans 1993 et 1994. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire [n°45 1996]. Prévention de la listériose chez les femmes enceintes, les patients immunodéprimés et les personnes âgées.



[50] Recommandations pour la pratique clinique. Supplémentation au cours de la grossesse Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. 1997.

[51] Mori R, Ota E, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Bhutta ZA. Supplémentation en zinc pour améliorer la grossesse et les résultats sur le nouveau né. Juillet 2012. Editions Cochrane summaries.

[52] World Health Organization. 2007. Reaching Optimal Iodine Nutrition in Pregnant and Lactating Women and Young Children.

[53] Hernandez-Diaz 2000, Meijer 2005, Kjaer 2008, Morrow 2008, Veiby 2009, Mawer 2010, Jentink 2010. Etudes : antiépileptiques et supplémentation en acide folique. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes.

[54] [www.tabac-info-service.fr](http://www.tabac-info-service.fr)

[55] <http://www.pharmacie-vivre-sans-tabac.ch>

[56] Grossesse et tabac recommandations de la Haute Autorité de Santé. Conférence de consensus 7 et 8 octobre 2004.

[57] [www.anism.sante.fr](http://www.anism.sante.fr)

[58] [www.eurekasante.fr](http://www.eurekasante.fr)

[59] BEH n°14/15 2012 : Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2012 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.

[60] D. Vital Durand, C. Le Jeune. DOROSZ 2009 28<sup>ème</sup> Edition. Guide pratique des médicaments. Editions Maloine. 1815 pages.

[61] Thèse d'exercice de Médecine générale soutenue publiquement par V. Bastide. Quelle est la prise en charge des « petits maux » de la grossesse par les médecins généralistes de Midi Pyrénées ? : enquête auprès de 169 médecins généralistes. 2012.

[62] Thèse d'exercice de Pharmacie soutenue publiquement par Cuvex-Combaz Anne-Claire. Pathologies courantes à l'officine au cours de la grossesse. 2011.

[63] Fiche conseil grossesse. <http://www.pharmaciedelepouille.com>

[64] F. Roux. Conseil homéopathique à l'officine 2<sup>ème</sup> édition. 2006. Editions Tec et Doc, Cachan. 106 pages.

[65] M. Boiron, A. Payre-Ficot. Homéopathie : le conseil au quotidien. 2000. Editions Boiron. 249 pages.

[66] M. Boiron, F. Roux. Homéopathie et prescription officinale : 43 situations cliniques. 2008. Editions Similia. 92 pages.

[67] K. Hostettmann. Les plantes pour la femme : de la puberté à la ménopause. 2008. Edition Lausanne. 144 pages.

- [68] F. Couic-Marinier. Huiles essentielles : l'essentiel. Mars 2008. 161 pages.
- [69] Thèse d'exercice de Pharmacie soutenue publiquement par Bonneville Estelle. La phyto-aromathérapie chez la femme de la puberté à la ménopause. 2012.
- [70] Guide de prescription chez la femme enceinte : F. Couic-Marinier pour la partie aromathérapie. Août 2012. Editions vernazobres-grego. 117 pages.
- [71] D. Baudoux. Les cahiers pratiques d'aromathérapie selon l'école française. Tome 5 : grossesse. Novembre 2006. Edition Amyris. 316 pages.
- [72] D. Staumont-Sallé. Cours de DES Gynécologie-Obstétrique. Peau et grossesse. Février 2006.
- [73] <http://dermato-info.fr/>
- [74] Mémoire soutenu et présenté par Laetitia Clergue (diplôme de sage femme) dirigé par Rose- Marie Rouquet. Dermatologie et grossesse : les modifications physiologiques cutanées chez la femme enceinte. 2007.
- [75] Dermatologie 5<sup>ème</sup> édition. Collège des enseignants en dermatologie de France. Aout 2011. Editions Elsevier Masson. 504 pages.
- [76] Dr N. Ross, Dr A. Cohen Letessier. Les vergetures de la clinique au traitement. 2009. Editions MED'COM. 106 pages.
- [77] F. Coatleven, J. Horovitz, J. Vigier, C. Rota. La cholestase gravidique - CNGOF N°72. 22/10/2008
- [78] Maladies bulleuses auto-immunes : Pemphigoïde de la grossesse protocole national de diagnostic et de soin pour les maladies rares. Janvier 2011. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- [79] La compression médicale en prévention de la thrombose veineuse. Décembre 2010. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- [80] Thèse de Doctorat en épidémiologie par Jean Noël Vergnes. Épidémiologie des maladies bucco-dentaires chez la femme enceinte : facteurs de risque et association avec l'accouchement prématuré. 2011.
- [81] A. Bauser. Formation Médico Dentaire Continue. Cahier rédactionnel. Janvier 2009. 12 pages.
- [82] S Agbo-Godeau. Encyclopédie Médico-chirurgicale. Stomatologie et grossesse. 2002. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, Gynécologie/Obstétrique. 4 pages.
- [83] CNGOF. Principales complications de la grossesse : Fièvre et grossesse. Item 17 module 2. Juillet 2006.

**Thèse 2013 TOU3 2093**  
**PREVENTION DES RISQUES LORS DE LA GROSSESSE DURANT L'EXERCICE OFFICINAL**

**Présentée et soutenue publiquement par BEUVELOT Clémence**

---

## **RESUME**

La grossesse, état physiologique particulier, comporte des risques qu'un professionnel de santé, tel le pharmacien d'officine doit savoir identifier, qu'ils soient médicamenteux, chimiques (alcool, tabac, drogues), infectieux ou qu'ils proviennent de pathologies chroniques préexistantes à celle-ci.

Il pourra conseiller la femme enceinte sur son hygiène de vie, mais également sur le traitement des « petits maux de la grossesse ».

Il devra la mettre en garde contre l'automédication, pratique de plus en plus courante, car de nombreux médicaments disponibles en libre accès sont potentiellement dangereux pour le fœtus.

Si l'homéopathie semble la plus indiquée au cours de la grossesse, l'aromathérapie et la phytothérapie sont à utiliser avec prudence. En effet, ces médecines considérées comme « douces » par le grand public comportent des effets toxiques non négligeables.

Cependant, il ne devra pas l'inciter à se sous-traiter, car des symptômes qui peuvent sembler bénins dans la population générale (fièvre, infection urinaire) peuvent être fatals pour son fœtus.

Un juste équilibre doit être trouvé et cette thèse peut servir de support aux pharmaciens d'officine.

---

**TITLE :** Risk prevention throughout pregnancy during the medicinal office

## **SUMMARY**

Pregnancy, a special physiological state, includes risks that a health sector professional, such as the pharmacist must be able to identify, whether they are medicinal, chemical (alcohol, tobacco, drugs), infectious or they come from chronic pathologies pre-existent to pregnancy.

The pharmacist will have the ability to advise the pregnant woman about her life hygiene, but also about the treatment of all the « pregnancy ills ».

He will warn her against self-treatment, which is more and more usual, since numerous medicine available freely are potentially dangerous for the foetus.

If homeopathy seems more indicated during pregnancy, aromatherapy and herbal medicine must be used cautiously. Indeed, these medicines considered as « alternative » by people involve toxic risks which should not be neglected.

However, the pharmacist will not have to urge her to treat her herself, given that symptoms which may look benign among general population (fever, urinal infection) can be lethal for the foetus.

A fair balance has to be found and this thesis may be used as a support for pharmacists.

---

**DISCIPLINE administrative : PHARMACIE**

---

**MOTS-CLES :** grossesse, femme enceinte, modifications, risques, alcool, tabac, drogues, infections, conseils, petits maux, homéopathie, phytothérapie, aromathérapie

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Faculté des Sciences pharmaceutiques  
35 chemin des Maraichers  
31062 Toulouse Cedex

**Directeur de thèse : Dr SORBET Estelle**