



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2020

THESE n° 70

## THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le **02 juillet 2020**

par Mme **DAOULATIAN Laure**

Née le 04 août 1991

à Décines

\*\*\*\*\*

MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA GROSSESSE ET ROLE DU PHARMACIEN  
D'OFFICINE DANS LE SUIVI, LES SUPPLEMENTATIONS ET LA PRISE EN CHARGE DE  
TROUBLES BENINS CHEZ LA FEMME ENCEINTE

\*\*\*\*\*

JURY

Mme FERRARO-PEYRET Carole, Maître de Conférences – Praticien Hospitalier,  
Habilitation à Diriger des Recherches  
Mme PRUNET-SANO Céline, Maître de Conférences  
Mme BLOND Emilie, Maître de Conférences – Praticien Hospitalier  
Mme INIGO-PILLET Aline, Pharmacienne d'officine, enseignante associée



## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

• Président de l'Université	Frédéric FLEURY
• Présidence du Conseil Académique	Hamda BEN HADID
• Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
• Vice-Président de la Commission Recherche	Jean François MORNEX
• Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire	Philippe CHEVALIER

### Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

#### SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

#### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR Fédération Sciences (Chimie, Mathématique, Physique)	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département composante Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département composante Génie Electrique et des procédés (GEP)	Directrice Mme Rosaria FERRIGNO
Département composante Mécanique	Directeur : M. Marc BUFFAT
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOSNE

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**  
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)  
Monsieur Waël ZEINYEYEH (MCU)
  
- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**  
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)  
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)  
Madame Eloïse THOMAS (MCU)
  
- **BIOPHYSIQUE**  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**  
Madame Valérie SIRANYAN (PR)  
Madame Maud CINTRAT (MCU)
  
- **ECONOMIE DE LA SANTE**  
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
  
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**  
Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)
  
- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**  
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)  
Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
 Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)  
 Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
 Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)  
 Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
 Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)  
 Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
 Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)  
  
 Madame Delphine HOEGY (AHU)

#### DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
 Monsieur Pascal NEBOIS (PR)  
 Madame Nadia WALCHSHOFER (PR)  
 Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU-HDR)  
 Madame Christelle MARMINON (MCU)  
 Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)  
 Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
 Monsieur Marc LEBORGNE (PR)  
 Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)  
 Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)  
 Monsieur François HALLE (MCU)  
 Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
 Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)  
 Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
 Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
 Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
 Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)  
 Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)  
 Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)  
 Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)  
 Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)  
 Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
 Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

#### DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**  
 Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)  
 Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
 Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**
  - Monsieur Christian BARRES (PR)
  - Madame Kiao Ling LIU (MCU)
  - Monsieur Ming LO (MCU-HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
  - Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
  - Monsieur Michel TOD (PU-PH)
  - Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
  - Monsieur Roger BESANCON (MCU)
  - Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
  - Madame Evelyne CHANUT (MCU)
  - Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
  - Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**
  - Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**
  - Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
  - Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

#### DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
  - Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
  - Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
  - Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
  - Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
  - Madame Sarah HUET (MCU-PH)
  - Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
  - Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
  - Madame Florence MORFIN (PU-PH)
  - Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
  - Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
  - Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
  - Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
  - Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
  - Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
  - Monsieur Philippe LAWTON (PR)
  - Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
  - Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)
  - Madame Camille LOURS (AHU)
  
  - Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)  
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur David GONCALVES (AHU)  
Monsieur Alexandre JANIN (AHU)

Madame Nadjat LEBSIR (ATER)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

## INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

**PR :** Professeur des Universités  
**PU-PH :** Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
**MCU :** Maître de Conférences des Universités  
**MCU-PH :** Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
**HDR :** Habilitation à Diriger des Recherches  
**AHU :** Assistant Hospitalier Universitaire





## REMERCIEMENTS

### **A la Présidente du Jury,**

Mme FERRARO-PEYRET,

Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse,  
Pour votre disponibilité et vos conseils, vous avez toute ma reconnaissance,

### **Aux autres membres du jury**

Mme PRUNET-SPANO,

Merci d'avoir accepté d'encadrer mon travail sur ce sujet  
Merci également pour vos conseils

Mme BLOND,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'apporter votre expertise durant ce moment si important pour moi

Mme INIGO-PILLET

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'apporter votre expertise officinale

### **Aux pharmacies dans lesquelles j'ai travaillé,**

A l'équipe de la pharmacie VINCENT, merci de m'avoir fait confiance pendant 2 ans et de m'avoir permis de m'améliorer en tant que pharmacienne, merci aussi pour les discussions et les fous rires à la fermeture

A l'équipe de la pharmacie PLACE RONDE, merci pour les bons moments passés pendant mon stage de 6<sup>ème</sup> année

A l'équipe de la pharmacie MARTIN PINEL, merci de m'avoir formée pendant mes années d'étudiante et d'avoir partagé avec moi votre professionnalisme.

### **A ma famille,**

A mon père et ma mère, vous êtes des parents exceptionnels qui ont toujours cru en moi, plus que je n'y croyais moi-même. Cette thèse est pour vous, car vous avez dû y consacrer du temps, mais surtout car elle signifie enfin une nouvelle étape dans ma vie et je sais que vous vous en réjouirez. Merci pour tout. Je vous aime.

A mes grands parents, papy et mamie Daoulatian, vous m'avez chouchoutée et toujours soutenue, contre vents et marées. C'est à mon tour de prendre soin de vous maintenant. Vous êtes mes 2 têtes de mules préférées. Je vous aime.

A mamie de Pontarlier, je suis très heureuse d'avoir profité de toi ces dernières années, où que tu sois, je pense à toi et je sais que tu seras fière de moi

A mon grand petit frère, Hervinou  
A mon parrain Erick et à Chantal,  
A mon oncle Alain  
Aux pontissaliens, Nicole, René, Christine, Florence  
A mon petit pois d'amour, Falco

### **A mes amis,**

Vivie et Anaïs, mes piliers, depuis le tout début de notre aventure pharma, et plusieurs années après, on ne s'est presque jamais quittés. On va se la faire cette croisière.

Marion, mon autre petit chat, depuis la 5AHU, tu es devenue si précieuse à mes yeux. On a travaillé ensemble, on s'est relevé ensemble, on peut tout endurer maintenant et je te souhaite tout le bonheur du monde

Laurène, ma princesse-artiste, tu es devenue une confidente et une amie indispensable.

Matthias et Clément, mes 2 grands frères de substitution de la coloc de Charpennes

Papuche, Baptiste, Delphine, Alex, Ziggy, Sab, Jean, pour ces moments fabuleux, ces soirées et ces vacances passées avec vous, merci !

Claire, ma plus belle rencontre du lycée, pour nos escapades au pays basque et nos discussions autour d'un thé

Julien et Sophie, François et Manon, Pierre et sa petite famille, je suis heureuse de voir tout ce que vous avez accompli, mes potos du lycée

Lauranne mon binome de TP qui a rendu les études beaucoup plus folles et plus drôles,

Mégane et Sophie,  
Tiphaine et Phil,

Le « Crew »

**A Pim**, mon chat, merci de m'aimer comme je suis, merci de m'avoir remonté le moral et supporté pendant cette période si difficile, merci de me faire rire chaque jour. J'ai hâte de concrétiser nos projets. Maou. Je t'aime

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	16
PREMIERE PARTIE : MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES, BESOINS ET CONSEILS NUTRITIONNELS AU COURS DE LA GROSSESSE .....	18
I.    MODIFICATIONS HORMONALES.....	19
1.    La fécondation et la nidation à l'origine des modifications hormonales.....	19
2.    Le placenta : fonction endocrine majeure .....	22
3.    Modifications endocriniennes maternelles .....	31
II.   MODIFICATIONS ORGANIQUES ET FONCTIONNELLES.....	33
1.    Au niveau cardiovasculaire et hémodynamique.....	33
2.    Au niveau hématologique.....	34
3.    Au niveau respiratoire .....	35
4.    Au niveau rénal et urinaire .....	35
5.    Au niveau digestif .....	36
6.    Au niveau cutané.....	37
7.    Au niveau musculo-squelettique .....	37
8.    Au niveau gynécologique.....	37
III.  MODIFICATIONS  METABOLIQUES :  BESOINS,  SUPPLEMENTATIONS  ET  CONSEILS A L'OFFICINE .....	38
1.    Prise de poids maternelle.....	38
2.    Température corporelle .....	39
3.    Besoins énergétiques .....	39
4.    Besoins nutritionnels en macronutriments, fibres, eau, et conseils associés.....	40
5.    Micronutriments et conseils à l'officine concernant les suppléments .....	49
6.    Place des compléments alimentaires multivitaminés .....	65
7.    Fiche conseil.....	68
DEUXIEME PARTIE : SUIVI DE GROSSESSE ET CONSEILS DU PHARMACIEN D'OFFICINE.....	69
I.    SUIVI DE GROSSESSE ET CONSEILS AU 1 <sup>ER</sup> TRIMESTRE.....	70

1.	Diagnostic de grossesse : place du test urinaire .....	70
2.	Echographie du 1 <sup>er</sup> trimestre, datation de la grossesse et détermination du terme .....	78
3.	Examen clinique : importance du suivi de la pression artérielle .....	80
4.	Examens biologiques obligatoires et conseils à l'officine.....	87
5.	Examens biologiques recommandés et conseils à l'officine .....	107
II.	SUIVI DE GROSSESSE ET CONSEILS AU 2 <sup>EME</sup> TRIMESTRE.....	116
1.	Examen clinique .....	116
2.	Suivi sérologique.....	116
3.	Recherche d'anticorps anti-érythrocytaires.....	116
4.	Recherche d'une anémie .....	116
5.	Dépistage du diabète gestationnel par Hyperglycémie Provoquée par voie Orale (HGPO).....	117
6.	Echographie du 2 <sup>ème</sup> trimestre .....	118
III.	SUIVI DE GROSSESSE ET CONSEILS AU 3 <sup>EME</sup> TRIMESTRE.....	119
1.	Dépistage du portage du streptocoque B.....	119
2.	Echographie du 3 <sup>ème</sup> trimestre .....	119
IV.	CONSEILS A L'OFFICINE TOUT AU LONG DE LA GROSSESSE .....	121
1.	Tabac .....	121
2.	Alcool.....	129
3.	Prévention du risque infectieux de maladies non dépistées pendant la grossesse.....	133
4.	Activité physique.....	136
5.	Vaccinations .....	137
6.	Signes cliniques nécessitant une consultation médicale.....	137
TROISIEME PARTIE : PRISE EN CHARGE DES « PETITS MAUX » DE LA FEMME ENCEINTE .....		138
I.	UTILISATION D'UN MEDICAMENT PENDANT LA GROSSESSE.....	139
1.	Le risque iatrogène pendant la grossesse.....	139
2.	Données disponibles sur la sécurité d'emploi des médicaments pendant la grossesse .....	141
II.	AUTOMEDICATION, PHYTOTHERAPIE ET HOMEOPATHIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE .....	151

1.	Définitions et recommandations générales pendant la grossesse .....	151
2.	Recours à l'automédication et aux thérapeutiques alternatives pendant la grossesse et attitudes du pharmacien.....	157
III.	TROUBLES DIGESTIFS .....	161
1.	Nausées et vomissements .....	161
2.	Reflux gastroœsophagien .....	173
3.	Constipation .....	180
4.	Fiches conseil .....	187
IV.	DOULEURS INDUITES OU AGGRAVEES PAR LA GROSSESSE.....	190
1.	Douleurs musculo-squelettiques.....	190
2.	Crampes.....	196
3.	Contractions .....	197
4.	Fiches conseil .....	198
V.	TROUBLES DU SOMMEIL ET ANXIETE .....	200
1.	Insomnie .....	200
2.	Anxiété, angoisse .....	207
3.	Fiches conseil .....	211
VI.	TROUBLES CIRCULATOIRES.....	213
1.	Insuffisance veineuse et sensation de jambes lourdes .....	213
2.	Hémorroïdes .....	219
3.	Fiches conseil .....	224
VII.	TROUBLES CUTANES.....	226
1.	Acné .....	226
2.	Masque de grossesse .....	228
3.	Vergetures .....	229
4.	Autres troubles cutanés .....	230
5.	Fiche conseil.....	231
	CONCLUSIONS .....	232
	BIBLIOGRAPHIE.....	234

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : EVOLUTION DES HORMONES HYPOPHYSAIRES ET OVARIENNES DANS LE PLASMA, DES FOLLICULES OVARIENS ET DE L'ENDOMETRE AU COURS DU CYCLE MENSTRUEL CHEZ UNE FEMME NON ENCEINTE (DOLISI) (3) .....	19
FIGURE 2 : MODIFICATIONS OVARIENNES ET ENDOMETRIALES DE L'ORGANISME MATERNEL EN CAS DE FECONDATION OU SANS FECONDATION (6) .....	21
FIGURE 3 : DE LA FECONDATION A LA NIDATION (DOLISI) (3) .....	22
FIGURE 4 : STRUCTURE DU PLACENTA ET CIRCULATION UTEROPLACENTAIRE (11) .....	23
FIGURE 5 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA PROGESTERONE .....	27
FIGURE 6 : STRUCTURES CHIMIQUES DE L'ESTRIOL, DE L'ESTRADIOL ET DE L'ESTRONE (DE GAUCHE A DROITE) .....	28
FIGURE 7 : EVOLUTION DES HORMONES DE LA GROSSESSE (ARMESSEN ET FAURE) (17) .....	31
FIGURE 8 : ADAPTATIONS DE L'ORGANISME MATERNELLE (GOERKE) (4) .....	33
FIGURE 9 : SPINA BIFIDA (47) .....	51
FIGURE 10 : STRUCTURE D'UN TEST DE GROSSESSE URINAIRE .....	71
FIGURE 11 : REACTION IMMUNOLOGIQUE D'UN AUTOTEST DE GROSSESSE POSITIF (105) .....	72
FIGURE 12 : PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE D'UNE DEMANDE DE TEST DE GROSSESSE EN OFFICINE.....	77
FIGURE 13 : ROULETTE DE GROSSESSE : DETERMINATION DU TERME ET SUIVI (111).....	79
FIGURE 14 : INVASION TROPHOBLASTIQUE ET REMODELAGE VASCULAIRE DANS LA GROSSESSE NORMALE ET DANS LA PREECLAMPSIE (115).....	82
FIGURE 15 : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PREECLAMPSIE (7) .....	83
FIGURE 16 : MECANISMES DE L'ALLO-IMMUNISATION FOETOMATERNELLE (124).....	89
FIGURE 17 : PRINCIPE DU TEST DE COOMBS INDIRECT .....	90
FIGURE 18 : RHOPHYLAC 300µG/2ML ET ETIQUETTE DE TRAÇABILITE .....	92
FIGURE 19 : TAUX DE TRANSMISSION ET GRAVITE DE LA TOXOPLASMOSE CONGENITALE EN FONCTION DU TERME DE LA GROSSESSE (137).....	96
FIGURE 20 : SEROLOGIE DE LA TOXOPLASMOSE ET CONDUITE A TENIR EN DEBUT DE GROSSESSE .....	97
FIGURE 21 : TOXOPLASMOSE ET RUBEOLE, TROIS NIVEAUX DE PREVENTION PENDANT LA GROSSESSE (142) .....	102
FIGURE 22 : PRINCIPE DE LECTURE DES RESULTATS D'UNE BANDELETTE URINAIRE DETECTANT DES PROTEINES (PRO) ET DU GLUCOSE (GLU).....	106
FIGURE 23 : ARBRE DECISIONNEL DU DEPISTAGE DU DIABETE GESTATIONNEL SELON LES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE DE 2010 (BOUGHERA ET AL) (36).....	118
FIGURE 24 : CONSEILS PRATIQUES A PRODIGUER LORS DE L'ARRET DU TABAC (CESPHARM) (166) .....	125
FIGURE 25 : PERIODES DE DEVELOPPEMENTS DES DIFFERENTS ORGANES ET SENSIBILITE CORRESPONDANT AUX EFFETS D'UNE EXPOSITION A L'ALCOOL (175).....	130
FIGURE 26 : LES SIGNES DE LA DYSMORPHIE FACIALE CARACTERISTIQUE DU SAF .....	131
FIGURE 27 : EFFET POTENTIEL D'UN MEDICAMENT EN FONCTION DE LA PERIODE DE DEVELOPPEMENT (187).....	140
FIGURE 28 : COMPRESSION ET PREVENTION DE LA THROMBOSE VEINEUSE DANS LA GROSSESSE ET LE POST-PARTUM (HAS) (329).....	215

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : SYNTHÈSE DES HORMONES STÉROÏDES AU NIVEAU DES COMPARTIMENTS MATERNEL, PLACENTAIRE ET FŒTAL LORS DE LA GROSSESSE (7,10).....	29
TABLEAU 2 : PRISE DE POIDS RECOMMANDÉE AU COURS DE LA GROSSESSE EN FONCTION DE L'INDICE DE MASSE CORPORELLE AVANT LA CONCEPTION (INSTITUTE OF MEDICINE) (28) .....	39
TABLEAU 3 : EXEMPLES D'ÉQUIVALENCES GLUCIDIQUES DE DIFFÉRENTS ALIMENTS APPORTANT ENVIRON 20 G DE GLUCIDES (22,36).....	42
TABLEAU 4 : EXEMPLES D'ÉQUIVALENCES LIPIDIQUES APPORTANT 10 G DE LIPIDES EN FONCTION DE LEUR INTÉRÊT NUTRITIONNEL	44
TABLEAU 5 : REPERES DE CONSOMMATION NUTRITIONNELLE POUR LES FEMMES ENCEINTES (INPES) (25).....	48
TABLEAU 6 : ALIMENTS CONTENANT DES FOLATES ET INTÉRÊT DANS L'ALIMENTATION (45) .....	50
TABLEAU 7 : DIFFÉRENTS MÉDICAMENTS POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DE L'ANÉMIE FERRIPRIVE .....	61
TABLEAU 8 : EXEMPLES, COMPOSITIONS PARTIELLES DE COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES MULTIVITAMINÉS DESTINÉS À LA FEMME ENCEINTE ET LIMITES SUPÉRIEURES DE SÉCURITÉ D'APPORT EN MICRONUTRIMENTS .....	67
TABLEAU 9 : SIGNIFICATION DES DIFFÉRENTS TERMES STATISTIQUES EMPLOYÉS POUR DESIGNER L'EFFICACITÉ DES TESTS DE GROSSESSE .....	73
TABLEAU 10 : DÉFINITION DE L'HTA PENDANT LA GROSSESSE (112,113) .....	80
TABLEAU 11 : PRINCIPAUX ANTIHYPERTENSEURS UTILISABLES PENDANT LA GROSSESSE.....	85
TABLEAU 12 : GROUPES SANGUINS ABO ET STRUCTURES DES HÉMATIES ASSOCIÉES .....	88
TABLEAU 13 : RÉCAPITULATIF DES EXAMENS DE SUIVI DE GROSSESSE NORMALE SELON LE CALENDRIER DE LA HAS (8).....	120
TABLEAU 14 : LES 6 NIVEAUX DE CONDUITE À TENIR CONCERNANT L'UTILISATION D'UN MÉDICAMENT PENDANT LA GROSSESSE D'APRÈS L'ANSM (192) .....	145
TABLEAU 15 : SIGNIFICATION DES PICTOGRAMMES « DANGER » ET « INTERDIT » APPOSÉS SUR LE CONDITIONNEMENT DE MÉDICAMENTS À RISQUE PENDANT LA GROSSESSE .....	148



## INTRODUCTION

La grossesse correspond à la période d'environ 38 semaines, depuis la fécondation jusqu'à l'accouchement, au cours de laquelle l'organisme de la femme enceinte se modifie afin de permettre la naissance d'un nouvel individu.

Au cours de mes expériences professionnelles, j'ai constaté que la prise en charge des femmes enceintes était source d'interrogations pour l'équipe officinale, notamment sur la sécurité d'utilisation de certains médicaments, et qu'elles étaient souvent orientées vers une consultation médicale, sans forcément recevoir de conseils hygiéno-diététiques. J'ai aussi remarqué que les futures mères posaient beaucoup de questions sur plusieurs symptômes de grossesse, demandaient spontanément des compléments alimentaires multivitaminés au 1<sup>er</sup> trimestre, ou s'inquiétaient de différents résultats cliniques ou biologiques.

J'ai donc choisi de m'intéresser, dans la première et la seconde partie de cette thèse, aux caractéristiques et au suivi d'une grossesse non pathologique. En effet, pour le pharmacien d'officine, la compréhension des modifications physiologiques et métaboliques chez la femme enceinte permet de distinguer les troubles bénins de la grossesse des situations à risque nécessitant un avis médical rapide, mais aussi d'évaluer l'intérêt de différentes supplémentations en micronutriments, en fonction du stade de la grossesse. De plus, la connaissance du suivi médical de la grossesse permet d'informer, de conseiller, d'orienter ou de rassurer la femme enceinte sur les dépistages et examens obligatoires ou proposés. Enfin le suivi de la grossesse met en jeu plusieurs missions de santé publique (tabac, alcool...) impliquant le pharmacien d'officine.

Dans une troisième partie, cette thèse étudie certains troubles bénins et/ou spécifiques de la femme enceinte (appelés également « petits maux de grossesse ») et leurs prises en charge à l'officine. Ceux-ci peuvent être d'ordre digestif, neuromusculaire, psychologique, circulatoire ou cutané. Tant qu'ils sont légers et supportables par la patiente, il n'est pas toujours nécessaire d'intervenir par une approche pharmacologique, des conseils alimentaires ou de posture peuvent les atténuer. Si des mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes, et à condition d'identifier les situations nécessitant une consultation médicale, le pharmacien d'officine peut proposer une prise en charge par des médicaments homéopathiques, des produits de phytothérapie ou des médicaments conventionnels, afin d'éviter que ces petits maux ne s'aggravent.

L'utilisation d'un médicament, d'une plante ou d'autres substances actives pendant la grossesse doit se faire avec la plus grande précaution compte tenu du potentiel risque malformatif ou toxique pour le fœtus. L'information des femmes enceintes concernant ce risque peut être transmise oralement par le pharmacien d'officine ou visuellement grâce à différents pictogrammes apposés sur le conditionnement de certains médicaments. De plus, certaines études suggèrent qu'une part non négligeable des femmes enceintes a recours à l'automédication et aux médecines complémentaires pour leurs petits maux de grossesse.

La troisième partie de la thèse présente donc les spécificités de certains troubles « bénins » de la grossesse, les recommandations de prise en charge par les sociétés savantes quand elles existent et les différents conseils et traitements possibles (mesures hygiéno-diététiques, homéopathie, phytothérapie, médicaments conventionnels) pouvant être dispensés par le pharmacien d'officine. Les recommandations officielles étant parfois pauvres, voire inexistantes, certains traitements ne figurant pas dans les recommandations seront également proposés et analysés.

PREMIERE PARTIE : MODIFICATIONS  
PHYSIOLOGIQUES, BESOINS ET  
CONSEILS NUTRITIONNELS AU COURS  
DE LA GROSSESSE

# I. MODIFICATIONS HORMONALES

## 1. La fécondation et la nidation à l'origine des modifications hormonales

La préparation de l'organisme féminin à une éventuelle fécondation repose sur la répétition de variations hormonales, ovariennes et utérines (1,2). Celles-ci peuvent être schématisées selon le cycle menstruel qui se répète depuis la puberté tous les mois en l'absence de grossesse (3).

Le cycle menstruel débute par convention le 1<sup>er</sup> jour des règles et dure en moyenne 28 jours. La durée d'un cycle peut varier de 21 à 35 jours, selon les femmes et d'un cycle à l'autre. La première partie du cycle, nommée phase folliculaire, est caractérisée par la maturation d'un follicule ovarien dominant contenant l'ovocyte fécondable et par la prolifération de la muqueuse utérine, l'endomètre. La phase folliculaire s'étend du 1<sup>er</sup> au 14<sup>ème</sup> jour du cycle lorsque celui-ci dure 28 jours (1,4) (Figure 1).

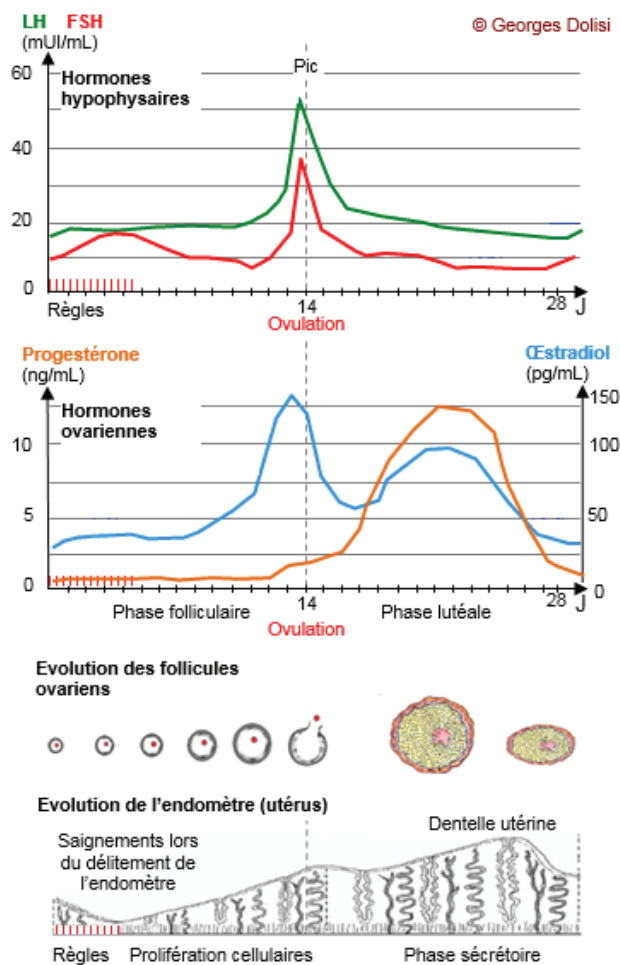


Figure 1 : Evolution des hormones hypophysaires et ovariennes dans le plasma, des follicules ovariens et de l'endomètre au cours du cycle menstruel chez une femme non enceinte (Dolisi) (3)

Pendant la phase folliculaire, les variations du taux de FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) permettent la croissance folliculaire, puis la sélection d'un follicule dominant. Cette hormone sécrétée par l'hypophyse possède des récepteurs au niveau des follicules ovariens et induit la synthèse ovarienne d'oestradiol, qui va stimuler la croissance de l'endomètre (1,3) (Figure 1). La sécrétion de FSH est contrôlée par la sécrétion pulsatile hypothalamique de GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*), mais aussi en fonction des taux circulants d'oestrogènes et de progestérone (2).

L'ovulation, qui correspond à l'expulsion de l'ovocyte dans la trompe de Fallope par le follicule mature, peut avoir lieu en milieu de cycle, au 14<sup>ème</sup> jour, mais peut aussi se produire de façon non prévisible. En effet, l'ovulation peut survenir à un autre moment si les cycles menstruels sont plus courts, plus longs ou irréguliers. Une étude de cohorte menée par le *National Institute of Environmental Health Sciences* chez 221 femmes, a retrouvé que l'ovulation avait lieu entre le 6ème et le 21ème jour du cycle menstruel chez 30% d'entre elles, même en cas de cycle régulier ou d'une durée de 28 jours (5).

L'ovulation est précédée et déclenchée par une augmentation rapide d'une autre hormone hypophysaire, la LH (*Luteizing Hormone*) (Figure 1). L'ovocyte reste viable pendant environ 24 à 48 heures en vue d'une éventuelle fécondation (2,4).

La fécondation est définie par la rencontre de deux gamètes, l'ovocyte et le spermatozoïde, et par la mise en commun de la moitié de leur matériel génétique. Elle a lieu dans le tiers distal de la trompe de Fallope, pendant la période d'ovulation. La période fertile s'étend de 3 à 5 jours avant l'ovulation à 48 heures après. Elle correspond au délai de conservation des capacités de fécondation des spermatozoïdes une fois dans l'utérus et de celles de l'ovocyte (3).

En cas de fécondation, la deuxième partie du cycle, nommée phase lutéale, va se prolonger au-delà de 28 jours. En effet, certains éléments de la phase lutéale préparent l'organisme à la grossesse et vont donc persister : formation du corps jaune à partir du follicule ayant libéré l'ovocyte, vascularisation de l'endomètre et augmentation de la synthèse de progestérone (4) (Figure 2).

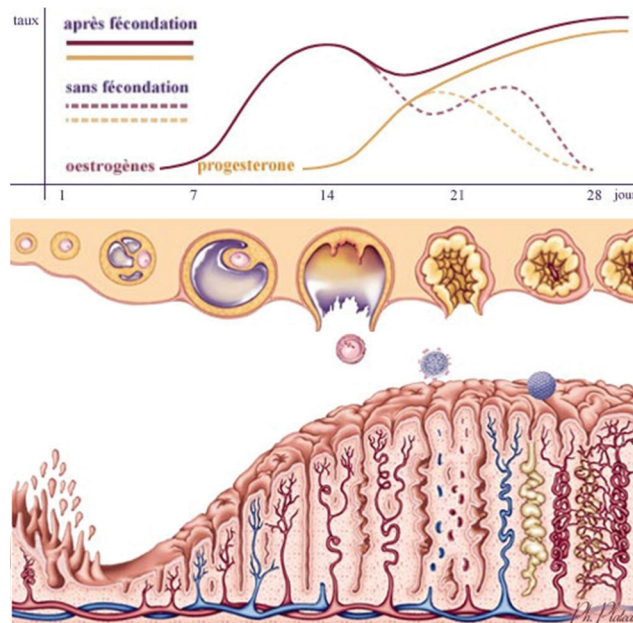


Figure 2 : Modifications ovariennes et endométriales de l'organisme maternel en cas de fécondation ou sans fécondation (6)

En d'autres termes, la fécondation, puis la nidation d'un embryon, empêchent la reprise d'un nouveau cycle menstruel marqué par les règles : le corps jaune ne dégénère pas, le taux de progestérone ne chute pas, l'endomètre ne se délite pas (4) (Figure 2).

L'œuf issu de la fécondation, constitué d'une seule cellule, va ensuite se diviser successivement tout en progressant dans la trompe, avant d'atteindre la cavité utérine en vue de son implantation (Figure 3). Cette période dure environ 6 jours. L'œuf est alors au stade de blastocyste et est composé de deux types de cellules (3):

- Le trophoblaste : enveloppe extérieure à l'origine du futur placenta
- L'embryon ou embryoblaste : masse cellulaire intérieure à l'origine du futur fœtus

Dès le 6<sup>ème</sup> jour après la fécondation, le trophoblaste sécrète une hormone placentaire, l'hCG (hormone Chorionique Gonadotrope) qui agit sur la préservation du corps jaune ovarien. Le maintien de cette formation temporaire assure une production suffisante de progestérone nécessaire à la continuité de la grossesse et à la nidation de l'embryon (3,7) (Figure 3).

La stabilisation, puis l'augmentation de la synthèse de progestérone en début de grossesse permet de conserver un endomètre glandulaire, sécrétoire et richement vascularisé par des artères utérines spiralées (Figure 2). Les cellules endométriales vont notamment sécréter des glycoprotéines qui vont favoriser l'accolement du blastocyste à la muqueuse utérine (3).

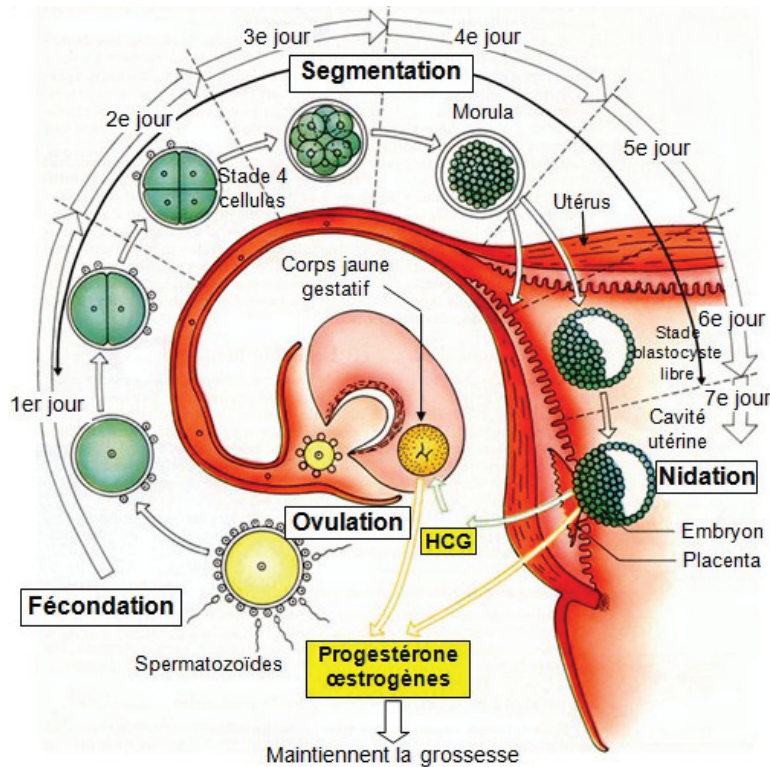


Figure 3 : De la fécondation à la nidation (Dolisi) (3)

Le trophoblaste, grâce à son action protéolytique et à la sécrétion d'hCG, permet l'invasion puis la progression du blastocyste dans l'endomètre (6). L'ensemble « embryon + trophoblaste » est entièrement enfoui dans l'endomètre une douzaine de jours après l'ovulation : la nidation est terminée (4).

Le trophoblaste va continuer l'invasion de la muqueuse utérine, d'abord autour de l'embryon, puis seulement en direction du muscle utérin (myomètre). Les cellules trophoblastiques se différencient, fusionnent, et s'organisent alors en unités structurales qui vont constituer le futur placenta (3,7).

## 2. Le placenta : fonction endocrine majeure

### 2.1 Définition et structure du placenta

Le placenta est un organe temporaire, autonome, et indispensable au développement embryonnaire et fœtal. Il assure des fonctions endocrines, d'échanges et de barrière (8). C'est un organe mixte, formé à partir de cellules maternelles et fœtales (7,8).

Le placenta est structuré en villosités chorales (Figure 4). Une villosité chorale est constituée de tissu embryonnaire contenant les capillaires sanguins fœtaux, et de cellules trophoblastiques qui tapissent et constituent la paroi de la villosité (9).

Au 4<sup>ème</sup> mois de grossesse, le placenta ressemble à un disque de 20 cm de diamètre et de 3 cm d'épaisseur. Il comprend une face chorale (face au fœtus) où s'insère le cordon ombilical par lequel passe les vaisseaux sanguins fœtaux, et une face basale (face au muscle utérin), perfusée par les vaisseaux sanguins de l'endomètre de la mère (10).

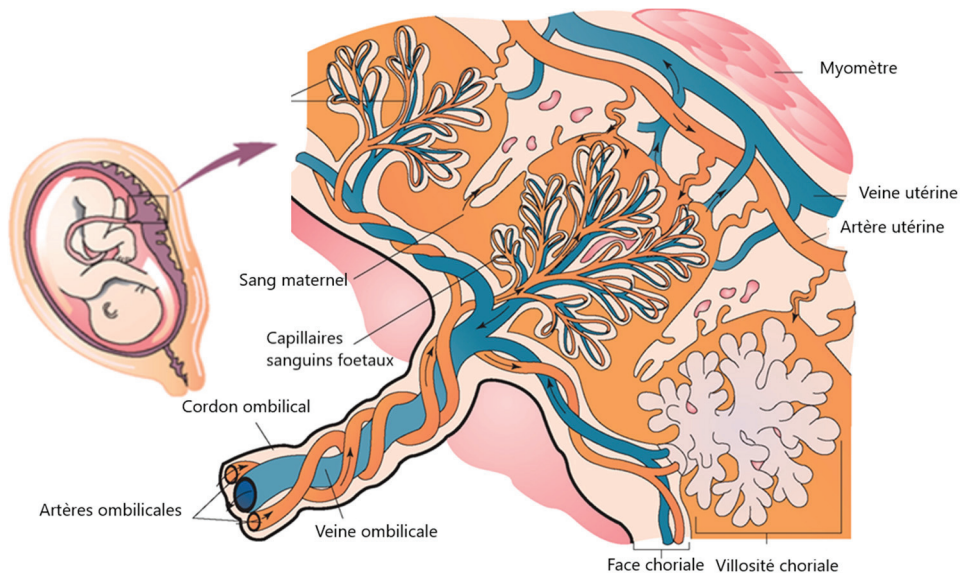


Figure 4 : Structure du placenta et circulation utéroplacentaire (11)

La circulation utéroplacentaire se met en place grâce aux cellules trophoblastiques des villosités qui envahissent progressivement les artères utérines spiralées. Le diamètre des artères utérines s'élargit, ce qui permet une augmentation du débit sanguin utéroplacentaire (10,12). Le sang de la mère oxygéné apporté par les artères utérines est déversé dans un espace autour des villosités (chambre intervillieuse) (Figure 4) et constitue une réserve d'oxygène pour le fœtus en cas d'arrêt de la circulation utéroplacentaire (8).

Les échanges ont lieu entre le sang maternel de la chambre intervillieuse, le trophoblaste et le sang des capillaires fœtaux. Les compartiments vasculaires de la mère et du fœtus ne communiquent normalement jamais directement. (8).

A terme la superficie de la membrane du placenta atteint environ 12 m<sup>2</sup> ce qui confère à cet organe, en plus de sa fonction endocrine, un rôle majeur dans les échanges fœto-maternels (7).



## 2.2 Fonctions du placenta

### 2.1.1 *Fonction respiratoire : apports en oxygène*

L'appareil respiratoire du fœtus reste inactif jusqu'à la naissance, c'est donc le placenta qui joue le rôle de « poumon fœtal » (8).

Le transfert d'oxygène de la mère au fœtus est assuré par diffusion passive. En effet l'oxygène est présent en concentration plus élevée chez la mère, ce qui crée un gradient de concentration. L'affinité élevée de l'oxygène pour l'hémoglobine fœtale et une concentration importante en hémoglobine chez le fœtus favorisent également l'apport en oxygène *via* le placenta. Une fois le sang fœtal oxygéné, il revient au fœtus par la veine ombilicale, alors que le sang désoxygéné de la femme enceinte repart par les veines utérines (7,10) (Figure 4).

A l'inverse le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) est présent en plus grande concentration chez le fœtus. Il est donc éliminé dans la circulation sanguine maternelle selon le gradient de concentration inverse (7,8,10).

### 2.1.2 *Fonction nutritive et excrétrice*

Le placenta permet le transport d'eau au fœtus par diffusion passive et facilitée grâce aux aquaporines (7).

La plupart des électrolytes et micronutriments sont apportés au fœtus par passage transplacentaire, majoritairement par diffusion passive. Le calcium et le fer sont apportés par transport actif (7,10).

Le glucose est le substrat principal du métabolisme fœtal (7). L'apport en glucose passe par un mécanisme de transport facilité : le transporteur GLUT 1 (7,8). Les protéines sont des molécules de haut poids moléculaire, elles ne peuvent donc pas traverser le placenta. Les acides aminés nécessaires à la synthèse protéique du fœtus sont apportés par transport actif (7,10). Les lipides sont dégradés en acides gras et glycérol à la plaque basale du placenta et sont apportés sous cette forme (7,10).

Le fœtus ne peut éliminer certaines molécules comme la bilirubine et l'urée qui sont excrétées par le placenta par endocytose (7).

Les capacités d'échanges du placenta sont importantes du fait de sa superficie et sa faible épaisseur, mais aussi par la présence de nombreux transporteurs d'influx notamment la famille des SCT (*Solute Carrier Transporter*) pour les nutriments (GLUT, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATPase...). Ces transporteurs peuvent également faciliter le passage de médicaments. Des transporteurs d'efflux sont aussi présents à la surface du placenta, notamment la glycoprotéine P (Pgp) et permettraient à l'inverse de protéger partiellement le fœtus contre le passage de certains xénobiotiques (7).

### 2.1.3 Tolérance immunitaire

Le placenta est le siège de plusieurs adaptations immunitaires en vue d'éviter le rejet de l'embryon. En effet ce dernier est constitué à moitié d'ADN étranger à la femme enceinte (ADN paternel) ce qui en fait une greffe « semi-allogénique ».

Tout d'abord les cellules qui composent le placenta n'expriment pas les molécules HLA (*Human Leucocyte Antigen*) classiques du complexe majeur d'histocompatibilité, il n'y a donc pas de reconnaissance et d'attaque possible par les lymphocytes T. Pour éviter l'activation des cellules NK (*Natural Killer*) qui attaquent toutes les cellules sans HLA, les cellules placentaires expriment de l'HLA-G qui n'est pas une molécule du HLA classique. Le placenta joue donc un rôle de barrière immunologique contre les effecteurs de l'immunité cellulaire maternelle (13).

De plus, les immunoglobulines ne traversent pas la barrière placentaire, excepté les immunoglobulines G (IgG). Le système immunitaire du fœtus est immature jusqu'à sa naissance, de ce fait les IgG, en traversant la barrière placentaire par endocytose, permettent d'apporter au fœtus une immunité passive contre certaines maladies infectieuses (10).

### 2.1.4 Protection partielle

Les fonctions de barrière et de protection attribuées au placenta concernent essentiellement les circulations maternelles et fœtales qui sont séparées en compartiments distincts : les cellules sanguines de la mère ne passent jamais dans la circulation du fœtus. Il existe néanmoins une possibilité de passage d'hématies fœtales vers la circulation maternelle lors de l'accouchement ou d'un traumatisme (8).

La plupart des agents infectieux traversent le placenta et peuvent avoir des conséquences sur le fœtus, notamment le virus de la rubéole, le parasite responsable de la toxoplasmose (*Toxoplasma gondi*), et la bactérie de la listériose (*Listeria monocytogenes*) (7,10). Le passage et sa conséquence peuvent être différents selon le stade de la grossesse (fausse-couche, malformations, mort fœtale *in utéro*...).

Le passage transplacentaire de médicaments et substances toxiques peut être plus ou moins important selon la taille des molécules et leurs propriétés physico-chimiques (ionisation, lipophilie). Les conséquences du passage transplacentaire diffèrent en fonction de l'effet du médicament, de la période de grossesse (premiers jours, période embryonnaire, fœtale ou néonatale) et de l'état du placenta (épaisseur, vascularisation) (8,14). En pratique, la plupart des médicaments traversent le placenta, excepté l'insuline et les héparines.

### 2.1.5 Fonction endocrine

Le placenta est responsable d'une production hormonale intense qui permet l'adaptation de l'organisme maternel à la grossesse et au développement du fœtus.

Pendant les six premières semaines de grossesse, seule l'hCG est sécrétée par les cellules du futur placenta. Cette hormone empêche l'atrophie du corps jaune ovarien maternel, qui peut alors continuer d'assurer temporairement la production de progestérone et d'œstrogènes nécessaires au maintien de la grossesse (3,15). Le placenta prend ensuite le relais de la synthèse des hormones stéroïdes et polypeptidiques placentaires.

- Production des hormones stéroïdes

La progestérone et les œstrogènes sont des hormones à noyau stéroïde dérivées du cholestérol (Figures 5 et 6). Chez la femme, en dehors de la grossesse, les étapes de synthèse ont lieu au niveau des glandes surrénales et des ovaires et font intervenir plusieurs types d'enzymes.

En fin de grossesse, la production de progestérone peut atteindre 250 à 300 mg par jour, alors que la production d'œstrogènes culmine à environ 40 mg par jour (4,7,8,10).

La synthèse ovarienne maternelle de progestérone et d'œstrogènes devient négligeable dès 8 semaines d'aménorrhées (SA) (soit 6 semaines de grossesse) au profit de la synthèse

placentaire. En effet, bien que la femme enceinte possède toutes les enzymes nécessaires à la synthèse des hormones stéroïdes, le corps jaune gestatif n'a pas une capacité de synthèse suffisante à l'évolution de la grossesse. C'est pourquoi la majorité de la production hormonale en progestérone et estrogènes est réalisée au niveau du placenta pendant cette période (16) (Tableau 1).

- Progestérone

Le placenta possède les enzymes nécessaires pour synthétiser la progestérone à partir du cholestérol maternel (15,17). Le cholestérol est d'abord métabolisé en prégnénolone grâce au cytochrome CYP11A1 (aussi nommé « enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol »), puis en progestérone, grâce à une enzyme de type hydroxystéroïde déshydrogénase (Tableau 1) (7).

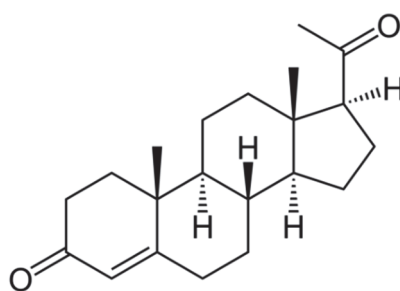


Figure 5 : Structure chimique de la progestérone

Cette hormone est essentielle à l'établissement et au maintien de la grossesse. Elle est responsable du maintien d'un endomètre sécrétoire nécessaire à l'implantation, mais aussi d'une diminution du tonus utérin, ce qui limite les contractions du myomètre (15). Elle entraîne aussi une augmentation de la température corporelle et de la natriurèse, réduit le tonus vasculaire et de l'estomac et diminue la motricité intestinale par relâchement des muscles lisses (9,15). Sa concentration augmente tout au long de la grossesse jusqu'à l'accouchement (Figure 7).

- Estrogènes : estradiol, estrone et estriol

Pendant la grossesse, la synthèse des estrogènes est essentiellement assurée par le placenta et le fœtus qui sont complémentaires et forment une unité foetoplacentaire. Le fœtus réalise

certaines étapes grâce à ses enzymes et précurseurs, notamment les enzymes de type hydroxylase dont le placenta est dépourvu (Tableau 1).

Le fœtus peut transformer la prégnénolone en déhydroépiandrosterone (DHEA) au niveau de ses surrénales dès 10 SA. Ensuite, la DHEA est majoritairement transformée dans le foie fœtal, puis retourne dans le placenta pour être convertie en estriol (Tableau 1). Une étude menée par *Morel et al* suggère que l'activité 16-hydroxylase hépatique pourrait être spécifique du fœtus et qu'elle disparaîtrait après la naissance (18).

Une petite fraction de DHEA fœtale et maternelle peut également retourner dans le placenta pour être métabolisée en estrone et en estradiol (Tableau 1). Les œstrogènes ainsi synthétisés sont essentiellement sécrétés dans la circulation sanguine maternelle (7,8,10).

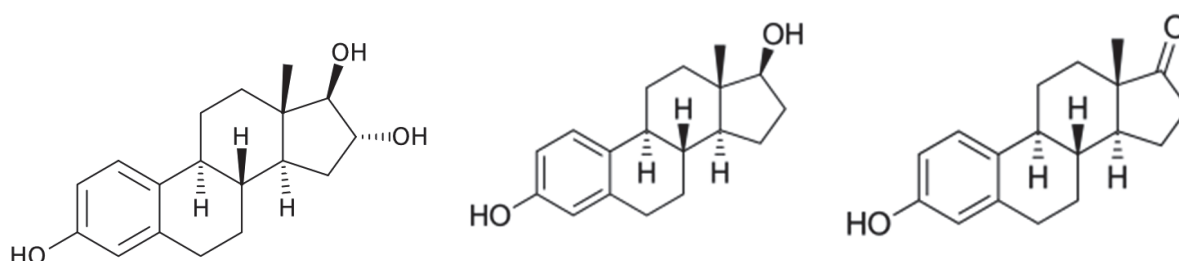


Figure 6 : Structures chimiques de l'estriol, de l'estradiol et de l'estrone (de gauche à droite)

L'estriol est l'œstrogène le plus abondant à partir du 3<sup>ème</sup> mois de grossesse et représente 60 à 70% des œstrogènes synthétisés (18) (Figure 6).

Les œstrogènes interviennent dans l'augmentation de la taille et de la vascularisation de l'utérus. Ils sont indispensables à l'action de la progestérone car ils induisent une augmentation de la synthèse de ses récepteurs, et régulent la disponibilité du cholestérol au niveau du placenta (17). Ils augmentent également la sensibilité du myomètre à l'ocytocine, une hormone qui régule les contractions utérines. Les œstrogènes entraînent également une augmentation du débit sanguin utéroplacentaire.

Tableau 1 : Synthèse des hormones stéroïdes au niveau des compartiments maternel, placentaire et fœtal lors de la grossesse (7,10)

MERE	PLACENTA	FŒTUS
LDL- Cholestérol	Cholestérol ↓ <i>CYP 11A1 (enzyme de clivage)</i> Prégnénolone ↓ <i>3-HSD (3-hydroxystéroïde-déshydrogénase)</i> Progéstérone	LDL-cholestérol
<b>Progéstérone</b> ←	<b>Progéstérone</b>	↓ <u>Surrénales fœtales</u> Prégnénolone ↓ <i>17-hydroxylase</i> <i>17,20 lyase</i> <b>DHEA</b>
DHEA	DHEA ↓ <i>3-HSD</i> Androstènedione ↔ <i>17-HSD</i> Testostérone ↓ <i>CYP19 (aromatase)</i> Estrone ↔ <i>17-HSD</i> Estradiol	<b>DHEA</b>
<b>Estradiol</b> <b>Estrone</b>	↓ <i>16-hydroxy-DHEA</i> ←	↓ <u>Foie fœtal</u> <i>16-hydroxylase</i> 16-hydroxy-DHEA
<b>Estriol</b> ←	↓ <i>3-HSD, aromatase, 17-HSD</i> <b>Estriol</b>	
	Limites : ne peut synthétiser le cholestérol, ni la DHEA à partir de la prégnénolone, et ne possède pas d'enzymes hydroxylases	Limites : ne possède pas de 3HSD ou d'aromatase

- Production des hormones placentaires
  - L'hCG : hormone Chorionique Gonadotrope humaine

L'hCG est une glycoprotéine constituée de deux sous-unités,  $\alpha$  et  $\beta$ , reliées par une liaison non covalente.

La sous-unité  $\alpha$  est commune à la FSH, la LH et la TSH et n'est donc pas spécifique. Elle confère à l'hCG une action proche des hormones hypophysaires. La sous-unité  $\beta$  de l'hCG possède des propriétés antigéniques spécifiques utilisées pour le dosage immunologique urinaire ou sanguin et possède 82% d'homologie avec celle de la LH (2). L'hCG existe sous plusieurs formes circulantes, avec majoritairement l'hCG intacte sous sa forme dimère, mais aussi des sous-unités libres  $\alpha$  et  $\beta$ , et des formes dégradées. Elle est excrétée dans les urines sous la forme d'un peptide nommé  $\beta$ core (7,19).

L'hCG est recherchée ou dosée dans les tests urinaires et sanguins afin de diagnostiquer une grossesse, vérifier sa viabilité, ou encore repérer une grossesse extra-utérine. Son interprétation est surtout intéressante au premier trimestre. Bien que l'on parle couramment de doser la «  $\beta$ -hCG », c'est le dosage plasmatique de l'hCG totale (hCG intacte, tronquée et éventuellement  $\beta$  libre) qui est réalisé afin de diagnostiquer une grossesse. Le dosage de la fraction de  $\beta$ -hCG libre est réservé au suivi des tumeurs trophoblastiques ou testiculaires ou encore au dépistage d'anomalies chromosomiques (12,20).

L'hCG est synthétisée dès le 6<sup>ème</sup> jour de grossesse par le trophoblaste. Sa production augmente jusqu'à la dixième semaine de grossesse où elle atteint son maximum puis diminue jusqu'à la vingtième semaine et se maintient en plateau jusqu'au terme (Figure 7). La variation du taux d'hCG est corrélée à la formation du placenta : les cellules trophoblastiques sont d'abord invasives et se multiplient au 1<sup>er</sup> trimestre, puis elles régressent et forment une couche plus mince pour faciliter les échanges et transferts (15,17).

En plus de sa fonction essentielle de maintien du corps jaune ovarien permettant la synthèse de progestérone, l'hCG stimulerait la production de DHEA, précurseur dans le métabolisme des estrogènes (15) et jouerait un rôle dans la suppression partielle de certaines réactions immunitaires (7,8).

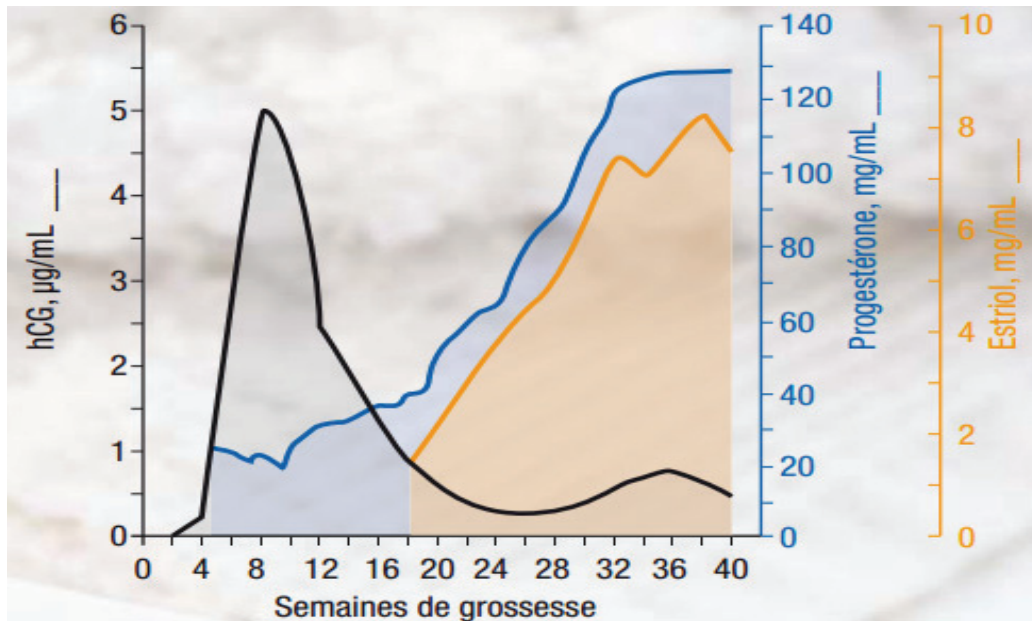


Figure 7 : Evolution des hormones de la grossesse (Armessen et Faure) (15)

- L'hormone lactogène placentaire (hPL)

L'hPL est une hormone peptidique, sécrétée à partir de la sixième semaine de grossesse par le trophoblaste. Son taux augmente jusqu'au 9<sup>ème</sup> mois, parallèlement à la croissance placentaire.

Elle a un rôle certain dans la croissance fœtale et permet une meilleure disponibilité de certains nutriments afin de couvrir les besoins du fœtus. Elle agit comme un antagoniste de l'insuline en favorisant l'insulinorésistance en 2<sup>ème</sup> partie de grossesse : par exemple elle facilite la synthèse hépatique de glucose par utilisation du glycogène, ainsi que la mobilisation des acides gras libres par lipolyse. Enfin elle possède une action mammothrophique en favorisant la prolifération des cellules des glandes mammaires et en préparant la glande mammaire à la lactation (16).

### 3. Modifications endocriniennes maternelles

Le fonctionnement de certaines glandes endocrines de la femme enceinte est modifié par la sécrétion d'hormones stéroïdes ou peptidiques placentaires et par les besoins du fœtus.

Au niveau hypophysaire, il y a libération d'ocytocine pendant la grossesse, une hormone impliquée dans le déclenchement et la régulation des contractions utérines. L'hypophyse



synthétise également la prolactine qui permet l'augmentation de la glande mammaire et la régulation de la lactation (16). L'hypophyse sécrète également la FSH et la LH, deux hormones impliquées dans les cycles menstruel et ovarien, mais qui présentent peu d'intérêt chez la femme enceinte.

Au niveau thyroïdien, il y a une stimulation de la thyroïde en 1<sup>ère</sup> partie de grossesse du fait de l'analogie et de l'activité de l'hCG qui très proche de celle de la TSH (*ThyreoStimulin Hormon*). La production des hormones thyroïdiennes T4 et T3 augmente de 40 à 70% selon la période de grossesse, alors que l'iode, nécessaire à leur synthèse, est moins disponible du fait d'une excrétion augmentée et d'un transfert au fœtus (9). En réponse à ces modifications physiologiques, on retrouve une légère augmentation du volume de la thyroïde chez environ 50% des femmes enceintes (9,16).

Au niveau parathyroïdien, on retrouve une augmentation de la parathormone (PTH) en réponse à la diminution du taux de calcium de l'ordre de 10 % chez la mère, liée à son passage transplacentaire chez le fœtus. La PTH permet d'augmenter l'absorption intestinale de calcium et de diminuer son excrétion rénale, ce qui en fait une hormone hypercalcémisante (16).

Au niveau surrénalien, la production de cortisol plasmatique augmente rapidement en début de grossesse et est due à l'augmentation de sa protéine de transport, la CBG (*Corticosteroid Binding Globulin*), elle-même stimulée par l'hyperestrogénie. Cependant seul le taux de cortisol lié à sa protéine de transport augmente alors que la fraction libre reste stable, ce qui limite les conséquences cliniques (16). L'aldostérone augmente également par l'activation du système rénine angiotensine-aldostérone (SRAA) dès le début de la grossesse. L'activation du SRAA pourrait être aussi à l'origine de la rétention hydrosodée et de l'augmentation du volume plasmatique (12).

## II. MODIFICATIONS ORGANIQUES ET FONCTIONNELLES

Les modifications organiques répondent à l'adaptation et à l'anticipation de l'organisme aux besoins du fœtus. La plupart sont dues aux modifications hormonales.

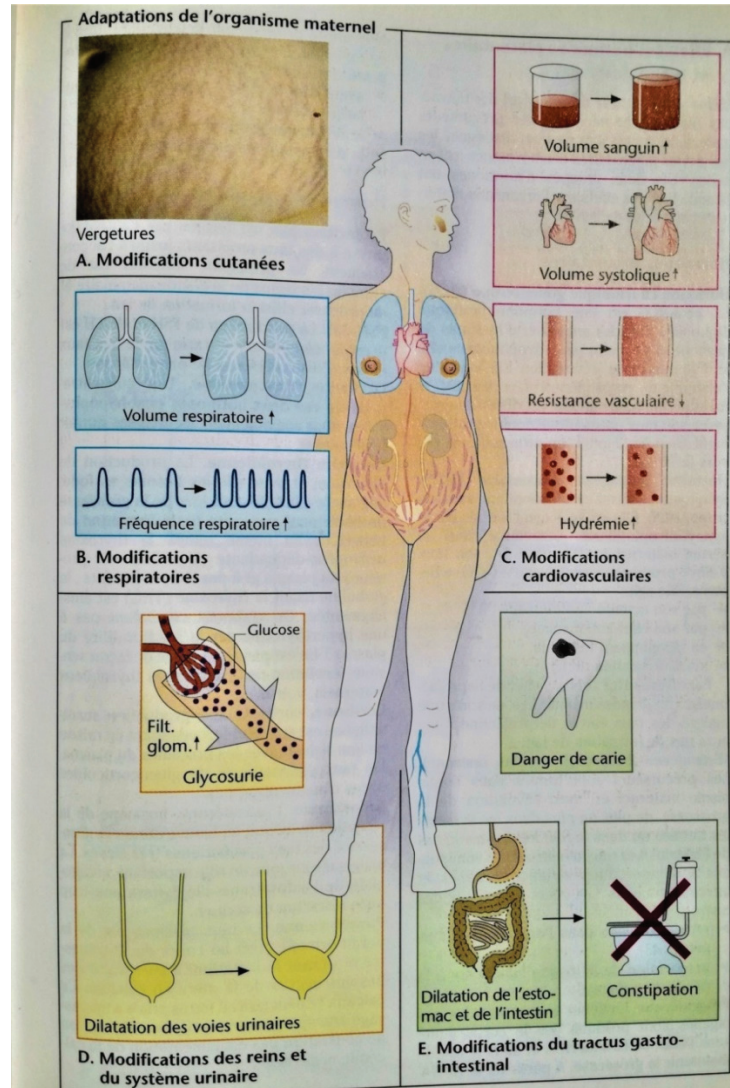


Figure 8 : Adaptations de l'organisme maternelle (Goerke) (4)

### 1. Au niveau cardiovasculaire et hémodynamique

Au cours de la grossesse le volume sanguin total augmente de plus de 30% à partir de 20 SA, entraînant une hypervolémie (Figure 8). On retrouve aussi une baisse des résistances vasculaires et une vasodilatation dues à l'hyperprogestéronémie, ainsi qu'une élévation de la fréquence cardiaque. Tous ces éléments entraînent une élévation importante du débit cardiaque et donc du débit sanguin utérin perfusant le fœtus par le placenta (16).

La pression artérielle varie peu et diminue légèrement au premier trimestre. Les valeurs seuils sont les mêmes que dans la population générale à savoir 140 mmHg pour la pression systolique et 90 mmHg pour la diastolique (16).

A partir de la 20<sup>ème</sup> SA, et lorsque la femme est en décubitus dorsal, l'utérus peut comprimer la veine cave inférieure et faire obstacle au retour veineux. Le « syndrome de compression de la veine cave » peut entraîner une chute du débit cardiaque et une baisse du débit fœtal utérin, une hypotension générale, et parfois un malaise. En décubitus latéral gauche à 20°, c'est-à-dire allongé sur le côté, le débit cardiaque revient à la normale (8,9).

La compression de la veine cave et des vaisseaux iliaques par l'utérus entraîne également une augmentation de la pression veineuse au niveau des membres inférieurs. Cet élément associé à une vasodilatation et une rétention hydrique peut augmenter les troubles vasculaires : insuffisance veineuse, varices, œdèmes...(8).

## 2. Au niveau hématologique

Il y a une augmentation du volume plasmatique qui n'est pas totalement compensée par l'augmentation du volume globulaire (volume occupé par tous les globules rouges). Cette hypervolémie entraîne une hémodilution. L'hémoglobine et l'hématocrite sont diminués parfois sans retentissement clinique : c'est l'anémie physiologique de la grossesse (16). On tolère donc chez une femme enceinte une hémoglobine supérieure à 11 g/dL ou à 10,5 g/dL au deuxième trimestre, au lieu de 12 g/dL chez une femme qui n'est pas enceinte (8,9,16).

Le fer, les vitamines B9 (acide folique) et B12 (cobalamine) sont nécessaires à la synthèse des érythrocytes (érythropoïèse). Cette synthèse est augmentée chez la femme enceinte. Le fœtus doit aussi synthétiser ses propres hématies ce qui explique l'augmentation des besoins en fer et en vitamine B9 et leur diminution plasmatique au cours de la grossesse (16).

On observe aussi une hyperleucocytose modérée due aux estrogènes, qui peut compliquer le diagnostic d'infection, ainsi qu'une vitesse de sédimentation élevée à laquelle on doit préférer la protéine C réactive pour rechercher un syndrome inflammatoire (21).

Concernant l'hémostase, la production de facteurs de coagulation augmente et il y a inhibition de la fibrinolyse par le placenta. Ces modifications hématologiques font de la grossesse un

état d'hypercoagulabilité, surtout au 3<sup>ème</sup> trimestre. Le but physiologique est de préparer l'organisme à l'accouchement en diminuant le risque hémorragique.

Le risque principal de cette hypercoagulabilité est la survenue d'un épisode thromboembolique. On peut retrouver des thromboses veineuses superficielles ou profondes des membres inférieurs, ces dernières pouvant se compliquer en embolie pulmonaire. Il existe également des thromboses veineuses ovariennes spécifiques de la femme enceinte. Leur survenue est rare (1 thrombose pour 1000 grossesses (9)) mais le risque de survenue est multiplié par 4 ou 5 chez la femme enceinte (21).

Paradoxalement il existe aussi un risque hémorragique plus important au moment de l'accouchement par consommation plus rapide des facteurs de coagulation qu'à la normale (9).

### 3. Au niveau respiratoire

La femme enceinte a des besoins augmentés en oxygène du fait de la consommation en oxygène du fœtus (9). Ces besoins peuvent être augmentés de 30%. De plus il y a une augmentation de la fréquence respiratoire et une hyperventilation secondaire à la sécrétion importante de progestérone qui agit sur les centres respiratoires à partir du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, l'utérus peut appuyer sur le diaphragme et diminuer la capacité totale respiratoire. La femme enceinte peut donc parfois ressentir une sensation de dyspnée (16).

### 4. Au niveau rénal et urinaire

La taille et le poids des reins augmentent pendant la grossesse (12). Le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire (DFG) augmentent conjointement au débit cardiaque. Pour le DFG cette hausse peut atteindre 50% de la valeur initiale.

Il en résulte une augmentation de l'excrétion de sucres dans les urines et de la clairance de la créatinine. Il existe aussi une diminution de la réabsorption de certaines molécules comme l'acide folique (9,22). Cela peut influencer sur la pharmacocinétique des médicaments en augmentant leur excrétion rénale.

Pour palier à l'augmentation du DFG qui devrait logiquement entraîner une perte en eau, on observe une forte réabsorption d'eau et de sodium sous l'influence des estrogènes et du SRAA. On retrouve ainsi une augmentation de l'eau totale dans l'organisme de 6 à 8 litres associée à l'expansion du volume extracellulaire (volume plasmatique et interstitiel).

La compression mécanique de la vessie par l'utérus en fin de grossesse et la dilatation de la paroi des uretères induite par la progestérone entraînent une augmentation de la capacité vésicale et une stase urinaire (Figure 7). Au niveau clinique cela se traduit par une pollakiurie et une augmentation du risque d'infection urinaire (23).

## 5. Au niveau digestif

La muqueuse buccale est le siège d'une hypervascularisation, d'une diminution de la déglutition et d'une augmentation de la perméabilité des capillaires ; cela entraîne une augmentation de la sécrétion de salive ou hypersialorrhée.

Du fait de l'action de la progestérone sur les fibres des muscles lisses, le tube digestif fonctionne au ralenti (21). Le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage et la motilité gastrique sont diminués (9). Le refoulement de l'estomac par l'utérus au troisième trimestre favorise aussi la survenue d'un pyrosis ou d'un reflux gastro-œsophagien. Enfin la sécrétion de gastrine par le placenta entraîne une diminution du pH gastrique. Cela peut influencer sur la pharmacocinétique du médicament, en modifiant l'ionisation de certaines molécules et en augmentant parfois leur absorption.

Au niveau intestinal le temps de transit et la réabsorption d'eau sont augmentés alors que la mobilité de l'intestin grêle est diminuée, favorisant ou accentuant une constipation.

Au niveau hépatique, la synthèse de triglycérides et de cholestérol total augmente progressivement au cours de la grossesse, généralement sans retentissement clinique. Cette augmentation du taux de lipides circulant est secondaire à l'hyperestrogénie et à l'insulino-résistance, et contribue à la synthèse des hormones stéroïdes au niveau placentaire (24). Concernant la vésicule biliaire, elle devient hypotonique sous l'action de la progestérone, ce qui entraîne une stase vésiculaire (9).

## 6. Au niveau cutané

Les modifications hormonales, circulatoires et la prise de poids ont des conséquences au niveau cutané pendant la grossesse. Elles peuvent être d'ordres pigmentaires (hyperpigmentation des zones déjà pigmentées, mélasma) ou vasculaires (pétéchies, œdèmes, varices). Ces modifications concernent aussi les phanères (cheveux et poils), les glandes sébacées, ou encore les fibres de la peau (vergetures).

## 7. Au niveau musculo-squelettique

Les estrogènes et la progestérone entraînent un relâchement ligamentaire général afin de préparer l'organisme de la femme enceinte à l'accouchement. Par ailleurs la croissance de l'utérus vers l'avant entraîne une modification du centre de gravité et des problèmes d'équilibre compensés par une hyperlordose lombaire. Il en découle une augmentation de la mobilité de certaines articulations pelviennes, mais aussi des douleurs lombosacrées, des sciatalgies chroniques, des crampes, et une possible fragilité des articulations avec un risque d'entorses ou de luxation (9).

## 8. Au niveau gynécologique

La taille de l'utérus augmente tout au long de la grossesse afin d'adapter sa forme à la croissance du fœtus. A terme, l'utérus peut mesurer jusqu'à 36 cm et peser 1,5 kg. Il va comprimer vessie et intestin et peut éventuellement appuyer sur le diaphragme.

Au niveau du vagin il y a un épaissement de la muqueuse vaginale, une augmentation des leucorrhées et une diminution du pH vaginal avec une modification de la flore (16).

Les seins sont tendus et augmentent de volume au cours de la grossesse (16). La mammogénèse (développement et différenciation du tissu mammaire en alvéoles et canaux collecteurs) et la lactogénèse (différenciation des cellules glandulaires pour la synthèse du lait) se mettent en place progressivement au cours de la grossesse (8). La progestérone et les estrogènes inhibent la lactation jusqu'à l'accouchement.

### III. MODIFICATIONS METABOLIQUES : BESOINS, SUPPLEMENTATIONS ET CONSEILS A L'OFFICINE

#### 1. Prise de poids maternelle

Une prise de poids progressive est le signe d'une bonne adaptation de l'organisme à l'augmentation des besoins métaboliques induits par la grossesse (12).

La prise de poids recommandée au cours de la grossesse est **d'environ 12 kg**, elle peut atteindre jusqu'à 16 kg pour les grossesses gémellaires (8). La prise de poids au cours de la grossesse est liée à l'augmentation :

- Des réserves adipeuses (2 à 4 kg)
- Du poids du fœtus (3 à 4 kg)
- Du poids du placenta et du liquide amniotique (1,2 à 1,5 kg)
- Du poids de l'utérus et des glandes mammaires (1,2 kg)
- De l'expansion du volume sanguin (1,3 kg)
- De la rétention hydrique (eau extracellulaire) (1,2 kg) (22)

En début de grossesse, c'est la constitution de réserves qui influe sur la prise de poids, alors qu'en deuxième partie de grossesse, c'est l'augmentation exponentielle du poids du fœtus et des annexes (placenta, liquide amniotique, utérus) qui est impliquée.

La prise de poids conseillée est dépendante de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) de la mère avant la grossesse et du nombre de fœtus porté (Tableau 2). Il est recommandé d'éviter une prise de poids excessive qui est un facteur de risque de diabète gestationnel, d'hypertension artérielle, de prématurité du fœtus ou de recours à la césarienne (24,25). Une prise de poids inférieure aux recommandations est associée à une augmentation du risque d'hypotrophie fœtale et d'accouchement prématuré selon *Stodland et al* (26).

Au premier trimestre la prise de poids devrait être de 0,5 à 1 kg/mois, puis de 1 kg/mois au deuxième trimestre et enfin de 2 kg/mois au troisième trimestre (27).

Tableau 2 : Prise de poids recommandée au cours de la grossesse en fonction de l'indice de masse corporelle avant la conception (Institute Of Medicine) (28)

	IMC (en kg/m <sup>2</sup> ) avant la grossesse	Prise de poids recommandée
Maigreur	< 18,5	12,5 à 18 kg
Poids normal	18,5 à 24,9	11,5 à 16 kg
Surpoids	25 à 29,9	7 à 11,5 kg
Obésité	> 30	5 à 9 kg

## 2. Température corporelle

Au premier trimestre de grossesse, sous l'effet de la progestérone, la température reste globalement constante (on parle de « plateau thermique ») avec des valeurs supérieures ou égales à 37°C. En fin de grossesse, il y a plutôt une tendance à l'hypothermie (12).

## 3. Besoins énergétiques

Au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, les apports énergétiques conseillés sont identiques à ceux de la population générale. Les besoins énergétiques de la femme enceinte augmentent ensuite aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse (22) :

- 1<sup>er</sup> trimestre : environ 2000 kcal/jour
- 2<sup>ème</sup> trimestre : entre 2250 et 2300 kcal/jour
- 3<sup>ème</sup> trimestre : environ 2500 kcal/jour

L'augmentation des besoins énergétiques est nécessaire au fonctionnement de l'unité foetoplacentaire. Un apport énergétique inférieur à 1600 kcal par jour augmente le risque de retard de croissance *in utero* et de petit poids de naissance (29). Le métabolisme basal, c'est-à-dire le métabolisme de repos nécessaire au fonctionnement des organes, augmente de 15 à 30% à partir du deuxième trimestre de grossesse (16).

L'augmentation des besoins énergétiques est couverte par un régime alimentaire varié et adapté, mais aussi par l'augmentation de l'absorption de certains nutriments. La constitution de réserves au 1<sup>er</sup> trimestre et la mobilisation de celles-ci au 3<sup>ème</sup> trimestre permet de pallier à l'augmentation des besoins.



En France, la femme enceinte augmente généralement spontanément et suffisamment ses apports alimentaires pour la couverture des besoins énergétiques (22). L'apport calorique supplémentaire peut être apporté par une collation et/ou un goûter, selon leur composition et l'organisation des repas de la journée. Les collations comprenant une portion de fruit et un produit laitier sont à privilégier selon l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) et les recommandations canadiennes (30,31). Néanmoins l'augmentation de l'apport calorique ne suffit pas entièrement à couvrir l'augmentation des besoins spécifiques à la grossesse en micronutriments (32).

#### 4. Besoins nutritionnels en macronutriments, fibres, eau, et conseils associés

Les macronutriments (glucides, lipides et protéines) apportent une ration calorique, donc énergétique. La part de chaque nutriment dans l'alimentation devrait être d'environ 50 à 55 % de glucides, 30 à 35% de lipides et 15 à 20% de protéines chez la femme enceinte.

##### 4.1 Métabolisme glucidique, besoins pendant la grossesse et conseils

Le glucose est la principale source d'énergie du fœtus (21). Les glucides de l'organisme sont apportés par l'alimentation et par la synthèse endogène de glucose. Les apports glucidiques exogènes se divisent en apport d'oses simples (mono et disaccharides), qui devrait être d'environ 10% de l'apport calorique total, et d'oses complexes (amidon et dérivés), qui devrait être d'environ 40% de l'apport calorique (29). L'apport alimentaire en glucides complexes au cours de la grossesse devrait être augmenté chez la femme enceinte pour se situer entre 250 et 300 g/jour selon l'avancée de la grossesse (22,27).

Pendant la grossesse, il y a des modifications importantes du métabolisme glucidique et des variations insuliniques afin de maintenir un apport constant en glucose au fœtus :

Au 1<sup>er</sup> trimestre, on retrouve une augmentation de la sécrétion d'insuline (hyperinsulinisme) due à l'action des œstrogènes et de la progestérone sur la taille des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans (33). Elle est associée à une augmentation de la sensibilité des tissus à l'insuline. La réponse insulinique est donc plus rapide et plus importante après un repas : l'augmentation

de cette hormone hypoglycémisante en période postprandiale va favoriser la glycogénogénèse, c'est-à-dire le stockage du glucose sous forme de glycogène au niveau hépatique, mais aussi le stockage du glucose sous forme de triglycérides au niveau du tissu adipeux. Le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse correspond donc à une phase de « **mise en réserve** » des nutriments. Au niveau biologique, la glycémie à jeun diminue au 1<sup>er</sup> trimestre (27). Il a également été observé que le jeûne était moins bien toléré pendant la grossesse (34).

Aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse, on retrouve toujours un hyperinsulinisme postprandial, mais surtout une diminution de la sensibilité des tissus à l'insuline (8). Cette insulino-résistance s'installe progressivement et peut être attribuée aux modifications hormonales, notamment à l'augmentation de la progestérone, du cortisol et de l'hPL au cours la grossesse (8,22).

L'insulino-résistance maternelle à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre contribue à la croissance fœtale en permettant d'orienter préférentiellement les flux de glucose vers le fœtus, au lieu qu'il soit directement utilisé par les tissus insulinosensibles (muscles et tissus adipeux) ou stocké sous forme de glycogène hépatique chez la mère en période postprandiale (8,27). En effet il semble que l'utilisation périphérique du glucose chez la femme enceinte serait diminuée de 70% pendant cette période (33). La glycogénolyse, c'est-à-dire la libération de glucose à partir du glycogène, est également augmentée au 3<sup>ème</sup> trimestre, en période interprandiale. Cette deuxième partie de grossesse correspond à une phase d'« **utilisation** » des formes de stockage du glucose au profit du fœtus. Toutes ces modifications permettent d'assurer un flux constant de glucose vers le compartiment fœtal, même en période interprandiale.

Cependant l'insulino-résistance entraîne aussi une augmentation des besoins en insuline et peut contribuer à l'apparition d'un diabète gestationnel lorsque la sécrétion insulinique ne peut compenser l'insulino-résistance (22).

**A l'officine**, on peut conseiller à la femme enceinte d'assurer un **apport quotidien en glucides**, sous forme de **fruits** et de glucides complexes (**riz, pâtes, pain, pommes de terre...**), de **répartir** les glucides **au cours de trois principaux repas ou collations**, et enfin de **ne pas sauter le petit déjeuner**. Cela correspond à consommer du **pain, des féculents ou légumes secs cuits** à chaque repas et collation, et une portion de **fruits** au moins 2 fois par jour.

Pour la femme enceinte, il est conseillé de varier les sources glucidiques, en privilégiant des **produits céréaliers complets** et en limitant les jus de fruits, les boissons sucrées et les

sucreries. La nouvelle version du PNNS en 2019 recommande notamment la consommation d'un produit céréalier complet au moins une fois par jour et la consommation de légumes secs au moins 2 fois par semaine (35).

Les portions doivent être suffisantes afin d'apporter au minimum 250 g de glucides par jour. Une portion de 20 g de glucides est équivalente à différentes quantités d'aliments (Tableau 3).

Tableau 3 : Exemples d'équivalences glucidiques de différents aliments apportant environ 20 g de glucides (22,36)

Pain, céréales, féculents	Fruits	Légumes
2 tranches de pain (40 g)	1 pomme, 1 poire (environ 100 g)	100 g de légumes secs cuits (lentilles, haricots rouges...)
30 g de céréales (muesli...)	250 g de fraises	150 g de petits pois
100 g de riz ou de pâtes cuits 3 biscottes	1 petite banane	200 g de navet, chou, betterave

#### 4.2 Métabolisme lipidique, besoins pendant la grossesse et conseils

Les lipides sont aussi une source d'énergie pour le fœtus. Ils ont également un rôle structural, puisque ce sont des constituants des membranes cellulaires (notamment des cellules nerveuses et rétiennes). Ils interviennent aussi dans le transport des vitamines liposolubles (A, D, E et K).

L'apport de la quantité de lipides et leur part dans l'alimentation de la femme enceinte ne sont pas modifiés au cours de la grossesse. On estime les besoins en lipides à **environ 80 g/jour** (24). Ils sont largement apportés par une alimentation équilibrée. En revanche la qualité des lipides apportés par l'alimentation est importante au cours de la grossesse.

La plupart des lipides sont constitués d'acides gras (22). Les acides gras à longue chaîne peuvent être saturés (présents dans les graisses animales), mono-insaturés (acide oléique) ou polyinsaturés. Ces derniers sont des acides gras essentiels car ils ne sont pas synthétisables par l'organisme et dépendent donc entièrement de l'alimentation : on retrouve l'acide linoléique, qui forme avec ses dérivés la famille des omégas 6 ( $\omega 6$ ), et l'acide  $\alpha$ -linoléique (ALA) qui forme avec l'acide docosahexanoïque (DHA) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA) la famille des omégas 3 ( $\omega 3$ ).

Au cours de la grossesse, les besoins du fœtus en  $\omega 6$  et  $\omega 3$  sont élevés, notamment en DHA dont les besoins peuvent atteindre 50 à 60 mg/jour (37). Le transfert de ces acides gras de la femme enceinte au fœtus est réalisé en majorité par passage transplacentaire au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse.

Le métabolisme lipidique de la mère au 3<sup>ème</sup> trimestre est aussi modifié avec une lipolyse accrue, à l'origine d'une augmentation d'acides gras libres. Leur  $\beta$ -oxydation apporte l'énergie nécessaire aux besoins la femme enceinte et préserve l'utilisation du glucose pour le fœtus. Il y a également une augmentation de la synthèse de DHA à partir de l'acide  $\alpha$ -linoléique, sous influence oestrogénique (37). Les réserves en  $\omega 3$  et  $\omega 6$  constituées au cours des 6 premiers mois de grossesse ont donc toute leur importance.

Selon l'étude ELFE portant sur la nutrition des femmes pendant les 3 derniers mois de grossesse, 75 % d'entre elles auraient des apports insuffisants en ALA et DHA (30).

Concernant le DHA, un essai clinique randomisé contre placebo réalisé en 2013 chez 350 femmes enceintes a évalué l'effet d'une supplémentation de 600 mg de DHA pendant 1 mois au 3<sup>ème</sup> trimestre sur certains paramètres de la grossesse. *Carlson et al* retrouvaient une augmentation de la durée de grossesse de quelques jours, un meilleur poids de naissance, et une diminution des hospitalisations néonatales dans le groupe DHA, avec un intervalle de confiance à 95% (38).

Une méta-analyse de 2015 portant sur 34 essais contrôlés et randomisés (soit 14 000 femmes enceintes) ne montrait pas d'association entre la prise d'oméga 3 pendant la grossesse et la diminution de la prématurité, de la pré-éclampsie ou du retard de croissance intra-utérin. *Saccone et al* retrouvaient néanmoins une diminution des hospitalisations et des décès néonataux (39). Selon une méta-analyse de 2018 de la revue Cochrane portant sur 70 essais randomisés, l'augmentation de la consommation d'oméga 3 pendant la grossesse était aussi associée à une diminution de la fréquence d'accouchements prématurés (40). L'intérêt de la supplémentation en oméga-3 et plus particulièrement en DHA pendant la grossesse reste à définir plus précisément, bien que la plupart des compléments alimentaires destinés à la femme enceinte en contiennent. Les recommandations sont fixées à une consommation de 250 mg/jour pour la DHA (24).

**A l'officine**, on peut conseiller à la femme enceinte de **varier les sources alimentaires de lipides** (beurre, huiles et poissons gras) (Tableau 4). On peut aussi lui recommander de **consommer quotidiennement des huiles végétales riches en  $\omega 3$**  (colza, noix, lin) pour

l'assaisonnement à raison d'environ 1 à 2 cuillères à soupe par jour. On peut également lui conseiller dès le désir de conception ou le début de grossesse de **consommer des poissons gras au moins 2 fois par semaine** (saumon, sardine, maquereau...) en évitant le requin et l'espadon qui sont riches en dérivés de mercure. Enfin la consommation **d'une petite poignée de fruits secs** (noix, amandes, pistaches) permet d'apporter des acides gras poly-insaturés et peut faire office de collation.

Tableau 4 : Exemples d'équivalences lipidiques apportant 10 g de lipides en fonction de leur intérêt nutritionnel

Acides gras saturés	Acides gras mono-insaturés (oméga 9)	Omégas 3
10 g de beurre	10 mL d'huile d'olive	10 mL d'huile de colza, de lin
30 g de crème fraîche	70 g d'avocat	100 g de sardines

### 4.3 Métabolisme protéique, besoins pendant la grossesse et conseils

Les protéines interviennent dans plusieurs fonctions : régulation du milieu intérieur grâce à la pression oncotique, transport de certaines molécules dans le sang, réponse immunitaire grâce aux anticorps, digestion grâce aux enzymes. Elles ont aussi un rôle structural et sont source d'azote de l'organisme. Ce sont des molécules formées d'acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques.

Certains acides aminés sont essentiels, c'est-à-dire apportés exclusivement par l'alimentation. Ce sont le tryptophane, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine, la valine, la leucine, l'isoleucine et l'histidine. L'arginine est un acide aminé semi-essentiel : il n'est pas indispensable chez l'adulte, mais l'est chez l'enfant. L'arginine fait donc partie des acides aminés essentiels chez la femme enceinte, pour les besoins du fœtus.

Les besoins protéiques augmentent à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse : l'apport recommandé est alors de 1 à 1,2 g/kg/jour, soit environ 80 à 100 g de protéines par jour.

Une restriction protéique pendant la grossesse pourrait être associée à un retard de croissance *in utero* du fœtus, notamment par une altération du transfert d'acides aminés via le placenta, mais les études évaluant l'effet de suppléments en acides aminés comme l'arginine n'ont pas montré d'amélioration sur le poids du fœtus et sur les autres issues de grossesse (41).

**A l'officine** on peut conseiller à la femme enceinte de **privilégier les produits d'origine animale** (plus riches en acides aminés essentiels et plus facilement utilisables par l'organisme), en apportant au choix **une portion de viande, de poisson, ou d'œufs par jour**, associée à **un laitage à chaque repas**.

Il est recommandé par l'ANSES, comme dans la population générale, de ne pas dépasser 500 g de viande par semaine, en excluant la volaille (30). Les viandes crues, ou peu cuites doivent être évitées en raison des risques microbiologiques associés.

Une portion de viande et de poisson correspond à environ 100 g (un steak haché, 2 tranches de blanc de poulet, un filet de poisson...), et équivaut à 2 œufs ou 200 g de légumes secs en terme d'apport protéique. Une portion de produit laitier correspond à environ 30 g de fromage, 1 yaourt nature (125 g), ou 250 mL de lait (36).

#### 4.4 Besoins en fibres

Les fibres favorisent le transit intestinal en rendant les selles plus souples et plus volumineuses à condition d'avoir un apport hydrique suffisant. Pendant la grossesse, elles permettent de lutter contre la constipation (42).

On retrouve les fibres dans les céréales complètes : pain, riz et pâtes complètes, flocons d'avoine, mais aussi dans les légumineuses, les fruits, les légumes et les oléagineux (amande, noix...) (24).

Les besoins en fibres pendant la grossesse sont les mêmes que dans la population générale, soit 25 à 30 g/jour (24). La consommation moyenne en fibres des femmes en âge de procréer était de 17 g selon l'étude INCA 3, et plus de 75% des femmes enceintes ont des apports inférieurs aux besoins en fibres recommandés selon l'étude ELFE (30).

**A l'officine**, on peut conseiller à la femme enceinte l'intérêt de remplacer les produits céréaliers raffinés par des **produits céréaliers complets** au moins une fois par jour, mais aussi de consommer des **légumes secs**, sans oublier **5 portions de fruits et légumes par jour**.

## 4.5 Besoins en eau

L'eau est la seule boisson indispensable pour l'organisme (27). Chez la femme enceinte, l'eau participe à l'augmentation des volumes, compose le liquide amniotique et prévient la concentration urinaire dont le risque est l'infection urinaire. Elle prévient aussi la constipation et apporte certains minéraux comme le calcium ou le magnésium (25,29).

L'eau est apportée par les aliments et les boissons. Les apports nécessaires en eaux sont de 2,5 L pendant la grossesse. Un litre est apporté par l'alimentation et 1,5 L par les boissons (eau, tisane, lait).

Il est donc recommandé d'avoir une bonne hydratation pendant la grossesse préférentiellement à base d'eau, et éventuellement de tisanes, lait, et jus de fruits. Le thé et le café peuvent être consommés mais avec modération (pas plus de 300 mg de caféine par jour, soit 2 à 3 tasses de café ou 4 à 5 tasses de thé) car ils sont responsables d'une diminution de l'absorption du fer (25).

**A l'officine on peut rappeler l'importance d'un apport hydrique sous forme de boissons d'au moins 1,5 litres/jour.** Pour les femmes n'aimant pas ou consommant peu de produits laitiers, on peut encourager une consommation d'eau riche en calcium, dont l'étiquette doit mentionner une concentration supérieure à 150 mg/L.

## 4.6 Actualisation des repères alimentaires pour les femmes enceintes

L'avis de l'ANSES publié en 2019 relatif à l'actualisation des repères alimentaires pour les femmes enceintes modifie légèrement les recommandations nutritionnelles du *Guide de la nutrition de la grossesse* publié par l'INPES en 2007 (Tableau 5). La composition des en-cas proposés est notamment à revoir. De nouvelles propositions tendent à améliorer la qualité de l'alimentation, en oméga 3, fibres, vitamine B9, vitamine D et iode pour lesquels plus de 75% des femmes enceintes ont des apports insuffisants.

Les recommandations de l'INPES de 2007 (Tableau 5) pourraient donc être complétées par les dernières recommandations de l'ANSES (30) :

Fruits et Légumes : Privilégier les fruits frais et les légumes riches en vitamine B9 (épinards, asperges, salades, choux de Bruxelles, chou-fleur, brocoli, céleri-rave et betterave rouge)

Céréales et Légumineuses : Consommer des féculents complets quotidiennement et des légumineuses plusieurs fois par semaine.










Viandes, poissons et œufs : Se limiter à une consommation de viande de 500 g par semaine (hors volaille) et privilégier les viandes riches en fer (bœuf, lapin, canard, pigeon et caille). Augmenter la consommation de poissons gras (vecteurs importants d'iode) et privilégier les poissons et les fruits de mer riches en fer (clam, praire, palourde, poulpe, moule, anchois, calamar et bulot). Consommer les œufs cuits.

Matières grasses : Consommer des huiles végétales riches en ALA (colza, noix), quotidiennement.

Boissons : Consommer des « boissons sucrées » à raison d'un verre par jour au maximum, y compris les jus de fruits.



Tableau 5 : Repères de consommation nutritionnelle pour les femmes enceintes (INPES) (25)

<p><b>Fruits et/ou légumes</b></p> 	<p><b>Au moins 5 par jour</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• À chaque repas et en cas de fringale.</li> <li>• Crus, cuits, nature ou préparés.</li> <li>• Frais, surgelés ou en conserve.</li> </ul> <p>Pendant la grossesse, veiller à ce qu'ils soient bien lavés et à éliminer toute trace de terre.</p>
<p><b>Pain et autres aliments céréaliers, pommes de terre et légumes secs</b></p> 	<p><b>À chaque repas et selon l'appétit</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Favoriser les aliments céréaliers complets ou le pain bis, y compris en cas de fringale.</li> <li>• Privilégier la variété des féculents : riz, pâtes, semoule, blé, maïs, pommes de terre, lentilles, haricots secs, pois chiche, etc.</li> </ul> <p>Pendant la grossesse et l'allaitement, limiter les aliments à base de soja : pas plus de un par jour.</p>
<p><b>Lait et produits laitiers</b></p> 	<p><b>3 par jour</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jouer sur la variété.</li> <li>• Privilégier les produits nature et les produits les plus riches en calcium, les moins gras et les moins salés : lait, yaourts, fromage blanc, etc.</li> </ul> <p>Pendant la grossesse, ne consommez que les fromages à pâte pressée cuite (type abondance, beaufort, comté, emmental, gruyère, parmesan), dont vous aurez enlevé la croûte, et les fromages fondus à tartiner.</p>
<p><b>Viandes Poissons et produits de la pêche Œufs</b></p> 	<p><b>1 ou 2 fois par jour</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En quantité inférieure à celle de l'accompagnement constitué de légumes et de féculents.</li> <li>• Viande : privilégier la variété des espèces et les morceaux les moins gras (escalopes de veau, poulet, steak haché à 5 % MG).</li> <li>• Poisson : au moins 2 fois par semaine, frais, surgelé ou en conserve.</li> </ul> <p>Pendant la grossesse :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poisson : au moins 2 fois par semaine, dont au moins un poisson gras (saumon, maquereau, sardine...), en veillant à diversifier les espèces de poisson.</li> <li>• Consommer immédiatement les préparations maison à base d'œufs crus.</li> <li>• Supprimer certaines charcuteries dont les rillettes, les pâtés, le foie gras et les produits en gelée, les viandes crues, les viandes fumées ou marinées (sauf si elles sont bien cuites), les coquillages crus et les poissons crus ou fumés.</li> <li>• Veiller à bien cuire viandes et poissons.</li> </ul>
<p><b>Matières grasses ajoutées</b></p> 	<p><b>Limiter la consommation</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Privilégier les matières grasses végétales (huiles d'olive, de colza, etc.) et favoriser leur variété.</li> <li>• Limiter les graisses d'origine animale (beurre, crème...).</li> </ul> <p>Pendant la grossesse et l'allaitement, la consommation de margarine enrichie en phytostérols est déconseillée.</p>
<p><b>Produits sucrés</b></p> 	<p><b>Limiter la consommation</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limiter les boissons sucrées (sirops, sodas, boissons sucrées à base de fruits et nectars).</li> <li>• Limiter les aliments gras et sucrés (pâtisseries, viennoiseries, crèmes dessert, glaces, barres chocolatées, etc.).</li> </ul>
<p><b>Boissons</b></p> 	<p><b>De l'eau à volonté</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Au cours et en dehors des repas, eau du robinet ou eau en bouteille.</li> <li>• Limiter les boissons sucrées (sirops, sodas, boissons sucrées à base de fruits et nectars).</li> <li>• Pas de boisson alcoolisée.</li> </ul>
<p><b>Sel</b></p> 	<p><b>Limiter la consommation</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utiliser du sel iodé.</li> <li>• Réduire l'ajout de sel en cuisinant et dans les eaux de cuisson et ne pas saler avant de goûter.</li> <li>• Limiter la consommation de produits salés : produits apéritifs salés, chips...</li> </ul>
<p><b>Activité physique</b></p> 	<p><b>L'équivalent d'au moins une demi-heure de marche chaque jour</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pendant la grossesse : maintenir les activités physiques habituelles, excepté celles présentant un risque de chutes et de chocs. Proscrire la compétition.</li> <li>• Pendant la grossesse et l'allaitement : ne pas commencer de sport.</li> </ul>

## 5. Micronutriments et conseils à l'officine concernant les suppléments

Les micronutriments n'ont pas de valeur énergétique mais certains sont indispensables. Ce sont des vitamines, des oligoéléments ou des minéraux.

Une alimentation équilibrée au cours de la grossesse permet de couvrir la plupart des besoins en micronutriments dans les pays développés.

Cependant, les besoins en vitamine B9, vitamine D, iode et fer sont augmentés pendant la grossesse. Une carence physiologique, parfois bénigne chez la femme enceinte, peut comporter des risques pour le développement fœtal. En outre certaines populations et modes de vie (adolescence, végétarisme, obésité, alcoolisme), de faibles ressources économiques, des grossesses rapprochées, ou des pathologies digestives ou rénales, sont des facteurs de risque de carence par manque d'apport ou excès de perte (43).

C'est pourquoi il est recommandé, selon le micronutriment concerné, soit une supplémentation générale de toutes les femmes enceintes, soit une supplémentation plus ciblée, soit une absence de supplémentation par absence d'intérêt démontré.

### 5.1 La vitamine B9 ou acide folique

#### 5.1.1 *Propriétés, sources et besoins*

La vitamine B9 est une vitamine hydrosoluble impliquée dans la synthèse des acides nucléiques (ADN, ARN) et dans la synthèse de neuromédiateurs cérébraux et nerveux. La vitamine B9 participe notamment à la synthèse des hématies. Au cours de la grossesse, l'acide folique intervient dans tous les processus de multiplication cellulaire : croissance de l'embryon, augmentation du volume sanguin, synthèse de neuromédiateurs cérébraux (22).

On retrouve les folates dans les foies d'animaux (foie de volaille, foie gras...), les légumes verts (épinards, laitue, chou, haricots verts...) et légumineuses, certains fromages à pâte molle ou fermentés et dans la levure de bière (Tableau 6) (22,29). Certains pays non européens comme les Etats-Unis d'Amérique ont opté pour l'enrichissement des farines et des céréales en acide folique à raison de 140 µg d'acide folique pour 100 g (44).

Les besoins en acide folique pendant la grossesse sont augmentés en raison d'un transfert d'acide folique au fœtus, une augmentation de l'élimination urinaire et de faibles réserves chez la mère. Les besoins sont estimés à au moins 400 µg/jour de vitamine B9 pendant la grossesse. Compte tenu de la non prévision de certaines grossesses et des besoins précoces en vitamine B9, les femmes en âge de procréer devraient avoir le même apport.

Il a été retrouvé qu'au moins un tiers des femmes en âge de procréer sont carencées en vitamine B9 (22,27,29) et selon l'étude INCA 3, 75 % d'entre elles ont des apports insuffisants avec une moyenne de 270 µg/jour (30).

Tableau 6 : Aliments contenant des folates et intérêt dans l'alimentation (45)

TENEUR en µg/100g		ALIMENT en µg/100g	INTERET
Très forte*	>1000	levure	<b>REDUIT</b> Car nous en consommons très peu.
forte	100-200	épinards, cresson, chicorée, pissenlit, mâche, melon	<b>RELATIF</b> Car nous en consommons peu ou en toute petites proportions.
	100-150	graines (noix, châtaigne, pois chiche,... ) fromages affinés (brie, bleus, chèvre...).	
moyenne	50-100	autres légumes à feuille (laitue, endive, choux, poireau, artichaut), haricots verts, petits pois, radis, asperges, betteraves, courgettes, avocat, lentilles,	<b>TRES IMPORTANT</b> Car nous consommons régulièrement l'un ou l'autre de ces aliments et dans des proportions assez élevées.
	20-50	carottes, tomates, oignon, potiron, maïs, poivron, agrumes, banane, kiwi, fruits rouges, dattes, figues, œufs, autres fromages, frites, pains.	
faible	5-20	concombre, céleri, aubergine, champignons, olives, pommes de terre, riz, pâtes, laitages frais, viandes, poissons,	<b>IMPORTANT</b> Car nous consommons régulièrement ces aliments même si leur apport en folates est plus réduit.
	5-10	pommes, poires, prunes, pêches, abricot.	

### 5.1.2 Carence et conséquences

Une carence en acide folique peut être responsable d'une anémie mégaloblastique chez la femme enceinte. Chez le fœtus, la carence maternelle augmente le risque de prématurité, d'apparition de fentes labiopalatines, et d'anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) (27). Des facteurs génétiques et environnementaux peuvent augmenter le risque d'AFTN.

Selon *Molloy et al*, le risque de survenue d'une AFTN diminue avec l'augmentation du taux de folates érythrocytaires et serait corrélé au statut en folates de la mère avant la grossesse (46,47).

Les AFTN sont des malformations sévères. Le développement et la fermeture du tube neural a lieu environ entre la 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> SA. Sa fermeture incomplète peut entraîner une anencéphalie<sup>1</sup> (non viable), un spina bifida<sup>2</sup> (Figure 9) ou un encéphalocèle<sup>3</sup>. Les deux dernières formes sont responsables de mortalité infantile ou d'une importante altération de la qualité de vie de l'enfant (incontinence, difficultés d'apprentissage, dépendance).

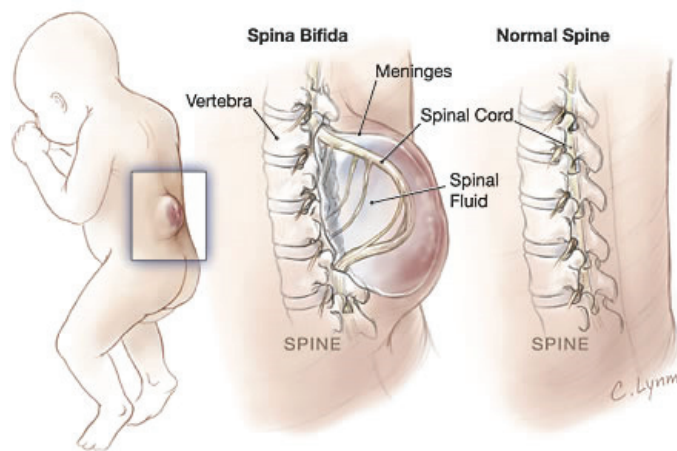


Figure 9 : Spina bifida (48)

En France 800 à 1000 grossesses par an sont concernées par une anomalie de fermeture du tube neural, soit environ 1 grossesse sur 1000.

En 2010, 53 % des femmes qui ont eu un enfant n'ont pas reçu d'acide folique avant et pendant leur grossesse d'après les résultats de l'enquête nationale périnatale de 2010 relayée par l'INPES (49). D'après cette enquête, seulement 15% des femmes ont été supplémentées avant leur grossesse en 2010, soit environ un tiers de celles qui ont été supplémentées. En 2016, la supplémentation en acide folique selon les recommandations est meilleure et concerne 24% des femmes, mais cela reste insuffisant (50).

---

<sup>1</sup> Anencéphalie : Absence partielle ou totale des méninges, d'une partie du cerveau, du crâne et du cuir chevelu.

<sup>2</sup> Spina bifida : Fermeture incomplète des vertèbres au niveau de la région lombosacrée et atteinte plus ou moins importante de la moelle épinière, formant parfois une poche cutanée.

<sup>3</sup> Encéphalocèle : Fermeture incomplète de la boîte crânienne apparaissant sous la forme d'hernie contenant une partie de tissu nerveux au niveau occipital, frontal ou parfois pariétal.

### 5.1.3 Effet de la supplémentation, recommandations et conseils à l'officine

La prise d'acide folique, seul ou en association avec d'autres vitamines, a un effet protecteur sur les anomalies de fermeture du tube neural, à des doses allant de 0,36 mg à 4 mg/jour selon de Regil et al (51). Pris selon les recommandations, l'acide folique peut diminuer jusqu'à 70 % le risque de survenue d'anomalies de fermeture du tube neural (44,46,51). Ce type de malformations peut cependant rarement subvenir même en cas de supplémentation en acide folique, mais les AFTN sont alors associées à d'autres syndromes malformatifs (22).

Les recommandations actuelles sont de supplémenter en acide folique toutes les femmes désirant concevoir au moins **4 semaines avant** la conception et **8 semaines après** (52,53). Pour la femme sans antécédents particulier, une supplémentation de 0,4 mg/jour est conseillée, mais pour celles ayant des antécédents de grossesse avec anomalies de fermeture du tube neural, la dose recommandée est de 5 mg/jour (54).

**A l'officine**, on peut d'abord suggérer aux femmes désirant concevoir ou aux femmes enceintes d'avoir une **alimentation riche en légumes verts et en légumineuses**. Consommer 100 g de salade, de légumes verts ou lentilles et 100 g de fruits rouges par jour permet déjà d'apporter 150 µg de vitamine B9 (45).

On doit également s'assurer qu'elles ont eu une **prescription d'acide folique dès l'arrêt de leur contraception** ou qu'elles prennent un complément alimentaire multivitaminé contenant les apports recommandés en vitamine B9. Cela peut être compliqué puisque les femmes en âge de procréer sont vues lors de la délivrance de leur contraception en pharmacie, mais pas forcément lorsqu'elles l'arrêtent.

En France, plusieurs spécialités sont disponibles dans ces indications : par exemple, Acide folique CCD<sup>®</sup>, Fertifol<sup>®</sup>, Spéciafoldine 0,4 mg <sup>®</sup>, Spinafol<sup>®</sup>... contenant 0,4 mg d'acide folique par comprimé, et Acide folique arrow<sup>®</sup>, Spéciafoldine 5 mg<sup>®</sup>... contenant 5 mg d'acide folique par comprimé. Toutes ces spécialités sont des médicaments remboursables par la sécurité sociale avec un taux de remboursement à 65%.

En alternative à l'enrichissement des aliments en acide folique, des chercheurs américains et canadiens (Shere et al) ont mesuré et estimé les effets de la prise d'une contraception oestroprogestative orale associée à de la métafolin (métabolite mieux assimilé de l'acide folique) chez certaines femmes en âge de procréer. La réduction potentielle du risque de survenue d'AFTN estimée pourrait atteindre 30%. La contraception orale fortifiée en

métafolin permet en tout cas d'augmenter le taux de folates érythrocytaires avant une grossesse planifiée ou non (55).

## 5.2 La vitamine D

### 5.2.1 *Propriétés, sources et besoins*

La vitamine D est une vitamine liposoluble dérivée du cholestérol. Elle existe sous deux formes : ergocalciférol (vit D2) ou cholécalciférol (vit D3). Au cours de la grossesse, la vitamine D intervient dans la minéralisation osseuse du squelette fœtal en augmentant l'absorption intestinale du calcium (25,29).

Plus de 70% de l'apport en vitamine D est endogène : elle est synthétisée au niveau cutané grâce aux UVB, puis transformée au niveau hépatique (en calcidiol, forme de stockage) puis rénal (en calcitriol, forme active). Au niveau alimentaire, la vitamine D est particulièrement présente dans les poissons gras, les œufs, le lait et l'huile de foie de morue (22,34).

Les besoins en vitamine D chez la femme enceinte augmentent pendant la grossesse. Ils sont d'abord de 10 µg/jour soit 400 UI/jour, comme dans la population générale, puis augmentent à 25 µg/jour au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse du fait d'un passage transplacentaire actif au fœtus (27).

### 5.2.2 *Carence et conséquences*

L'insuffisance (entre 20 et 30 ng/mL de vitamine D circulante (25(OH) D3+ D2)) et la carence en vitamine D (inférieure à 20 ng/mL) sont très fréquentes en fin de grossesse, surtout lorsque l'accouchement est prévu en fin d'hiver ou au printemps (56).

Une carence en vitamine D au cours de la grossesse est associée à une augmentation des cas d'hypocalcémie néonatale et aggrave le risque de faible poids de naissance du nouveau-né (25). Chez la mère, la carence en vitamine D peut être aussi associée à une augmentation du risque de prééclampsie et de diabète gestationnel (24,57). Elle serait aussi associée, mais seulement en cas de carence sévère (vitamine D circulante < 10 ng/mL), à une augmentation du risque de déminéralisation osseuse de la femme enceinte en fin de grossesse (27).

### 5.2.3 Effets de la supplémentation, recommandations et conseils à l'officine

La supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse permet de diminuer la fréquence des hypocalcémies néonatales et le risque de faible poids de naissance de 60% selon *Hashemipour et al* (27,58). Les résultats d'études évaluant l'intérêt clinique de la supplémentation en vitamine D chez la femme enceinte sont très hétérogènes, mais une méta-analyse de la revue Cochrane de 2019 par *Palacios et al*, basée sur 28 essais cliniques conclue que la supplémentation en vitamine D lors de la grossesse peut être associée à une possible diminution du risque de prééclampsie et de diabète gestationnel chez la femme enceinte avec un niveau de preuve modéré (41,59).

Les sociétés savantes divergent sur l'intérêt d'une supplémentation systématique ou ciblée en vitamine D pendant la grossesse. En France, les recommandations pour la pratique clinique de 1997 du Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français (CNGOF) préconisaient la supplémentation systématique de toutes les femmes enceintes (60), mais la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2005 recommande une supplémentation ciblée des femmes enceintes à risque de carence en vitamine D : celles accouchant entre mars et juin, ne s'exposant pas au soleil (vêtements couvrants), ou en cas de grossesses multiples ou rapprochées (25,52).

La dose recommandée est préférentiellement de 80 à 100 000 UI de vitamine D3 en une dose unique au 6<sup>ème</sup> ou 7<sup>ème</sup> mois de grossesse. Il est aussi possible de conseiller 400 UI/jour (équivalent à 10 µg/jour) pendant toute la grossesse, ou encore 1 000 UI/jour au 3<sup>ème</sup> trimestre.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ne recommande plus la supplémentation en vitamine D des femmes enceintes depuis février 2018 mais elle se base sur une méta-analyse de la revue Cochrane de 2016 qui a depuis actualisé ses conclusions (57).

**A l'officine**, on peut recommander à la femme enceinte de **consommer des poissons gras** (saumon, maquereau, sardines...) **au moins 2 fois par semaine** et s'assurer de la prise de vitamine D en cas de nécessité.

En pharmacie, les spécialités disponibles dans cette indication contiennent du cholécalciférol (Adrigyl 100 000 UI<sup>®</sup>, Cholécalciférol 100 000 UI, Uvedose<sup>®</sup>, Zymad 80 000 UI<sup>®</sup> en ampoule ou Zymad 10 000 UI<sup>®</sup> en gouttes). Certains compléments alimentaires contiennent exclusivement de la vitamine D : par exemple Ergy D<sup>®</sup> (du laboratoire NUTERGIA) ou D3

Biane® (du laboratoire PILEJE) à raison de 2 gouttes par jour, apportant 10µg de vitamine D soit 400 UI.

### 5.3 L'iode

#### 5.3.1 *Propriétés, sources et besoins*

L'iode est un oligoélément impliqué dans la croissance et le développement, et il est surtout indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes (61). L'équilibre thyroïdien est important pendant la grossesse, l'iode est donc indirectement impliqué dans le développement cérébral et l'acquisition des capacités d'apprentissage du nouveau-né (27). La quasi-totalité de l'iode de l'organisme se situe dans la thyroïde, soit dans les hormones thyroïdiennes, soit sous forme d'iodure (22). Pendant la grossesse, seuls l'iode et la thyroxine libre (T4L) traversent le placenta.

Les sources d'iode sont exogènes et l'apport en iode dépend de l'alimentation. Ce sont les poissons de mer et les crustacés qui sont les plus riches en iode (apport de 200 à 500 µg d'iode pour 100 g, en fonction de l'espèce de poisson), mais on en retrouve aussi dans les produits laitiers et les œufs (environ 50 µg pour 100 g) et le sel iodé (36,43).

Au cours de la grossesse, on retrouve une augmentation de la production d'hormones thyroïdiennes en réponse à l'hyperstimulation de la thyroïde par l'hCG et à l'augmentation de leur protéine de transport. L'élimination rénale d'iode augmente et il y a passage d'iode au fœtus à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre (62). Le fœtus est entièrement dépendant des hormones thyroïdiennes maternelles pendant les 4 premiers mois de grossesse. Pour toutes ces raisons les besoins en iode pendant la grossesse sont augmentés d'environ 50 µg/jour et estimés entre 200 et 250 µg/jour (30).

#### 5.3.2 *Carence et conséquences*

La carence iodée est estimée à partir de la quantité d'iode urinaire excrétée (iodurie). Il semble que la majorité des femmes enceintes françaises présentent une carence iodée légère à modérée (iodurie entre 20 et 100 µg/L) (61–63).

Une carence iodée peut être responsable chez la femme enceinte d'une hypothyroxinémie (baisse de l'hormone T4 avec TSH normale) ou d'une hypothyroïdie subclinique (T4 normale et TSH augmentée) et parfois d'une augmentation du volume thyroïdien (22,64).



Ces déséquilibres thyroïdiens maternels, secondaires à une carence iodée légère à modérée pendant la 1<sup>ère</sup> partie de la grossesse, peuvent entraîner chez le fœtus et l'enfant des troubles du développement neurocognitif notamment des déficits au niveau de la vision et de l'audition. Il a été observé par *Caron et al* des retards de développement psycho-intellectuel à 2 et 3 ans (verbal et cognitif), un Quotient Intellectuel (QI) verbal pouvant être diminué jusqu'à 7 points et une réduction des compétences scolaires entre 7 et 9 ans, ainsi que des troubles du déficit de l'attention et d'hyperactivité (64,65). La carence iodée sévère pendant la grossesse, exceptionnelle aujourd'hui, est associée à un retard psychomoteur de l'enfant, des troubles de la marche, du langage, une surdité, un strabisme et un retard mental important (63).

### 5.3.3 Effets de la supplémentation, recommandations et conseils à l'officine

La supplémentation en iode des femmes enceintes habitant dans des zones de carence iodée sévère diminue la prévalence du crétinisme et améliore le développement intellectuel de l'enfant (augmentation d'environ 8 à 9 points de QI) (27,66). De plus, un excès modéré d'iode n'est pas nocif tant que l'apport ne dépasse pas 500 µg/jour, qui correspond à la limite maximale de sécurité (62,67).

Une méta-analyse publiée en 2013 et incluant deux essais randomisés, huit essais non randomisés et dix études de cohorte a montré un meilleur développement intellectuel chez les enfants des mères ayant eu une administration d'iode pendant la grossesse par rapport au groupes placebo ou sans administration (*Bougmal et al*, repris par l'ANSES) (66).

L'OMS recommande un apport d'iode systématique pendant la grossesse d'au moins 250 µg/j. L'apport iodé recommandé peut être atteint par l'alimentation et par la supplémentation qui pourrait être facilitée par l'ajout de 150 µg/j d'iode à toutes les préparations de polyvitamines et minéraux destinés à la femme enceinte (62,64).

En France, la HAS, l'INPES et le CNGOF conditionnent la supplémentation en iode aux femmes enceintes habitant en zone de carence iodée (la région Rhone-Alpes notamment avec une iodurie moyenne de 81 µg/L chez les femmes enceintes en 2012 (68)), suivant un régime restrictif (végétalisme), ayant des nausées et vomissements perturbant la prise alimentaire, ou en cas de tabagisme associé (le tabac inhibe la capture des iodures) (25). La supplémentation systématique paraît pourtant nécessaire à plusieurs auteurs étant donné la carence iodée modérée présente chez la plupart des femmes enceintes françaises (24,41,63).

**A l'officine**, on peut conseiller à la femme une alimentation riche en iode avec des **poissons gras tous les deux jours, des produits laitiers 3 fois par jour**. La consommation de sel ne peut pas être encouragée, mais on peut proposer de remplacer le sel de table habituel par du sel iodé si ce n'est pas déjà fait.

En outre, il est possible d'interroger la femme enceinte sur ses apports iodés, et en l'absence de troubles thyroïdiens, de lui proposer de discuter avec son médecin ou sa sage-femme d'une supplémentation en iode. Il existe quelques compléments alimentaires à base d'iode dont le dosage ne dépasse pas 150 µg/jour. Cette supplémentation pourrait être intéressante compte tenu de la carence modérée et avérée des femmes enceintes en France (dont les apports alimentaires apportent environ 100 µg/jour d'iode) et de l'absence d'effets secondaires biologiques ou cliniques avec des apports iodés inférieurs à 500 µg/jour.

Il existe quelques compléments alimentaires ne contenant que de l'iode :

- I-Biane® (laboratoire PILEJE) : une gélule contient 150 µg d'iode
- Oligomax Iode® (laboratoire NUTERGIA) : 5 mL de solution contient 150 µg d'iode

## 5.4 Le fer

### 5.4.1 *Propriétés, sources et besoins*

Le fer est un oligoélément impliqué dans le métabolisme des globules rouges où il est présent sous forme d'hémoglobine, dans le transport d'oxygène par sa liaison à une molécule d'O<sub>2</sub>, et dans le fonctionnement musculaire où il est présent sous forme de myoglobine (22). Le fer peut aussi être stocké sous forme de ferritine (forme de réserve en fer).

Les principales sources alimentaires de fer sont soit animales avec le foie, le boudin, la viande rouge, soit végétales avec le germe de blé et les légumineuses (lentilles, pois chiches...). L'absorption du fer héminique (animal) est deux à trois fois plus importante que celle du fer non héminique (végétal) (29). L'absorption du fer est augmentée par la vitamine C (jus d'orange, fruits...), mais diminuée par les phytates (blé, avoine...) et les tannins (thé).

Les besoins en fer augmentent progressivement pendant la grossesse du fait de l'augmentation de la masse sanguine, de la croissance fœtale et du développement du placenta (25). Les besoins varient de 15 mg/jour en début de grossesse à 30 mg/jour en fin de grossesse.

### 5.4.2 Carence et conséquences

En moyenne, les apports alimentaires n'apportent que 10 à 15 mg de fer par jour, ce qui semble insuffisant par rapport aux besoins du 3<sup>ème</sup> trimestre. Cependant l'absorption digestive du fer est augmentée chez la femme enceinte en adaptation à l'augmentation des besoins (60). Il existe également une importante mobilisation des réserves en fer au 3<sup>ème</sup> trimestre (69).

Une grossesse antérieure datant de moins de 6 mois, des ménorragies ou métrorragies récurrentes, ou des apports alimentaires en fer insuffisants peuvent cependant être à l'origine d'une carence martiale, voire d'une anémie en début de grossesse.

La carence en fer ou carence martiale correspond à une diminution des réserves en fer. La carence martiale peut être mise en évidence par la mesure de la ferritinémie. Cependant la valeur seuil inférieure de la ferritinémie signant une carence martiale n'est pas consensuelle. On retiendra une ferritinémie < 12 µg/L pour la carence martiale chez la femme enceinte, utilisée par le CNGOF et la Société Française d'hématologie (60).

L'anémie chez la femme enceinte se traduit biologiquement par une hémoglobine inférieure à 11 g/dL au 1<sup>er</sup> et au 3<sup>ème</sup> trimestre et inférieure à 10,5 g/dL au 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. Environ 95% des anémies de la grossesse sont liées à une carence en fer (69). L'anémie ferriprive concerne 10 à 15% des femmes enceintes dans les pays développés au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse (21,69).

Chez la femme enceinte l'anémie ferriprive peut être à l'origine d'une asthénie, d'une réduction des capacités physiques à l'effort, d'une diminution de l'attention et de la résistance aux infections, et une moins bonne tolérance aux pertes sanguines lors de l'accouchement (8,27). L'anémie ferriprive au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse augmenterait également le risque d'accouchement prématuré et de petit poids de naissance respectivement par 2,5 et par 3 (24,60).

De manière générale, les complications maternelles et fœtales augmentent avec la sévérité de l'anémie (anémie sévère à partir d'une Hb < 8 g/dL), et dépendent du mode de survenue et du moment d'apparition pendant la grossesse. En effet une anémie par carence d'apport nutritionnelle est mieux tolérée qu'une anémie par perte sanguine, et plus l'anémie est précoce pendant la grossesse, plus les symptômes et le risque de complications augmentent (69).

### 5.4.3 Effets de la supplémentation, recommandations et conseils à l'officine

Une supplémentation systématique en fer n'a pas démontré d'intérêt clinique chez la femme enceinte et le fœtus excepté une diminution de la prévalence de l'anémie ferriprive selon une méta-analyse de la revue Cochrane de 2015 portant sur 61 essais randomisés (*Penas-Rosas et al*) (70,71). La supplémentation ciblée des femmes enceintes anémiées ou à risque de carence martiale demeure donc préférable en France (52).

Il existe des effets indésirables associés à une prise trop élevée de fer par rapport aux besoins réels. Les troubles digestifs (constipation, diarrhée, nausées) semblent liés à une dose trop élevée (72). Ils sont diminués par une prise au cours de l'alimentation ou une diminution des doses.

En outre, la supplémentation de femmes enceintes non anémiées pourrait être associée à une survenue plus fréquente de maladies vasculaires pendant la grossesse (HTA gravidique, prééclampsie) et d'hypotrophie néonatale lorsque l'hémoglobine dépasse 13,2 g/dL. Ces effets significatifs ont été retrouvés dans une étude iranienne réalisée en double aveugle contre placebo en 2007 par *Ziaei et al*, chez 700 femmes enceintes non anémiées dont la moitié recevait une supplémentation en fer de 50 mg/jour. L'hypothèse retenue est qu'une augmentation du volume sanguin (hémococoncentration) pourrait élever la viscosité sanguine et entraîner une altération de la perfusion placentaire (25,41,72,73).

L'OMS préconise une supplémentation systématique en fer de 30 à 60 mg/jour pendant toute la grossesse pour la prévention de l'anémie et de la carence en fer (24,53), mais cette recommandation mondiale concerne les femmes vivant dans des régions où la prévalence de l'anémie est supérieure à 40 % ce qui n'est pas le cas en France (74).

La HAS et le CNOGF recommandent une supplémentation ciblée des femmes enceintes anémiées au cours de la grossesse (24). Pour cela, la HAS recommande de réaliser un dosage de l'hémoglobine dès le début de la grossesse en cas de facteurs de risques afin de traiter précocement les femmes enceintes anémiées (52). La société française de Pédiatrie en 1995 recommandait également une supplémentation des femmes enceintes à risques au 1<sup>er</sup> trimestre afin de prévenir l'apparition d'une anémie mais ces recommandations n'ont pas été reprises (75).

Pour les femmes enceintes anémiées, le CNGOF et l'INPES recommandent une dose de 40 à 60 mg de fer par jour jusqu'à correction de l'anémie (25). Cette dose peut paraître faible par

rapport aux doses recommandées pour traiter l'anémie dans la population générale qui sont supérieures à 100 mg/jour de fer (69). Cependant une étude randomisée de 2009 menée par *Zhou et al* retrouve une efficacité semblable avec des doses de 40 ou 80 mg/jour de fer dans le traitement de l'anémie chez des femmes enceintes au 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, probablement due à l'augmentation de l'absorption du fer pendant la grossesse et confirment les recommandations du CNGOF et de l'INPES (76).

La durée de supplémentation ou de traitement doit être supérieure à 2 mois. La correction de l'anémie peut être vérifiée 6 semaines après l'instauration du traitement, ou à l'occasion de l'hémogramme prescrit au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse.

La supplémentation ciblée des femmes enceintes à risque d'anémie ferriprive ou ayant une carence martiale sans anémie n'est pas recommandée en France. Pourtant selon certains auteurs, une supplémentation de 20 à 40 mg/jour de fer initiée en début de grossesse semblerait suffisante dans la prévention de l'anémie ferriprive selon une étude danoise dose-effet randomisée en double aveugle menée en 2005 (77).

Les recommandations concernant la supplémentation en fer chez la femme enceinte semblent peu suivies par les professionnels de santé : deux états des lieux des pratiques professionnelles en CHU réalisés en 2014 et 2017 mettaient en évidence que 45 à 50% des femmes enceintes supplémentées en fer ne présentaient pas d'anémie (78,79). Les raisons peuvent être multiples, mais on peut penser que certains professionnels de santé prescrivent une supplémentation préventive, notamment en cas de facteurs de risque d'anémie ou de carence martiale, en se basant sur les recommandations anglo-saxonnes de 2012 (80). Il est aussi possible que certains praticiens choisissent la supplémentation systématique en fer soit par habitude, recul clinique, et/ou par méconnaissance de la non-innocuité du fer.

En outre, les doses prescrites dans le traitement de l'anémie étaient supérieures à celles recommandées par le CNGOF chez la femme enceinte dans 80% des cas (79) : on peut penser que les prescripteurs adaptent les doses en fonction de la sévérité de l'anémie, craignent une mauvaise tolérance d'une hémorragie du post-partum (perte de 500 mL de sang à l'accouchement), ou se basent sur les posologies recommandées dans la population générale.

**En pharmacie d'officine**, on peut conseiller à la femme enceinte de **consommer chaque jour des légumineuses** (lentilles, haricots blancs, pois cassés) et **une portion de viande bien cuite 2 à 3 fois par semaine** pour couvrir l'augmentation des besoins.

Concernant le traitement de l'anémie, le pharmacien doit informer la femme enceinte des possibles effets indésirables et des modalités de prises des médicaments à base de fer. L'absorption du fer est meilleure à jeun ou avec une prise conjointe de vitamine C (jus d'orange...) et diminuée par le thé, les céréales complètes... En cas d'effets indésirables digestifs tels des nausées ou une constipation, la prise pendant un repas va améliorer la tolérance, mais peut nécessiter un traitement plus long pour corriger l'anémie. La coloration en noire des selles est sans gravité.

Il n'existe pas de différences de tolérance entre les différents sels de fer (81).

Tableau 7 : Différents médicaments pour la prévention et le traitement de l'anémie ferriprive

Nom commercial	Quantité de fer (élément) par comprimé ou cuillère mesure	Sel de fer utilisé
Ascofer <sup>®</sup>	33 mg	Ascorbate ferreux
Fumafer <sup>®</sup>	66 mg	Fumarate ferreux
Fero-grad vit C <sup>®</sup>	105 mg	Sulfate ferreux
Ferrostrane <sup>®</sup>	34 mg	Férédate de sodium
Inofer <sup>®</sup>	32,5 mg	Succinate ferreux
Tardyferon <sup>®</sup>	50 et 80 mg	Sulfate ferreux
Timoferol <sup>®</sup>	50 mg	Sulfate ferreux

## 5.5 Le calcium

### 5.5.1 *Propriétés, sources et besoins*

Le calcium est un minéral très présent dans l'organisme, notamment au niveau osseux où il participe à la formation et à la solidité de l'os (22). Il intervient également dans la contraction musculaire et la coagulation sanguine (82).

La principale source de calcium se trouve dans les produits laitiers (fromage, yaourts, lait) et dans certaines eaux minérales. L'absorption digestive du calcium est modifiée en fonction des besoins, et la majorité du calcium est stockée dans le tissu osseux.

Le métabolisme du calcium est modifié au cours de la grossesse à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre : l'absorption digestive est augmentée de 30 à 50% (24). Le calcium diffuse par le placenta afin

d'assurer la croissance osseuse du fœtus. La mobilisation des réserves osseuses (résorption) pendant la grossesse est faible (24,25) en cas d'apports alimentaires calciques suffisants.

Les apports recommandés en calcium chez la femme enceinte sont de 1000 à 1200 mg/jour (60,83) et la consommation de calcium varie de 700 à 1100 mg/jour (22,27). Les besoins en calcium sont couverts par la consommation de 3 à 4 produits laitiers par jour, ou s'ils sont plus faibles, par la consommation d'une eau riche en calcium (Hépar, Contrex).

### 5.5.2 Carences et conséquences

La carence en calcium est rare chez la femme enceinte française compte tenu de l'augmentation de l'absorption calcique digestive et de la consommation généralisée de plusieurs produits laitiers par jour. Elle peut néanmoins survenir lors d'une dénutrition, de pathologies rénales ou nécessitant une prise de corticoïdes pendant toute la grossesse (43).

Des apports faibles en calcium entraînent une hypocalcémie maternelle qui peut être corrigée par une augmentation de l'absorption digestive de calcium (22) et une supplémentation en vitamine D (43), ou si elle est plus sévère, par une mobilisation du calcium des os et donc une perte osseuse (24,29). En outre une carence en calcium pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle gravidique et de pré-éclampsie (25,29,41).

### 5.5.3 Intérêt de la supplémentation et recommandations

Lors d'une supplémentation en calcium (plus de 1 g/jour) chez des femmes à risque d'hypertension gravidique ou carencées en calcium, à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse, plusieurs études ont observées une diminution du risque de prééclampsie et de la survenue d'une hypertension artérielle pendant la grossesse (*Hofmeyr et al*) (24,84). Une étude en double aveugle de l'OMS ne retrouve pas de baisse de la fréquence de prééclampsie mais une diminution de sa sévérité (85). Ce bénéfice n'a pas été retrouvé chez des femmes enceintes ayant des apports en calcium proches des recommandations ou à faible risque de prééclampsie (24,41).

Un excès d'apport en calcium (supérieur à 2 g/jour) ou une supplémentation chez des femmes non carencées pourraient augmenter le risque de lithiase rénale et diminuer l'absorption du fer lors d'une prise concomitante (22).

L'OMS recommande un apport de 1,5 g à 2 g de calcium par jour pour les femmes enceintes présentant un faible apport en calcium alimentaire (86). Pour la HAS, la supplémentation en calcium présente un intérêt uniquement chez les populations carencées afin de prévenir une prééclampsie (52). Il n'y a donc pas lieu de supplémenter une femme enceinte ayant des apports alimentaires en produits laitiers réguliers apportant au moins 1 g/jour de calcium (82).

**A l'officine**, on peut rappeler à la femme enceinte de **consommer 3 produits laitiers ou dérivés par jour**, ou une **eau riche en calcium**. Les médicaments contenant du calcium ou compléments alimentaires contenant du calcium n'ont pas d'intérêt au cours d'une grossesse normale, à l'exception des femmes enceintes ne consommant aucun produit laitier ou dérivés, dénutries, adolescentes, ou ayant un antécédent de pré-éclampsie (8). Dans ce cas la dose ne doit pas excéder les apports journaliers recommandés, soit 1200 mg/jour.

Les spécialités médicamenteuses contenant du calcium indiquées dans les carences calciques au cours de la grossesse sont, par exemple, Calciprat<sup>®</sup>, Caltrate<sup>®</sup>, Orocal<sup>®</sup> (carbonate de calcium)...

## 5.6 Le magnésium

Le magnésium est un minéral impliqué dans l'activité de plusieurs centaines d'enzymes, l'excitabilité neuromusculaire et la perméabilité cellulaire, ainsi que dans la synthèse d'acides nucléiques (24,27).

Les aliments riches en magnésium sont le chocolat, les fruits et les légumes secs, les céréales et certaines eaux minérales (34). La quantité de magnésium absorbée par rapport à la quantité ingérée est d'environ 50%.

Les apports en magnésium conseillés sont d'environ 400 mg/jour pendant la grossesse (29). On observe une légère hypomagnésémie en fin de grossesse associée à une augmentation des besoins et de l'excrétion urinaire mais elle se corrige après l'accouchement. Les apports observés en France sont de 250 à 300 mg/jour et sont suffisants pour les besoins foetaux (27).



Une hypomagnésémie (< 1,8 mg/dL) peut être associée à des symptômes neuromusculaires : asthénie, céphalées, crampes, tremblements et lorsqu'elle est plus sévère, contractures musculaires et tétanie (87). Une hypomagnésémie a été retrouvée plus fréquemment chez des femmes enceintes présentant une prééclampsie ou chez celles dont le fœtus présentait un retard de croissance intra-utérin, mais aucun lien de causalité n'est démontré (24,27). La carence véritable en magnésium est rare en France, et concernerait moins de 2 000 patients ayant des pathologies digestives et rénales (88).

Chez les femmes enceintes atteintes de prééclampsie, l'administration de sulfate de magnésium par voie intraveineuse peut permettre de diminuer la sévérité de l'éclampsie (89). Mais la supplémentation systématique en magnésium pendant la grossesse, par voie orale, n'a pas d'effet sur la prévention de l'HTA gravidique ou de la prééclampsie selon une méta-analyse de la revue Cochrane réalisée en 2014 par *Makrides et al* (90). La supplémentation en magnésium pour l'amélioration des crampes pendant la grossesse a donné de meilleurs résultats selon une méta-analyse réalisée en 2002 (91).

Selon la HAS, le CNGOF et la revue Cochrane, il n'existe pas de données suffisantes et de bonne qualité pour conclure à un effet bénéfique d'une supplémentation systématique en magnésium pendant la grossesse (90). Le CNGOF reconnaît un intérêt à la supplémentation en magnésium à la dose de 5 mmol/j (environ 120 mg/jour) pendant 3 mois dans la diminution des crampes musculaires survenant pendant la grossesse (60).

Les spécialités contiennent du magnésium sous la forme de différents sels : Mag 2<sup>®</sup> du laboratoire COOPER (carbonate, 100 mg par comprimé), Magnevie B6<sup>®</sup> du laboratoire SANOFI (citrate, 100 mg par comprimé), Magnésium vitamine B6<sup>®</sup> du laboratoire ARKOPHARMA (oxyde, 150 mg par comprimé)... Elles ont le statut de médicament (non remboursable) ou de complément alimentaire.

## 5.7 Le zinc

Le zinc est un oligo-élément impliqué dans la multiplication et la différenciation cellulaire, la synthèse et l'activité de métallo-enzymes, la synthèse de prostaglandines. Il a également un effet anti-oxydant en stabilisant les membranes cellulaires lipidiques et en diminuant la production de radicaux libres (67,92).

Le zinc est particulièrement présent dans les huitres. On le retrouve également dans les viandes (bœuf, agneau, veau), les produits laitiers et les céréales complètes (le germe de blé est riche en zinc) (29,67). L'absorption du zinc alimentaire dépend de la source de zinc (animale, végétale) et des autres aliments consommés : les acides (vitamine C) augmentent son absorption, le calcium et les phytates la diminuent, et le fer et le cuivre entrent en compétition avec son absorption intestinale (27,92).

Il existe une diminution du zinc au cours de la grossesse associée au transfert du zinc au fœtus. Les besoins en zinc sont évalués à environ 15 mg/jour chez la femme enceinte (27,92). Les apports sont estimés à environ 10 mg/jour (24).

Expérimentalement, chez la rate gestante, une carence sévère en zinc au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse semble augmenter le risque de malformations, mais les résultats d'une carence modérée en zinc chez la femme enceinte sont peu concluants et hétérogènes (43,92,93).

Une supplémentation systématique en zinc au cours de la grossesse n'a pas démontré de bénéfices maternels ou fœtaux excepté une possible diminution du taux d'accouchement prématuré selon une méta analyse de la revue Cochrane de 2015 (94). Ce dernier effet reste à préciser étant donné que les effets ont été observés dans des zones de carences alimentaires sévères et de mortalité infantile élevée.

Il ne semble pas y avoir d'effets délétères de la supplémentation ou d'apports en zinc à des doses inférieures à 45 mg/jour sur le résultat de la grossesse (92,94).

L'OMS, la HAS et le CNGOF ne retrouvent pas d'éléments probants justifiant une supplémentation en zinc.

## 6. Place des compléments alimentaires multivitaminés

Le complément alimentaire est défini et réglementé par le décret du 20 mars 2006 comme « *une denrée alimentaire dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constitue une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seul ou combiné...* » (95).

Les compléments alimentaires (CA) peuvent être à base de plantes, de vitamines, de minéraux... Ils ne disposent pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), mais sont

déclarés et peuvent être potentiellement contrôlés après leur commercialisation par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF). Les vitamines et minéraux pouvant être utilisés dans les compléments alimentaires sont fixés par une liste positive dans l'arrêté du 9 mai 2006. Les allégations pouvant être utilisées sont définies dans le règlement de la commission européenne n°1924/2006. Aucune allégation ne concerne spécifiquement la grossesse.

Dans l'avis publié en 2016 par l'ANSES, il est recommandé aux femmes enceintes de ne pas multiplier les sources de vitamines et de minéraux et de ne pas consommer de compléments alimentaires pendant la grossesse sans l'avis d'un professionnel de santé (66). En pratique, à l'officine, la demande spontanée de compléments alimentaires multivitaminés destinés à la femme enceinte n'est pas rare, et environ 5% des femmes enceintes déclaraient consommer ces compléments alimentaires en automédication selon 2 enquêtes et états des lieux réalisés en 2015 et 2017 (96,97).

Une analyse de la base de données EFFEMERIS réalisée en 2011 fait ressortir une diminution des délivrances d'acide folique remboursé entre 2004 et 2008 (98). Cette base de données rassemble des informations sur les médicaments remboursés prescrits et délivrés aux femmes enceintes relevant du régime général de l'assurance maladie pendant toute la durée de leur grossesse. Au vu de la baisse des délivrances d'acide folique depuis plusieurs années allant à l'encontre des recommandations nationales de supplémentation systématique en vitamine B9, les auteurs suspectent une augmentation de la consommation de compléments alimentaires multivitaminés non remboursables destinés à la femme enceinte et contenant, entre autres, de l'acide folique. Selon un état des lieux de la consommation des CA chez 250 femmes enceintes, en 2017, environ 50% des femmes enceintes avaient utilisé un complément alimentaire multivitaminé.

Selon une étude de cohorte de 2013 portant sur environ 900 femmes enceintes (Nutrinet-santé), les compléments alimentaires multivitaminés consommés pendant la grossesse sont prescrits ou recommandés par un professionnel de santé dans 86 % des cas. L'achat et le conseil d'un complément alimentaire impliquait le pharmacien dans 19% des cas (99). Pourtant il n'existe pas de recommandations concernant l'utilisation de compléments alimentaires multivitaminés pendant la grossesse, et ils ne sont pas toujours adaptés à la situation nutritionnelle de la femme enceinte, ni à la période de grossesse.

Les comparaisons entre plusieurs complexes de supplémentation multivitaminés et leur effet pendant la grossesse sont difficiles à réaliser et à évaluer, compte tenu des variations de composition et de dosage en vitamines ou en oligoéléments selon les produits (52).

En France, l'ANSES recense environ une quarantaine de compléments alimentaires multivitaminés destinés à la femme enceinte (66). Les compositions de ces compléments alimentaires ne sont pas homogènes mais les limites maximales de sécurité pour chaque composant sont respectées.

Pour exemple, voici quelques compléments alimentaires destinés à la femme enceinte dont la composition est comparée dans le tableau 8 ci-contre. Ces compléments alimentaires étaient les plus fréquemment délivrés dans la pharmacie où je travaillais. Ils faisaient aussi parti des CA les plus consommés dans une enquête en 2017 (97). Les limites supérieures de sécurité d'apport en micronutriments incluent l'apport alimentaire et la supplémentation, et correspondent à une situation en dehors de toute pathologie ou de traitement thérapeutique (anémie, antécédent de *spina bifida*...). On peut voir que les compositions varient pour chaque marque, sauf pour l'iode.

La plupart de ces compléments alimentaires associent en plus des oméga 3, toutes les vitamines du groupe B, de la vitamine C et E, et d'autres oligo-éléments : sélénium, manganèse... dont la supplémentation n'a pas démontré d'intérêt pendant la grossesse dans la population française, en dehors de situations particulières (régime végétarien ou végétalien...) (Tableau 8).

Tableau 8 : Exemples, compositions partielles de compléments alimentaires multivitaminés destinés à la femme enceinte et limites supérieures de sécurité d'apport en micronutriments

	Femibion Grossesse®	Gynefam plus®	Oligobs grossesse®	Gestarelle G®	Limites de sécurité /jour
Vitamine B9	800 µg	400 µg	400 µg	400 µg	1 mg
Vitamine D3	10 µg	10 µg	5 µg	10 µg	25µ g
Iode	150 µg	150 µg	150 µg	150 µg	500 µg
Fer	28 mg	14 mg	14 mg	14 mg	28 mg
Calcium	0	0	0	0	2 g
Magnésium	70 mg	60 mg	60 mg	56 mg	700 mg
Zinc	15 mg	3,75 mg	15 mg	0 mg	15 mg

## 7. Fiche conseil

### **SUPPLEMENTATIONS MICRONUTRITIONNELLES** de la femme enceinte

#### **SYSTEMATIQUEMENT et AVANT la grossesse**

##### **Acide Folique**

**0,4 mg/jour** pour la majorité des femmes enceintes

5 mg/jour pour les femmes ayant des antécédents de grossesse avec anomalies de fermeture du tube neural

-> à débiter au moins 1 mois AVANT la conception et 2 mois plus tard

Aliments riches en vitamine B9 : légumes verts à feuilles, graines, levure...

#### **SUPPLEMENTATION CIBLEE : SELON LA SITUATION**

**Vitamine D : 80 à 100 000 UI de vit D3 en dose unique au 6ème mois**

Pour les femmes accouchant entre mars et juin, ne s'exposant pas au soleil, ou en cas de grossesses multiples ou rapprochées

**Iode : intérêt de 100 à 150 µg /jour**

Pour les femmes enceintes habitant en zone de carence iodée (Rhône Alpes), végétaliennes, ayant des nausées et vomissements perturbant la prise alimentaire, ou en cas de tabagisme associé. S'assurer de l'absence de troubles thyroïdiens

**Fer : 40 à 60 mg/jour**

En cas d'anémie légère (> 9 g/dL) ou en cas d'anémie en début de grossesse  
Dose à adapter si anémie plus sévère ou non amélioration après 6 semaines

**Calcium : 1 g/jour**

Chez les femmes enceintes ne consommant aucun produit laitier ou dérivés, dénutries, ou ayant un antécédent de pré-éclampsie

#### **NON RECOMMANDEES (SAUF CAS PARTICULIERS)**

**Magnésium** : environ 100 mg/jour en cas de crampes musculaires

**Vitamine B12** : Végétarisme, végétalisme

**Zinc, Vitamine E, Manganèse...**

#### **A EVITER**

**Vitamine A (rétinol)**

Fiche réalisée par Laure Daoulatian dans le cadre de sa thèse du diplôme d'état de Docteur en pharmacie. Juin 2020

DEUXIEME PARTIE : SUIVI DE  
GROSSESSE ET CONSEILS DU  
PHARMACIEN D'OFFICINE

Le suivi d'une grossesse normale peut être réalisé par un médecin généraliste, un gynécologue, un gynécologue-obstétricien ou une sage-femme.

Certains éléments de suivi sont obligatoires en France. L'article R2221 du code de la santé public prévoit 7 consultations prénatales obligatoires au cours de la grossesse, dont une au premier trimestre, puis une tous les mois à partir du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse (100). La HAS recommande 8 consultations prénatales dont 2 au premier trimestre : une avant 10 SA et une avant 15 SA. Les autres consultations suivent le calendrier réglementaire. En pratique, soit la femme enceinte réalise une consultation de plus au 1<sup>er</sup> trimestre comme le préconise la HAS, soit elle avance légèrement la date de sa consultation du 4<sup>ème</sup> mois (101). Cette thèse suivra les recommandations de la HAS concernant le nombre de consultations (Tableau 13). Trois échographies anténatales sont conseillées et doivent être proposées systématiquement

Le pharmacien d'officine intervient lors de la demande d'un test de grossesse urinaire, mais aussi par des explications sur les différents examens réalisés selon le calendrier de grossesse qui peuvent être anxiogènes pour la femme enceinte. Légalement le pharmacien d'officine ne peut interpréter des résultats biologiques. Il peut néanmoins prodiguer des conseils et informations sur le mode de vie de la femme enceinte (alimentation, supplémentation, consommation de tabac et d'alcool...).

## **I. SUIVI DE GROSSESSE ET CONSEILS AU 1<sup>ER</sup> TRIMESTRE**

La première consultation prénatale (avant 10 SA) permet de confirmer la grossesse, d'en déterminer le terme grâce à la datation, de programmer certains examens de dépistage et l'échographie de datation. La deuxième consultation (avant 15 SA) permet de réaliser la déclaration de grossesse et de programmer d'autres examens si nécessaire.

### **1. Diagnostic de grossesse : place du test urinaire**

Le diagnostic de grossesse repose sur la présence de signes cliniques et d'examens complémentaires.

## 1.1 Signes cliniques

Les signes cliniques ou signes « sympathiques » de grossesse sont :

- Un retard de règles
- Des nausées matinales associées ou non à des vomissements
- Des mastodynies (seins tendus et douloureux)
- Une asthénie et une hypersomnie
- Une pollakiurie
- Une sensibilité aux odeurs et une modification du goût des aliments

Ces signes apparaissent entre le quinzième et le vingtième jour de grossesse et peuvent persister pendant tout le premier trimestre.

La présence de ces signes cliniques retrouvés à l'interrogatoire suffit à évoquer une grossesse (102,103). Bien souvent la femme enceinte qui reconnaît ces symptômes va réaliser un test de grossesse urinaire avant de consulter un professionnel de santé.

## 1.2 Test urinaire de grossesse

Le test urinaire de grossesse est disponible en pharmacie sans ordonnance, mais aussi en grande distribution et sur internet depuis sa sortie du monopole pharmaceutique en 2014. Il n'est pas remboursable.

Les tests urinaires de grossesse sont des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, et font partie des autotests, ce sont des tests réalisables par la patiente à son domicile (104) (Figure 10).

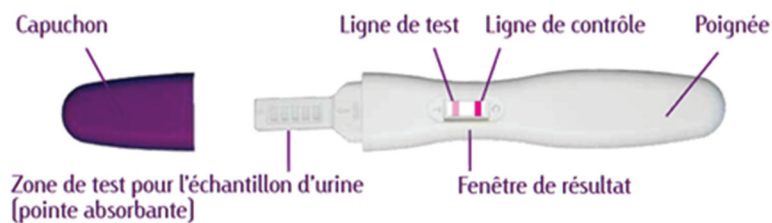


Figure 10 : Structure d'un test de grossesse urinaire

La plupart de ces tests recherchent la présence d'hCG dans les urines, ce sont des tests de détection qualitatifs (105). Ils sont tous à usage unique. Certains, plus rares et plus récents,



possèdent aussi une détection quantitative de l'hCG permettant une approximation de l'âge de la grossesse (106).

L'hCG commence à être sécrétée 6 jours après la fécondation, mais n'est détectable dans les urines que 10 jours après (pour les tests urinaires les plus précoces) à un taux d'environ 10 Unités Internat/L. Son taux double toutes les 48 h jusqu'à 10 SA dans le cas d'une grossesse normale (105).

### 1.2.1 Principe du test de grossesse urinaire

Le principe des tests urinaires de grossesse est l'immunochromatographie. Cette technique associe la chromatographie sur couche mince à une réaction immunologique antigène-anticorps.

Le fonctionnement d'un test urinaire repose sur l'utilisation de particules de latex colorées ou des particules d'or colloïdal, couplées à des anticorps anti-hCG au niveau d'un réservoir où sera déposé l'échantillon urinaire. Ces anticorps reconnaissent et se lient à la sous unité  $\beta$  de l'hCG si l'hormone est présente. Les particules de latex ou d'or colloïdal et les anticorps anti-hCG présents dans le réservoir sont mobiles et vont migrer avec l'urine sur une membrane par capillarité (Figure 11).

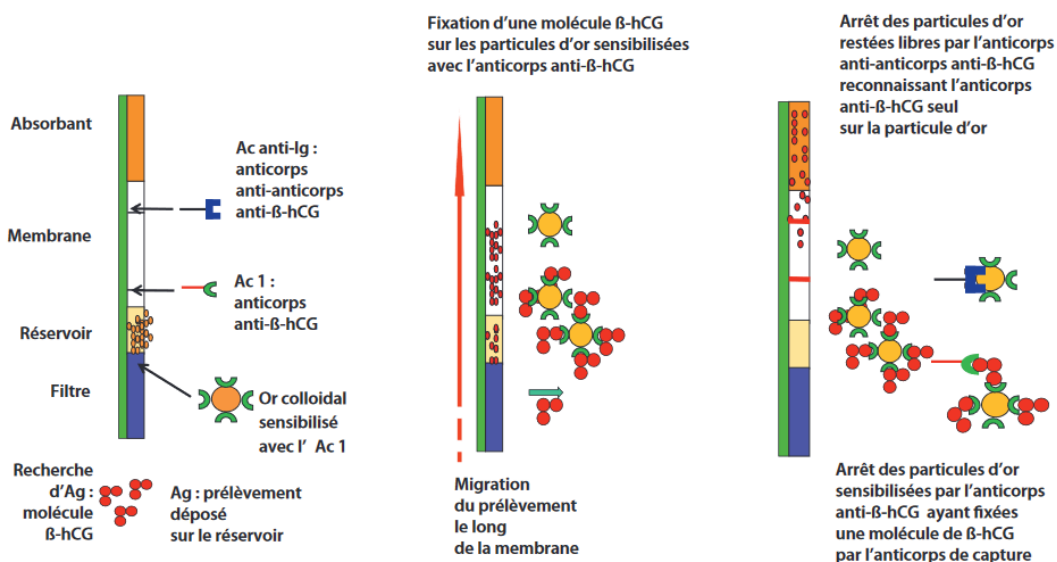


Figure 11 : Réaction immunologique d'un autotest de grossesse positif (105)

### 1.2.2 Fiabilité et sensibilité du test de grossesse urinaire

Selon les tests de grossesse, on peut retrouver sur l'emballage, soit une fiabilité en pourcentage et une sensibilité en unités internationales (UI) par litre (L), soit une sensibilité et une spécificité en pourcentage, ainsi qu'une « concentration minimale » en hCG en UI/L assurant une bonne détection.

La fiabilité correspond au nombre de tests de grossesses donnant un résultat correct (enceinte ou non) parmi tous les tests de grossesse réalisés, exprimée sous forme de pourcentage (105). La fiabilité du test de grossesse urinaire est donc sa capacité à donner le bon résultat (Tableau 9). La fiabilité annoncée est généralement de 99% si le test est réalisé à partir du premier jour de retard de règles.

Le « seuil de sensibilité » ou « sensibilité », exprimé en UI/L correspond au seuil de concentration en hCG à partir duquel le test est capable de détecter l'hormone de grossesse (Tableau 9). Ces seuils de sensibilité définissent différents types de tests de grossesse.

Tableau 9 : Signification des différents termes statistiques employés pour désigner l'efficacité des tests de grossesse

Test positif	Test négatif
<p><u>Vrai positif</u> : Test positif chez une femme enceinte</p> <p><u>Faux positif</u> : Test positif chez une femme qui n'est pas enceinte (résultat incorrect)</p>	<p><u>Vrai négatif</u> : Test négatif chez une femme non enceinte</p> <p><u>Faux négatif</u> : Test négatif chez une femme enceinte (résultat incorrect)</p>
<p><u>SENSIBILITE</u> (en pourcentage)</p> <p>Capacité du test à identifier toutes les femmes enceintes</p> <p>C'est le nombre de tests positifs corrects (vrais positifs) parmi toutes les femmes enceintes qui ont fait le test (vrais positifs et faux négatifs)</p>	<p><u>SPECIFICITE</u> (en pourcentage)</p> <p>Capacité du test à n'identifier que les femmes enceintes</p> <p>C'est le nombre de tests négatifs corrects (vrais négatifs) parmi toutes les femmes non enceintes qui ont fait le test (vrais négatifs et faux positifs)</p>
<p>VALEUR PREDICTIVE POSITIVE</p> <p><u>Fiabilité d'un test positif</u></p> <p>C'est le nombre de tests positifs corrects parmi tous les tests positifs réalisés (vrais positifs et faux positifs)</p>	<p>VALEUR PREDICTIVE NEGATIVE</p> <p><u>Fiabilité d'un test négatif</u></p> <p>C'est le nombre de tests négatifs corrects parmi tous les tests négatifs réalisés (vrais négatifs et faux négatifs)</p>
<p>FIABILITE (en pourcentage)</p> <p>C'est le nombre de tests donnant un résultat correct parmi tous les tests de grossesse réalisés</p> <p>SENSIBILITE ANALYTIQUE (en UI/L)</p> <p>Seuil de concentration en hCG à partir duquel le test détecte la grossesse à la fiabilité annoncée</p>	

Les tests « précoces » permettent de détecter l'hCG 4 à 5 jours avant la date supposée des prochaines règles car ils possèdent une sensibilité comprise entre 10 et 15 UI/L mais leur fiabilité est un peu plus faible lorsque le test est réalisé avant le 1<sup>er</sup> jour de retard (entre 93 et 97%). Les tests « classiques » possèdent une sensibilité entre 20 et 25 UI/L, ils détectent donc l'hormone de grossesse « plus tard » mais sont fiables à environ 99% dès le premier jour de retard de règles.

Il faut bien distinguer la sensibilité **diagnostique** d'un test de grossesse, exprimée en pourcentage, de la sensibilité **analytique**, exprimée en UI/L (Tableau 9). Ces appellations peuvent être source de confusion pour les patientes (107).

Les tests faussement positifs et faussement négatifs sont des résultats erronés :

- Les faux positifs sont rares, mais possibles. Les causes peuvent être la prise d'un traitement pour la fertilité, notamment les gonadotrophines (follitropine, lutropine, choriogonadotropine alfa) qui possèdent une analogie de structure avec l'hCG. Une fausse couche spontanée ou un accouchement récent sont aussi des causes de faux positifs. Enfin une lecture au-delà du temps recommandé ou l'utilisation d'un récipient urinaire contenant des détergents peuvent positiver faussement un test de grossesse.
- Les faux négatifs sont plus fréquents que les faux positifs. Les causes peuvent être un test réalisé trop tôt avec une concentration en hCG non détectable, un test lu avant le délai recommandé ou une tige insuffisamment imprégnée, des urines diluées, ou une grossesse extra-utérine où le taux de hCG ne double plus.

Certaines études ont évalué la sensibilité analytique de plusieurs tests de grossesse et ne retrouvent pas la fiabilité de 99% annoncée. En effet l'estimation de la fiabilité est réalisée en conditions de laboratoire et non en conditions réelles (106,108,109).

Bien que le marquage CE certifie l'homologation des tests de grossesse, le pharmacien d'officine doit être vigilant devant un test de grossesse urinaire affichant une sensibilité analytique très moyenne associée à une détection précoce. Par exemple, sur l'emballage d'un test de grossesse affichant « 99% de fiabilité » avec un seuil de sensibilité de 25 UI/L, on peut lire qu'il est « utilisable jusqu'à 4 jours avant la date présumée des règles ». Mais il est précisé dans une petite note que le « pourcentage de résultats enceintes détectés » n'est plus que de 53% quatre jours avant la date présumée des règles. Une autre marque de test de grossesse utilise le terme « précoce » sur l'emballage d'un test urinaire ayant une sensibilité de 25 UI/L.

### 1.2.3 *Prise en charge d'une demande de test de grossesse à l'officine*

La demande d'un test de grossesse, s'il est attendu positif et se révèle en effet positif, constitue le premier contact de la femme enceinte avec l'équipe officinale.

Plusieurs questions peuvent être posées par le pharmacien d'officine afin de compléter la demande de la patiente, d'identifier la situation et de proposer le test de grossesse et les conseils adéquats en suivant une trame chronologique (Figure 12) :

- Avez-vous un retard de règles ?
- De quand date votre dernier rapport sexuel non ou mal protégé ?
- La grossesse est-elle désirée ?
- Avez-vous une préférence concernant l'affichage des résultats du test de grossesse ?
- Que savez-vous concernant le moment d'utilisation et le mode d'emploi du test ?
- Comment pensez-vous interpréter le résultat affiché ?
- (Si la grossesse est désirée) Qu'avez-vous prévu de faire en cas de résultat positif ou négatif ?

**Si la femme enceinte ignore si elle a un retard de règles**, on peut essayer de déterminer avec elle la date des dernières menstruations, la durée habituelle du cycle menstruel, et la date du dernier rapport sexuel. Si elle a des cycles irréguliers, il est possible de faire un test au plus tôt 21 jours après le dernier rapport sexuel non ou mal protégé.

**Le choix du test de grossesse** doit prendre en compte **la situation et la facilité d'utilisation**. Si elle a un retard de règles, il est inutile de lui proposer un test de détection précoce. Si elle n'a pas de retard de règles, l'informer que les tests sont plus fiables le 1<sup>er</sup> jour de retard, mais lui proposer si elle le souhaite un test de détection précoce. Les tests digitaux sont souvent plus simples à interpréter que les tests « classiques » qui font intervenir des bandes (Figure 10) ou des signes + ou -. Si la patiente le souhaite, un test estimant l'âge de la grossesse peut lui être dispensé en lui rappelant qu'il ne remplace pas une datation échographique.

**Quand le test doit-il être réalisé ?** Il est recommandé de réaliser un test de grossesse à partir du 1<sup>er</sup> jour de retard de règles pour avoir une quantité suffisante d'hCG détectable. Sinon il est possible de réaliser un test de grossesse précoce jusqu'à 5 jours avant la date prévue des règles ou 21 jours après un rapport non protégé. Dans ce cas il faut impérativement choisir un test avec un seuil de détection entre 10 et 15 UI/L d'hCG et prévenir la patiente que la fiabilité du test est diminuée avant la date présumée des règles, avec notamment le risque de

faux négatifs qui augmente. Le test peut être réalisé à tout moment de la journée, sauf pour les tests de détection précoce et ceux estimant l'âge de la grossesse, qui doivent être faits avec les premières urines du matin qui sont plus concentrées.

**Comment faire et quelles précautions prendre ?** Le test doit être conservé entre 2 et 30°C et ne doit pas être périmé. Il ne doit être sorti de son emballage qu'au moment de l'utilisation. Il faut ensuite enlever le capuchon présent sur la tige absorbante. Puis soit placer la tige sous le jet d'urines le temps indiqué (entre 3 et 15 secondes), soit tremper la tige dans un récipient propre (5 à 20 secondes). Enfin poser le test à plat et lire le résultat.

**Comment interpréter les résultats ?** Il faut d'abord respecter le temps d'attente pour la lecture des résultats, il varie d'une à cinq minutes. Il faut aussi s'assurer qu'une bande colorée ou un signe apparaisse dans la fenêtre de lecture « contrôle » ou « témoin » pour que le test soit interprétable. Les tests digitaux n'ont pas de zone contrôle, mais en cas de mauvaise utilisation ils n'affichent rien à l'écran ou un sigle particulier. L'apparition d'une bande colorée, d'un signe + ou de la mention « enceinte » dans la fenêtre de lecture « test » ou « résultat », dans le temps recommandé, signe la positivité du test.

**Que faire si le résultat est positif ?** Avant de recommander une consultation médicale qui confirmera la grossesse, s'assurer que c'est bien le souhait de la patiente. Le test de grossesse est très fiable lorsqu'il est positif et qu'il existe des signes cliniques de grossesse. C'est l'occasion pour le pharmacien de discuter de la consommation de tabac, d'alcool ou d'autres produits psychoactifs, de certaines denrées alimentaires, et enfin de prévenir l'automédication.

**Que faire si le résultat est négatif ?** Si le test est négatif mais qu'il existe des signes de grossesse, il convient de s'assurer du bon suivi du mode d'emploi et de refaire un test 3 jours plus tard. S'il est toujours négatif et que les règles ne sont pas présentes, conseiller de consulter un médecin qui prescrira probablement un dosage d'hCG sanguin.

Si le test réalisé avant la date présumée des règles (test de détection précoce) est négatif, mais que des signes de grossesse apparaissent ou que les règles sont absentes, refaire un test urinaire classique (ou précoce s'ils ont été achetés par deux) **après** la date présumée de début de règles, ou éventuellement un test plasmatique de dosage d'hCG pour confirmer le résultat.

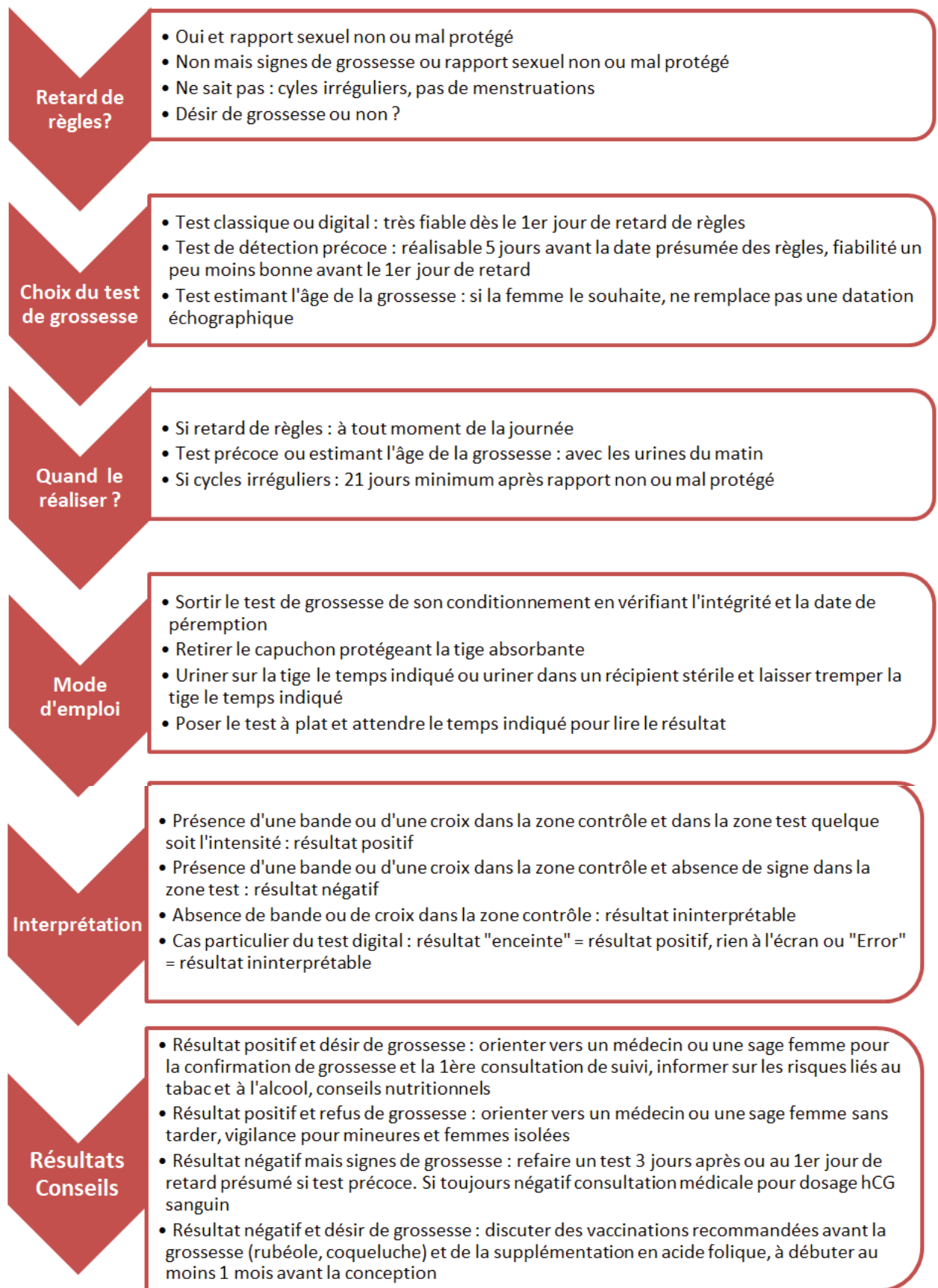


Figure 12 : Proposition de prise en charge d'une demande de test de grossesse en officine

### 1.3 Confirmation de grossesse

La confirmation de grossesse repose sur la présence de signes cliniques de grossesse, un examen clinique ou gynécologique et/ou la positivité d'un test de grossesse urinaire (101). L'examen gynécologique permet de retrouver, entre autres, la perception et le ramolissement du col de l'utérus à partir de 6 SA, et une coloration bleuâtre des parois vaginales et du col de l'utérus à partir de 10 SA (103).

En cas de doute diagnostique lié à des cycles irréguliers, une imprécision concernant la date des dernières règles ou des saignements anormaux, le dosage quantitatif d'hCG plasmatique confirmera de façon certaine la grossesse (101) : ce test immunologique sanguin possède une sensibilité et une spécificité de 100% par rapport à un test urinaire.

Un deuxième dosage quantitatif de l'hCG peut être réalisé en cas de suspicion ou d'antécédents de fausse couche précoce ou de grossesse extra-utérine. Une grossesse viable est caractérisée par un taux d'hCG qui double toutes les 48h en début de grossesse, alors qu'il chute lors d'une fausse couche ou stagne lors d'une grossesse extra-utérine.

Il est aussi possible de confirmer la grossesse par échographie précoce en cas de signes anormaux (douleurs pelviennes, saignements) ou de doute sur la vitalité à partir de 6 SA (102).

## 2. Echographie du 1<sup>er</sup> trimestre, datation de la grossesse et détermination du terme

La datation précise du début de grossesse est primordiale afin de déterminer l'âge gestationnel, ou état d'avancement de la grossesse. L'état d'avancement est exprimé en semaines d'aménorrhées depuis le premier jour des dernières règles. Il est important au niveau légal (déclaration de la grossesse aux organismes sociaux, début du congé maternité) et au niveau médical (diagnostic de prématurité ou de dépassement du terme). La durée d'une grossesse normale à partir de la fécondation est d'environ 39 semaines, soit 41 SA à partir du premier jour des dernières règles.

La détermination du terme de la grossesse peut être calculé à 41 SA à partir du premier jour des dernières règles, si les cycles menstruels étaient réguliers et que la date des dernières

règles est bien connue. Des tableaux, roues ou calculateurs aident au calcul du terme et peuvent servir de mémos pour les examens obligatoires (Figure 13).

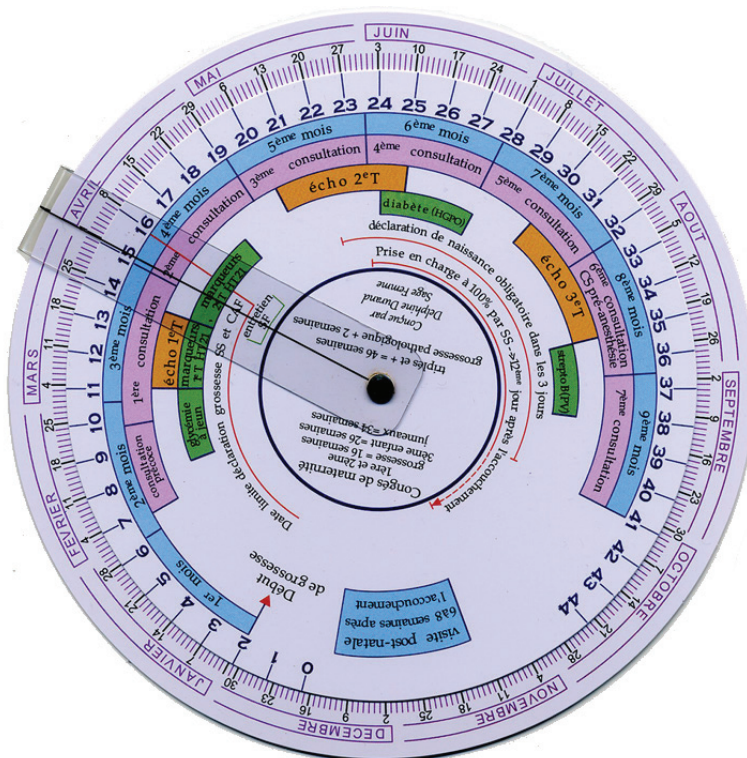


Figure 13 : Roulette de grossesse : détermination du terme et suivi (110)

La datation de la grossesse est confirmée grâce à la première échographie recommandée, l'échographie de datation. Elle a lieu entre 11 et 13 SA. Elle permet de mesurer la longueur cranio-caudale de l'embryon à partir de laquelle est estimé l'âge gestationnel en SA avec une précision de plus ou moins 3 jours (102). L'échographie de datation permet également d'estimer la vitalité fœtale et de visualiser le nombre d'embryon et de placenta en cas de grossesse multiple, mais aussi de mesurer la clarté nucale afin de calculer le risque combiné de trisomie 21, et enfin de dépister certaines pathologies malformatives majeures (111).

La déclaration de grossesse doit avoir lieu avant la fin du 3<sup>ème</sup> mois de grossesse, avant la fin de la 15<sup>ème</sup> SA. Elle peut être réalisée lors de la 2<sup>ème</sup> consultation prénatale ou éventuellement lors de la 1<sup>ère</sup> consultation prénatale, si elle n'est pas réalisée trop tôt.

La déclaration de grossesse est réalisée sur un formulaire CERFA en 3 volets. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2015 le médecin ou la sage-femme ont la possibilité de déclarer la grossesse en ligne. La déclaration de grossesse permet l'ouverture des droits au régime maternité à partir du 6<sup>ème</sup> mois.



### 3. Examen clinique : importance du suivi de la pression artérielle

L'examen clinique général au 1<sup>er</sup> trimestre comporte la mesure du poids, celle de la pression artérielle, une auscultation cardiaque, une palpation abdominale et thyroïdienne, et enfin un examen des membres inférieurs.

L'examen gynécologique comporte un examen des seins et un examen vaginal et du col utérin. La recherche et l'écoute des bruits du cœur fœtal est systématique à partir de 11 SA.

La surveillance de la pression artérielle au cours de la grossesse est indispensable en raison des complications maternelles et fœtales associées à l'hypertension artérielle (HTA). En effet l'HTA pendant la grossesse est la deuxième cause de mortalité maternelle et fœtale de par les complications qu'elle peut induire (112).

#### 3.1 Définitions et diagnostic de l'HTA pendant la grossesse

L'HTA, toutes causes confondues, est constatée dans environ **6 à 12 %** des grossesses (8,93).

Les valeurs définissant l'HTA chez la femme enceinte sont les mêmes que dans la population générale (Tableau 10). La pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) sont mesurées conjointement.

Tableau 10 : Définition de l'HTA pendant la grossesse (112,113)

Définition de l'HTA au cours de la grossesse	
<b>HTA lors de la grossesse</b>	PAS $\geq$ 140 mmHg ou PAD $\geq$ 90 mmHg
<b>HTA légère à modérée</b>	PAS = 140 à 159 mmHg ou PAD = 90 à 109 mmHg
<b>HTA sévère</b>	PAS $\geq$ 160 mmHg ou PAD $\geq$ 110 mmHg

Le diagnostic d'HTA pendant la grossesse repose sur la mesure d'une valeur anormale de la pression artérielle à au moins 2 reprises en consultation. La mesure doit être réalisée en position assise ou semi-assise, après 5 minutes de repos, en utilisant un appareil électronique huméral et homologué de mesure de la pression artérielle.

En cas d'HTA légère à modérée dépistée en consultation prénatale, il est recommandé de la confirmer par des mesures en dehors du cabinet médical. Pour cela la femme enceinte peut réaliser une automesure tensionnelle à domicile pendant 3 jours, ou bénéficier d'une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) sur 24 heures (113,114).

### 3.1.1 *Automesure tensionnelle chez la femme enceinte*

Concernant l'automesure tensionnelle, le pharmacien a la possibilité de prêter ou de louer un appareil d'automesure à la femme enceinte. La mesure être réalisée au niveau du bras, avec un brassard adapté, selon la « règle des 3 » :

- La mesure de la PA doit être réalisée matin et soir pendant **3** jours consécutifs
- Le matin avant le petit déjeuner, procéder à **3** mesures à 1 ou 2 minutes d'intervalle
- Le soir avant le coucher, procéder également à **3** mesures à 1 ou 2 minutes d'intervalle

L'automesure requiert de sensibiliser la femme enceinte aux bonnes pratiques d'utilisation : la mesure de la PA doit se faire toujours au même bras, en position assise, après 5 minutes de repos, l'avant-bras posé sur une surface plane et le coude légèrement fléchi. Pendant la prise de mesure, il est conseillé de ne pas parler, de ne pas bouger et de ne pas serrer le poing. Enfin il est nécessaire de noter les 18 mesures réalisées sans mettre de côté les valeurs trop basses ou trop élevées sur une fiche de relevé de mesure, puis de faire la moyenne de la PA systolique et diastolique, et de la transmettre au médecin assurant le suivi médical de la grossesse.

Une PAS moyenne  $\geq$  à 135 mmHg ou une PAD moyenne  $\geq$  85 mmHg après une automesure tensionnelle sont considérées comme pathologiques pendant la grossesse et confirment le diagnostic d'HTA.

### 3.1.2 *Les différentes HTA au cours de la grossesse*

L'HTA dépistée pendant la grossesse peut prendre plusieurs formes, selon la période de grossesse où elle apparaît, et en fonction de la présence d'autres signes cliniques et biologiques. On distingue l'HTA préexistante à la grossesse, l'HTA gravidique et la prééclampsie.

**L'hypertension artérielle préexistante à la grossesse (ou HTA chronique) :** C'est une HTA dépistée ou pendant la grossesse, survenant avant 20 SA ou persistant plus de 42 jours après l'accouchement. Elle est découverte chez environ 2% des femmes enceintes.

**L'hypertension artérielle gravidique** : c'est une HTA retrouvée chez une femme enceinte à partir de 20 SA, donc à partir du 5<sup>ème</sup> mois de grossesse, sans protéinurie, et qui disparaît à distance de l'accouchement (21). Elle concerne 5 à 6% des femmes enceintes.

**La prééclampsie** : c'est une HTA gravidique (PA  $\geq$  140/90 mmHg) associée à une protéinurie supérieure à 300 mg par 24h. Elle peut survenir à partir de 20 SA. C'est une urgence médicale et obstétricale qui nécessite une hospitalisation. Elle concerne 2 à 5 % des grossesses soit environ 40 000 femmes enceintes par an selon l'INSERM (50,115).

### 3.2 Physiopathologie de l'HTA et de la prééclampsie

L'HTA préexistante ou dépistée avant 20 SA est une HTA chronique indépendante de la grossesse, dont la survenue est favorisée par des facteurs de risques cardiovasculaires (âge, surpoids, sédentarité...), ou secondaire à une pathologie rénale ou surrénalienne chez la femme de moins de 30 ans. L'HTA chronique est un facteur de risque de prééclampsie (116).

L'hypertension artérielle gravidique et la prééclampsie sont des pathologies vasculaires et placentaires. Au 1<sup>er</sup> trimestre, l'invasion incomplète du placenta dans les artères de l'endomètre a pour conséquence une diminution du débit utéroplacentaire au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre (Figure 14).

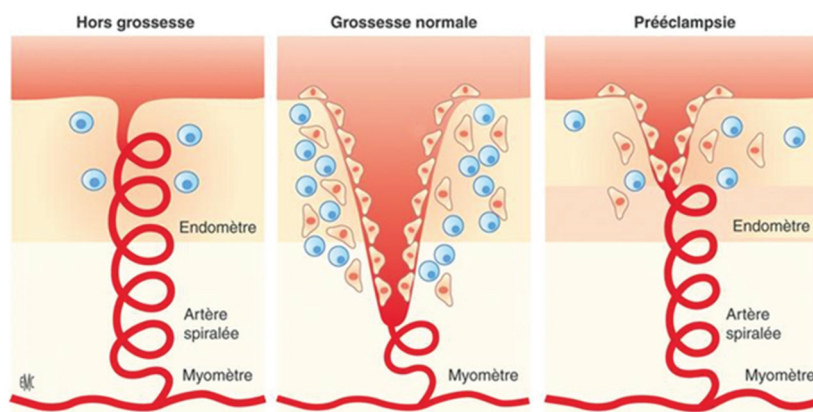


Figure 14 : Invasion trophoblastique et remodelage vasculaire dans la grossesse normale et dans la prééclampsie (114)

L'HTA gravidique ne présente pas le même tableau de sévérité que la prééclampsie, mais sa survenue à partir de 20 SA suggère qu'elles auraient la même origine, à savoir un défaut d'invasion trophoblastique dans les vaisseaux utérins (117).

Dans la prééclampsie, l'ischémie placentaire qui découle de la baisse de perfusion de la chambre intervillieuse, entraîne une hypoxie fœtale et une libération diffuse de plusieurs substances (cytokines inflammatoires, radicaux libres, VEGF) toxiques pour l'endothélium vasculaire maternel, entraînant notamment des troubles de la coagulation (12,117). L'HTA n'est pas la cause de la prééclampsie mais plutôt un symptôme d'apparition précoce par rapport aux autres complications (Figure 15).

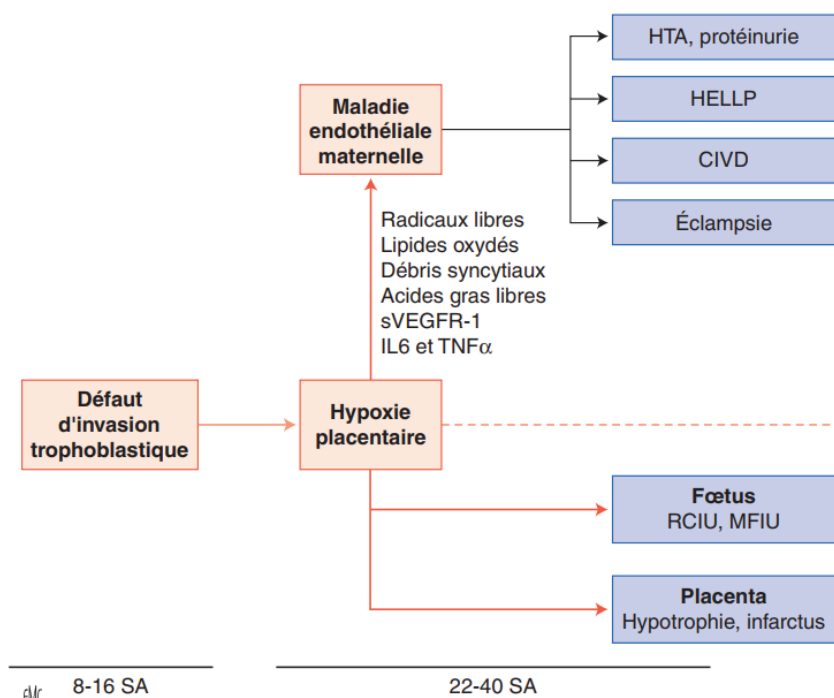


Figure 15 : Physiopathologie de la prééclampsie (7)

Les causes de mauvaise implantation placentaire sont mal connues mais pourraient être d'ordre immunologique, génétique et/ou vasculaire.

Les facteurs favorisant la survenue d'une prééclampsie sont un âge supérieur à 35 ans, une obésité, une HTA préexistante à la grossesse ou une HTA gravidique, et des antécédents personnels ou familiaux de pré-éclampsie, d'hématome rétro-placentaire, ou de retard de croissance intra utérin. La prééclampsie surviendrait plus fréquemment chez des femmes enceintes de jumeaux ou qui sont enceintes pour la première fois (114).

La prééclampsie est définie par une HTA associée à une protéinurie supérieure à 300 mg par 24h à partir de 20 SA, mais d'autres signes cliniques de gravité peuvent être présents :

- Des nausées et vomissements au 3ème trimestre
- Des céphalées au 3ème trimestre

- Des acouphènes et des phosphènes (vision de mouches noires devant les yeux)
- Une barre épigastrique : c'est une douleur en barre et au-dessus du nombril
- Des œdèmes du visage et des mains d'apparition brutale associée à une prise de poids
- Une PA  $\geq$  160/11 mmHg
- Une oligurie  $<$  à 500 mL/24h

Les complications de la prééclampsie peuvent être rénales (insuffisance rénale), cérébrales (hémorragie intracérébrale), cardiaques, hématologiques ou fœtales (retard de croissance intra-utérin, mort fœtale). Le HELPP syndrome, chez la femme enceinte, associe une anémie hémolytique, une augmentation des enzymes hépatiques et une chute des plaquettes. C'est une urgence absolue car le décès maternel peut survenir en 24 à 48h. L'hématome rétro-placentaire est une autre complication de la toxémie, il interrompt la circulation fœto-maternelle en comprimant le placenta. Enfin l'éclampsie est une complication cérébrale avec des convulsions à répétitions suivies d'un état comateux.

### 3.3 Prise en charge de l'HTA pendant la grossesse et conduite à tenir du pharmacien d'officine

#### 3.3.1 *Traitement de l'HTA chronique et gravidique*

L'objectif d'un traitement de l'HTA pendant la grossesse n'est pas de prévenir les complications en lien avec la grossesse, mais plutôt de diminuer le risque cardiovasculaire lié à l'HTA (accident vasculaire cérébral, atteintes rénales, dissection aortique...).

En effet, le contrôle de l'HTA pendant la grossesse ne semble pas prévenir la survenue de prééclampsie. Un essai randomisé multicentrique international réalisé en 2015 portant sur un peu moins de 1000 femmes enceintes hypertendues, retrouvait qu'un contrôle strict de la PA par un médicament antihypertenseur ne diminuait pas la survenue de prééclampsie et de complications fœtales par rapport à un contrôle moins strict (118). En outre, une baisse excessive de la PA au cours de la grossesse pourrait nuire à une bonne vascularisation placentaire et au développement fœtal (114).

Il est donc recommandé par la société française d'hypertension artérielle de traiter toute HTA sévère au cours de la grossesse, quelle que soit sa cause. Il est également suggéré de traiter l'HTA légère à modérée chez une femme enceinte ayant des facteurs de risques ou des antécédents de maladie cardiovasculaire, un diabète gestationnel ou une maladie rénale

chronique. La cible à atteindre avec un traitement antihypertenseur pendant la grossesse est une PAS inférieure à 160 et une PAD entre 85 et 100 mmHg.

Le traitement médicamenteux de l'HTA chez la femme enceinte repose sur l'utilisation de 4 antihypertenseurs dont l'usage est bien établi pendant la grossesse : l'alphaméthylodopa, le labétalol, la nicardipine et la nifédipine (8,21,119) (Tableau 11).

Tableau 11 : Principaux antihypertenseurs utilisables pendant la grossesse

Classe	DCI	Nom commercial	Posologie
<b>Antihypertenseur central : agoniste des récepteurs <math>\alpha</math>- adrénergiques</b>	Alpha-méthylodopa	ALDOMET	500 à 2000 mg/jour
<b><math>\beta</math>-bloquant</b>	Labétalol	TRANDATE	200 à 600 mg /jour
<b>Inhibiteurs calciques</b>	Nicardipine	ADALATE	20 à 100 mg/jour
	Nifédipine	LOXEN	60 à 90 mg/jour

En cas d'HTA chronique traitée avant la grossesse, il convient de vérifier que le traitement ne repose pas sur des médicaments de la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II). En effet ils sont tératogènes et foetotoxiques, avec notamment des malformations cardiaques et rénales au 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> trimestre.

La pression artérielle diminue légèrement de façon physiologique au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, rendant parfois nécessaire une réduction des doses et en l'absence de tout autre signe clinique.

L'HTA gravidique se complique de prééclampsie dans 17 à 25% des cas. Un régime hyposodé, le repos au lit, et l'activité physique n'ont pas démontré leur efficacité dans la prévention de la prééclampsie chez des femmes enceintes hypertendues (114). En pratique, le repos et l'arrêt de travail, sans alitement, sont encore souvent conseillés aux femmes enceintes souffrant d'hypertension gravidique, car ils semblent être les seuls moyens de garantir la croissance fœtale et l'évolution de la grossesse (116). Une surveillance renforcée est instaurée par une consultation tous les 15 jours environ, un bilan biologique régulier, et une échographie mensuelle. La restriction hydrosodée n'est pas recommandée car elle peut majorer l'hypovolémie présente dans l'HTA gravidique (114).

En pratique, la survenue d'une HTA gravidique chez une femme enceinte objectivée par deux mesures anormales de la pression artérielle en pharmacie d'officine, nécessite :

- En cas d'HTA légère à modérée : la recherche d'une protéinurie et éventuellement la mise en place d'une automesure tensionnelle à domicile sur 3 jours, associées à l'appel et à l'accord du médecin ou du gynécologue-obstétricien responsable du suivi
- En cas d'HTA sévère : une consultation médicale en urgence afin de réaliser un bilan de l'HTA gravidique, mettre en place un traitement sans délai, et rechercher des facteurs de risques ou des signes de prééclampsie.

### *3.3.2 Prise en charge de la prééclampsie*

En pharmacie d'officine, toute femme enceinte présentant une HTA associée à une protéinurie supérieure ou égale à 2 croix sur la bandelette urinaire, et/ou des signes cliniques évocateurs de prééclampsie après 20 SA, doit être orientée vers une consultation en urgence à la maternité.

La prise en charge de la prééclampsie dépend de l'avancée de la grossesse au moment de la survenue de la prééclampsie, de sa sévérité, de la souffrance fœtale et des chances de survie sans séquelle du nouveau-né. Le seul traitement de la prééclampsie est l'arrêt de la grossesse, que ce soit par l'extraction fœtale ou l'induction de l'accouchement.

En cas de prééclampsie sévère avant 24 SA, une interruption thérapeutique de grossesse doit être discutée compte tenu du risque élevé de graves complications maternelles et du faible taux de survie du fœtus en cas de poursuite de la grossesse.

Entre 24 et 34 SA, il est possible de poursuivre la grossesse sous surveillance rapprochée et/ou de réaliser une corticothérapie prénatale pour la maturation pulmonaire fœtale. Des antihypertenseurs injectables peuvent être utilisés pour améliorer les formes de prééclampsie sévère. L'injection de sulfate de magnésium peut prévenir la survenue de la crise d'éclampsie en cas de signes neurologiques. Enfin, en cas de prééclampsie survenant dès 37 SA, il est recommandé de provoquer la naissance.

Il semble que la survenue de prééclampsie au cours de la grossesse pourrait être associée à une augmentation maternelle du risque cardiovasculaire, neurologique et rénal à long terme,

comme l'ont mis en évidence plusieurs études de cohorte et une méta-analyse d'études observationnelles (114).

En pharmacie d'officine, on peut conseiller la femme enceinte **sur la prise de mesure tensionnelle** à domicile **et rappeler les signes devant alerter**. Il n'est pas nécessaire de conseiller un régime hyposodé dans l'hypertension gravidique, mais on peut rappeler le maximum d'apport recommandé en sel qui est de 5 g par jour.

#### 4. Examens biologiques obligatoires et conseils à l'officine

L'article R2122 du code de la santé publique prévoit la réalisation de plusieurs examens obligatoires chez toutes les femmes enceintes avant le 3<sup>ème</sup> mois de grossesse : détermination du groupe sanguin si jamais réalisé, recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (aussi nommée recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) ), sérologie de la syphilis, de la toxoplasmose et de la rubéole, et détection de glycosurie et de protéinurie par bandelette urinaire (100). Le dépistage de l'hépatite B est recommandé au 1<sup>er</sup> mois de grossesse selon la HAS (101).

##### 4.1 Détermination du groupe sanguin et recherche d'anticorps anti-érythrocytaires

La détermination du groupe sanguin complet de la femme enceinte permet d'avoir toutes les informations nécessaires à une possible transfusion et à la prévention d'une éventuelle immunisation.

###### 4.1.1 *Groupe sanguin*

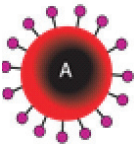
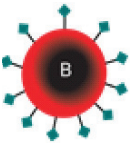
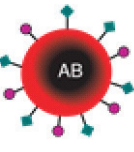
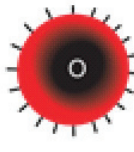
Le groupe sanguin d'un individu est déterminé par les antigènes présents à la surface de ses hématies. Les antigènes exprimés sont fonction du génotype et donc des gènes transmis lors de la fécondation.

Le système ABO comprend 3 gènes (A, B, O) codant pour 2 antigènes principaux (A et B) et 4 groupes sanguins (A, B, AB et O). Les gènes A et B sont codominants et le gène O est récessif. Il existe des anticorps naturels réguliers anti-A et anti-B, qui apparaissent de façon spontanée vers 6 mois de vie, en l'absence de l'antigène correspondant (Tableau 12). Ce sont des IgM qui ne traversent pas le placenta.



Le test de groupage sanguin recherche une réaction antigène-anticorps qui va provoquer une agglutination. La recherche du groupe sanguin ABO nécessite 2 déterminations à partir de 2 prélèvements en utilisant 2 méthodes différentes.

Tableau 12 : Groupes sanguins ABO et structures des hématies associées

Groupe sanguin et hématies				
Antigène	A	B	A et B	Aucun
Anticorps	Anti-B	Anti-A	Aucun	Anti-A et Anti-B
Génotype	A/A ou A/O	B/B ou B/O	A/B	O/O

Le système Rhésus (Rh) fait intervenir 5 antigènes (D, C, E, c et e), mais c'est l'antigène D qui définit le groupe sanguin. Lorsqu'il est présent à la surface des globules rouges, on dit que la femme enceinte est RhD positif, s'il est absent qu'elle est RhD négatif. L'antigène D est responsable d'environ 99% des immunisations. Il n'y a pas d'anticorps anti-D naturellement présent chez la femme enceinte. Les anticorps anti-D apparaissent suite à une immunisation, ce sont des IgG irrégulières qui peuvent traverser le placenta.

Le phénotypage rhésus est réalisé en même temps que le groupage ABO, et nécessite 2 déterminations. Les 5 antigènes sont recherchés par technique d'agglutination avec un sérum test contenant des Ac anti-D et d'autres anticorps.

#### 4.1.2 Mécanismes et conséquences de l'immunisation foetomaternelle

Pendant la grossesse, les immunisations dans le système Rhésus sont les plus à risque (8). On parle d'« incompatibilité fœto-maternelle » lorsque la femme enceinte et le fœtus n'ont pas le même groupe sanguin : elle est RhD négatif alors que le fœtus est suspecté d'être RhD positif. La grossesse est possible mais doit être surveillée plus fréquemment.

L'allo-immunisation érythrocytaire anti-D peut avoir lieu dans plusieurs situations où du sang fœtal passe dans la circulation sanguine maternelle :

- Pendant la grossesse, spontanément au 3<sup>ème</sup> trimestre

- Pendant l'accouchement, où le passage est beaucoup plus important et survient chez plus de 60% des femmes enceintes (9)
- Lors d'hémorragies fœto-maternelles (fausse couche, décollement foetoplacentaire...)

L'immunisation foetomaternelle repose d'abord sur le passage d'hématies fœtales dans la circulation sanguine maternelle. Les hématies fœtales sont porteuses de l'antigène D et induisent une synthèse d'anticorps anti-D chez la femme enceinte, car elles sont considérées comme étrangères chez une femme RhD négatif. La quantité d'anticorps synthétisée est généralement insuffisante pour avoir des conséquences sur la grossesse en cours (120).

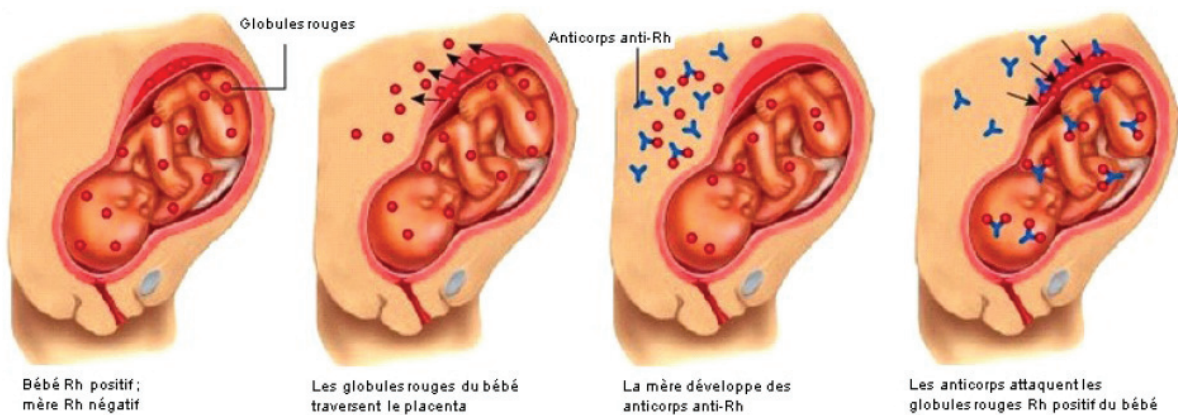


Figure 16 : Mécanismes de l'allo-immunisation foetomaternelle (121)

Lors d'une autre grossesse incompatible avec un fœtus RhD positif, le moindre passage de sang fœtal dans la circulation maternelle peut entraîner une synthèse massive d'anticorps anti-D. Les anticorps anti-D maternels synthétisés sont des IgG qui peuvent traverser le placenta et se lier aux antigènes D présents à la surface des hématies fœtales. Cette réaction antigène-anticorps entraîne une destruction des hématies, aussi nommée hyperhémolyse (Figure 16).

L'hyperhémolyse se traduit par une anémie et une hyperbilirubinémie à la naissance. Dans les cas les plus graves, une anémie fœtale sévère entraîne un œdème généralisé et une décompensation cardiaque aboutissant à une mort fœtale in utero. Dans les autres cas, plus fréquents, le nouveau-né souffre d'une anémie hémolytique néonatale, d'un ictère et d'une hyperbilirubinémie, on parle alors de maladie hémolytique du nouveau-né. Les symptômes peuvent s'aggraver sans traitement car les IgG maternelles anti-D persistent plusieurs semaines et que la bilirubine, produit de dégradation de l'hémoglobine éliminée par le placenta avant la naissance, s'accumule chez le nouveau-né qui n'est pas encore capable de l'excréter par le rein.

La complication la plus grave est la fixation de bilirubine sur les noyaux gris du système nerveux central qui provoque des troubles neurologiques irréversibles tels qu'une encéphalopathie.

#### 4.1.3 Diagnostic de l'immunisation fœto-maternelle

La recherche d'anticorps anti-érythrocytaires est obligatoire et réalisée dans un premier temps chez toutes les femmes enceintes au 1<sup>er</sup> mois de grossesse. Elle permet de savoir si la femme enceinte est immunisée contre les potentiels antigènes de son fœtus et si tel est le cas, de prévenir les complications de l'allo-immunisation.

Cette recherche d'anticorps anti-érythrocytaires repose sur la technique du test de COOMBS indirect ou test à l'antiglobuline (Figure 17). Chez la femme enceinte, on recherche les anticorps anti-D, anti-C, anti-Kell dans le sérum. Ce dernier est mis en contact avec des globules rouges « tests » porteurs de différents antigènes. Si les anticorps sont présents dans le sérum, des complexes antigènes-anticorps se forment. Puis l'ajout d'antiglobuline se liant aux anticorps permet une agglutination des globules rouges qui signe la positivité du test et donc l'immunisation (Figure 17).

Si la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires est positive, il faut identifier l'anticorps irrégulier et procéder au dosage. Ces deux examens sont aussi obligatoires au cours de la grossesse (101). L'anticorps anti-D du système Rhésus est le plus fréquemment rencontré.

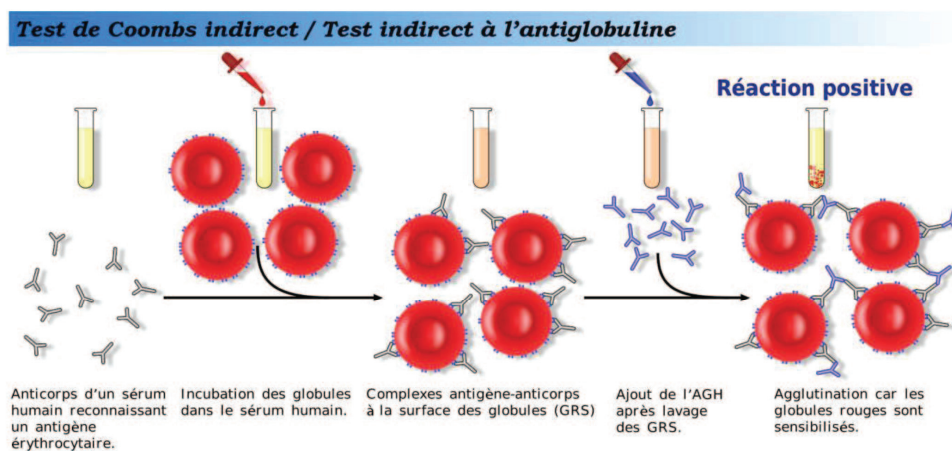


Figure 17 : Principe du test de Coombs indirect

#### *4.1.4 Prise en charge de l'immunisation anti-D en présence d'anticorps anti-érythrocytaires*

Si la femme enceinte est RhD négative et que la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires est positive, cela signifie qu'elle est immunisée et qu'il existe des risques de complications fœtales si le fœtus est RhD positif.

La prise en charge nécessite d'abord de connaître le groupe sanguin rhésus du fœtus. Il peut être estimé selon le groupe sanguin du père, ou déterminé par génotypage de l'ADN fœtal circulant prélevé dans le sang de la femme enceinte dès 12SA (8). Cette technique permet d'éviter d'autres gestes invasifs (amniocentèse, cordocentèse), et de déterminer si la grossesse doit bénéficier d'une prise en charge renforcée et spécialisée (122).

Les complications du passage d'anticorps anti-D au fœtus dépendent du taux d'anticorps chez la femme enceinte. Un suivi rapproché de ce taux 2 fois par mois est réalisé. Au-delà d'un certain seuil, une surveillance hebdomadaire à l'échographie Doppler est instaurée.

Selon les lésions, le traitement peut être une transfusion par ponction du cordon, une extraction avant le terme, ou de la photothérapie intensive à la naissance.

#### *4.1.5 Prévention de l'immunisation*

La prévention de l'immunisation est proposée aux femmes enceintes RhD négatif non immunisées porteuses d'un fœtus RhD positif. Elle consiste à administrer des immunoglobulines anti-D qui vont détruire les hématies fœtales arrivant dans le sang maternel afin d'éviter une immunisation.

La prophylaxie peut être systématique à 28 SA par l'injection d'immunoglobulines anti-D par voie intramusculaire (Rhopylac® 300µg) pour les immunisations survenant au cours d'hémorragies fœto-maternelles silencieuses du 3<sup>ème</sup> trimestre (123). Elle n'est pas obligatoire et nécessite l'accord de la femme enceinte. L'injection prophylactique peut aussi faire suite à une situation à risque de passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle (métrorragies, amniocentèse, fausse couche, traumatisme...). Dans ce cas l'injection est réalisée dans les 72h suivant la situation à risque, quel que soit l'état d'avancement de la grossesse.

Rhophylac® est un médicament dérivé du sang. Il est obligatoire d'en assurer la traçabilité en pharmacie d'officine, en transcrivant dans un registre spécial des médicaments dérivés du sang les informations concernant le prescripteur, la patiente, la date de délivrance, la dénomination du médicament, la quantité délivrée, et en apposant l'étiquette détachable du conditionnement extérieur du médicament portant le numéro de lot (Figure 18) (124).

Lors de la dispensation, il faut rappeler à la femme enceinte de conserver le médicament au réfrigérateur (124)

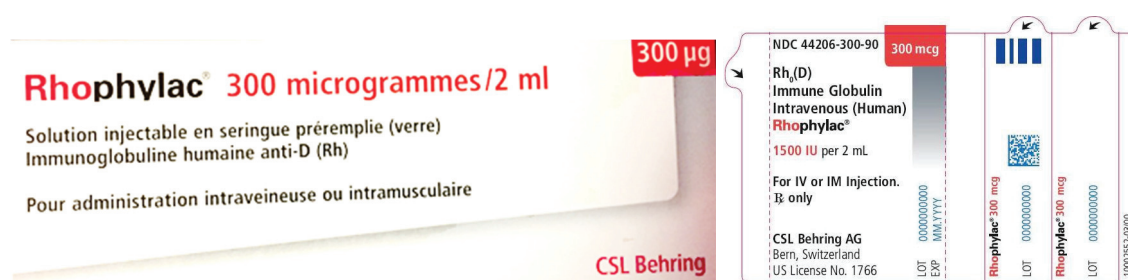


Figure 18 : Rhophylac 300µg/2mL et étiquette de traçabilité

## 4.2 Sérologie de la syphilis

### 4.2.1 *Epidémiologie et mode de transmission*

La syphilis est une infection bactérienne due à *Treponema pallidum*. Cette bactérie hélicoïdale spiralée mobile traverse facilement les muqueuses. Elle ne survit pas dans l'environnement. L'infection est strictement humaine et sa transmission peut être sexuelle ou transplacentaire.

La syphilis est en recrudescence en France depuis les années 2000, principalement chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, qui représentent 80% des nouveaux cas de syphilis. La prévalence de la syphilis chez la femme enceinte serait d'environ 0,16% en France (125). Depuis 2013, il y a une augmentation du nombre de nouveaux cas de syphilis chez les femmes (environ 50 nouveaux cas en 2013 contre 100 nouveaux cas en 2018). En 2018, 6 cas de syphilis congénitale ont également été rapportés (126).

#### 4.2.2 Formes cliniques maternelles et fœtales

L'infection syphilitique débute par l'apparition d'une ulcération dure, indolore et unique (chancre) au niveau génital, labial ou digital 2 à 3 semaines après la contamination. Elle passe souvent inaperçue chez la femme enceinte. Puis il y a dissémination de la bactérie et apparition d'une éruption cutanée et d'adénopathies, qui peuvent persister jusqu'à 2 ans. Au-delà certains patients guérissent alors que d'autres voient apparaître des atteintes cutanées sévères, cardiovasculaires et neurologiques (8).

Au cours de la grossesse, la contamination fœtale peut avoir lieu dès 14 SA et jusqu'à l'accouchement par infection du placenta et passage de la bactérie dans la circulation sanguine fœtale. Les atteintes et complications du fœtus sont multiples : avortement spontané, mort fœtale in utero, ou syphilis congénitale avec des atteintes cutanées et des malformations (incisives, surdité, kératite...). Lorsque la syphilis n'est pas traitée au 1<sup>er</sup> trimestre, le risque de mortalité fœtale ou néonatale est de 40% (8,9,125).

#### 4.2.3 Dépistage

Le dépistage de la syphilis chez la femme enceinte est obligatoire au 1<sup>er</sup> trimestre et repose depuis 2018 sur la réalisation d'un test spécifique tréponémique automatisable détectant les immunoglobulines (IgG et IgM) par réaction immuno-enzymatique (techniques ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) ou apparentées). Ce test remplace le test TPHA (*Treponema Pallidum Hemagglutination Assay*), également spécifique, qui reposait sur l'utilisation de globules rouges sensibilisés à *T. pallidum* (127,128).

Si ce premier test est négatif, le dépistage de la femme enceinte ne nécessite pas d'autres investigations, sauf si un début de syphilis est suspecté. S'il est positif, un test non tréponémique quantitatif est réalisé, par exemple le test VDRL (*Veneral disease research laboratory*) qui recherche l'agglutination d'anticorps anticardiolipidiques à l'aide d'un antigène non tréponémique. Un nouveau test non tréponémique peut être réalisé une à deux semaines plus tard en cas de suspicion de séroconversion (127,128).

#### 4.2.4 Traitement et conseils à l'officine

La prise en charge médicamenteuse de la syphilis chez la femme enceinte repose sur l'utilisation d'une antibiothérapie à base de benzathine pénicilline G (Extencilline®). Deux injections intramusculaires de 2,4 mUI d'Extencilline® à une semaine d'intervalle suffisent à traiter la syphilis primaire et secondaire (125). La syphilis est une maladie à déclaration et à traitement obligatoire.

L'intérêt du dépistage systématique de la syphilis chez la femme enceinte en France peut se poser en raison de sa faible prévalence, mais les tests restent peu coûteux par rapport au traitement des complications de la syphilis congénitale. Le traitement de la femme enceinte est simple et bénéfique pour la mère et le fœtus. De plus, la maladie étant encore présente dans plusieurs tranches de population, le dépistage ciblé chez la femme enceinte semble difficile (129).

**A l'officine**, on peut expliquer à la femme enceinte que la syphilis est **peu fréquente** en France, mais que son dépistage demeure obligatoire compte tenu du **bénéfice avéré du traitement** par rapport aux nombreuses complications de la syphilis congénitale.

### 4.3 Sérologie de la toxoplasmose

#### 4.3.1 *Epidémiologie*

La toxoplasmose est une infection parasitaire due à *Toxoplasma gondii*. C'est une anthroponose, ce qui veut dire que le parasite peut être présent chez l'homme ou l'animal. Elle est bénigne et guérit spontanément dans la population générale sauf chez le fœtus et les personnes immunodéprimées.

En France la séroprévalence chez la femme enceinte, c'est-à-dire la prévalence de femmes enceintes possédant des anticorps (IgG) suite à une infection parasitaire antérieure à la grossesse, a diminué de 44% en 2003 à 37% en 2010 (130). Cette séropositivité acquise lors d'une première infection les protège d'une nouvelle infection pendant la grossesse et à vie, mais elle est en diminution à cause de modifications d'habitudes alimentaires (congélation) et de mesures d'hygiène plus rigoureuses. Le risque de rencontrer et d'être infectée par le parasite pendant la grossesse concerne donc plus de 60% des femmes enceintes.

### 4.3.2 *Modes de transmission*

Le parasite est présent sous 3 formes infestantes chez 2 hôtes. L'hôte définitif obligatoire du parasite est le chat et les hôtes intermédiaires sont l'homme et les mammifères. Les formes infestantes dans l'environnement sont l'oocyste, présent dans les déjections du chat, et le kyste tissulaire, présent dans la viande insuffisamment cuite. La contamination repose sur l'ingestion du parasite qui se multiplie ensuite dans les entérocytes et passe dans la circulation sanguine.

La transmission du parasite à la femme enceinte se fait donc par la terre souillée (consommation de fruits et légumes non lavés, mains au contact de la terre au cours du jardinage), les excréments de chat (nettoyage de la litière sans gants) et par l'alimentation (consommation de viande crue ou mal cuite).

La transmission du parasite au fœtus se fait via le placenta lorsque le parasite est présent dans le sang maternel, sous une autre forme infestante, le tachyzoïde. On parle de toxoplasmose congénitale lorsque l'infection fœtale est confirmée.

### 4.3.3 *Formes cliniques de la toxoplasmose congénitale*

La toxoplasmose est asymptomatique chez la femme enceinte dans 90% des cas (131), mais peut être dangereuse pour le fœtus. Si la femme se contamine pendant sa grossesse, le risque de transmission au fœtus est en moyenne de 30 à 40%. Le risque de transmettre le parasite au fœtus est faible en début de grossesse, puis augmente progressivement jusqu'à l'accouchement. A l'inverse, la gravité de l'infection fœtale est maximale en début de grossesse, puis diminue jusqu'à l'accouchement (Figure 19).

En début de grossesse, les atteintes fœtales peuvent être sévères avec des avortements spontanés ou des atteintes neurologiques (macrocéphalies, calcifications intracrâniennes) responsables de retards psychomoteurs. On parle de toxoplasmose congénitale grave (8,132). L'interruption thérapeutique de grossesse suite à des malformations observées à l'échographie est aujourd'hui extrêmement rare et concerne moins de 1% des toxoplasmoses congénitales.

En deuxième partie et en fin de grossesse, le risque de transmission du parasite augmente jusqu'à 50% car le placenta est de plus en plus vascularisé et perméable, mais les atteintes fœtales sont moins sévères voire inexistantes : on note surtout une atteinte rétinienne



(choriorétinite) à la naissance ou qui se développe plusieurs années après, se compliquant très rarement d'une perte de vision.

A la naissance, le nouveau-né dont la sérologie est positive est souvent asymptomatique (toxoplasmose congénitale latente). Sa prise en charge précoce permet d'éviter les possibles futures complications oculaires et neurologiques.

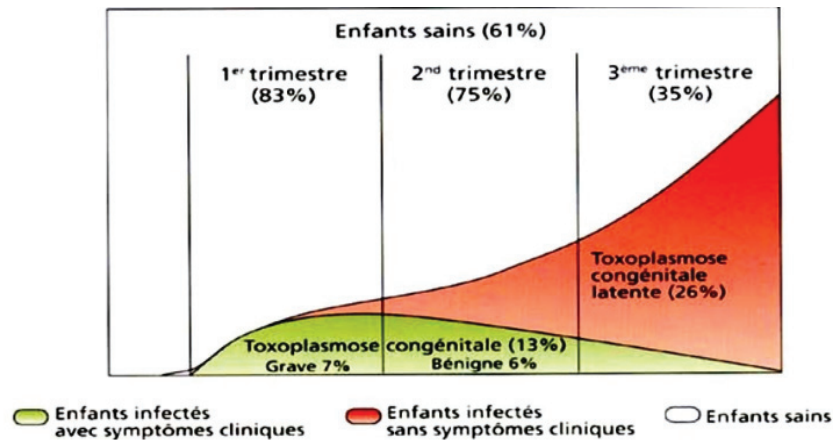


Figure 19 : Taux de transmission et gravité de la toxoplasmose congénitale en fonction du terme de la grossesse (133)

#### 4.3.4 Dépistage et diagnostic

Le dépistage de la toxoplasmose est obligatoire chez la femme enceinte et consiste en une sérologie des anticorps IgM et IgG antitoxoplasmiques au premier mois de grossesse (Figure 20).

Les IgM apparaissent quelques jours après la contamination et peuvent persister plusieurs semaines, alors que les IgG apparaissent entre le 10<sup>ème</sup> et le 20<sup>ème</sup> jour, augmentent jusqu'à 3 mois, puis diminuent et stagnent à un taux constant plusieurs dizaines d'années.

On appelle séroconversion l'apparition d'IgG entre 2 sérologies réalisées à 2 ou 3 semaines d'intervalle. Elle signe une contamination inférieure à un mois depuis la 1<sup>ère</sup> sérologie. La mesure de l'avidité des IgG permet de dater l'infection en cas de doute si la femme enceinte s'est contaminée avant ou pendant la grossesse.

La technique la plus fréquemment utilisée pour la sérologie de la toxoplasmose est un test immuno-enzymatique de type ELISA utilisant des protéines ou des parties du parasite que les

IgM et les IgG reconnaissent. Toutes les femmes enceintes non immunisées doivent réaliser leur sérologie mensuelle dans le même laboratoire et suivant la même technique.

### Première sérologie de la toxoplasmose en début de grossesse

IgM – IgG –	IgM – IgG +	IgM + IgG –	IgM + IgG +		
Femme enceinte jamais en contact avec le parasite donc non immunisée	Contamination avant la grossesse	Sérologie 2 à 3 semaines plus tard	Datation de l'infection par mesure de l'avidité des IgG		
		IgG + Début de séroconversion Contamination en début de grossesse	Avidité faible	Avidité forte	
			Sérologie 3 semaines plus tard et titrage IgG	Infection datant de + de 4 mois	
<b>Prévention primaire</b> <b>Sérologie mensuelle</b> jusqu'à l'accouchement	<b>Immunité</b> <b>Pas de suivi particulier</b>	<b>Traitement femme enceinte</b> Echographie morphologique Amniocentèse dès 18 SA	Titre doublé Infection récente – de 2 mois	Titre stable Infection datant de + de 2 mois	Immunité

Figure 20 : Sérologie de la toxoplasmose et conduite à tenir en début de grossesse

#### 4.3.5 Traitement

Le traitement de la femme enceinte infectée au cours de la grossesse repose sur l'utilisation d'un macrolide, la spiramycine (Rovamycine®), à raison de 9MUI /jour en 3 prises jusqu'à l'accouchement. Cet antibiotique se concentre dans le placenta mais ne passe pas chez le fœtus. Il permettrait de réduire le passage transplacentaire du parasite de 50 à 60% (131). Avant 18 SA, on traite toute présomption de séroconversion (9). L'intérêt n'est pas de guérir la femme enceinte, mais de prévenir la contamination fœtale.

Une méta-analyse d'environ 3000 études de la revue Cochrane en 2010 ne retrouve pas de diminution significative du risque de transmission du parasite au fœtus lors d'une séroconversion maternelle avec le traitement par spiramycine. Par contre, le traitement est bien associé à une diminution de la gravité des atteintes fœtales (134). Il ressort cependant

d'une autre méta-analyse par la *Systematic Review On Congenital Toxoplasmosis* en 2007 que le traitement par spiramycine est bien bénéfique contre la transmission maternofoetale s'il est administré moins de 3 semaines après la séroconversion (125).

Un suivi échographique et un diagnostic prénatal par amniocentèse sont également programmés pour savoir si le fœtus est atteint, avec l'accord de la femme enceinte. L'amniocentèse peut être pratiquée à partir de 18 SA et consiste à prélever du liquide amniotique pour détecter la présence du parasite par une technique de biologie moléculaire (PCR).

Si le fœtus est infecté mais que l'échographie morphologique est normale, le traitement par spiramycine est modifié par un traitement associant pyriméthamine et sulfadiazine (Malocide® + Adiazine®). L'association d'un antiparasitaire, la pyriméthamine, et d'un antibiotique, la sulfadiazine, de la classe des sulfamides, est synergique et pénètre le placenta afin d'agir sur les parasites du fœtus et de prévenir les malformations (132).

Le traitement de la femme enceinte et du fœtus associe donc jusqu'à l'accouchement :

Malocide® 50 mg : 1 cpr/jour + Adiazine® 500 mg : 6 cpr/jour en 4 à 6 prises  
+ Lederfoline® 25 mg 2 cpr tous les 7 jours (125)

La pyriméthamine est un inhibiteur de la dihydrofolate synthétase, enzyme qui transforme l'acide folique en acide folinique. L'acide folinique est le métabolite actif de l'acide folique, dont le parasite a besoin pour se développer. Le risque d'anémie est donc prévenu par l'administration hebdomadaire d'acide folinique (Lederfoline®). La pyriméthamine a aussi une toxicité hématologique nécessitant une numération de la formule sanguine tous les quinze jours. Enfin la sulfadiazine, comme tout sulfamide, présente un risque rare mais grave d'épidermolyse bulleuse (syndrome de Lyell) à prendre en compte.

A la naissance, le nouveau-né bénéficiera d'une sérologie, et si elle est positive, d'un traitement pendant 1 an et d'un suivi ophtalmologique jusqu'à l'adolescence.

#### 4.3.6 Prévention et conseils à l'officine

Il n'existe pas de vaccin contre *Toxoplasma gondii*.

La prévention de la contamination par *Toxoplasma gondii* concerne les femmes enceintes non immunisées (sérologie négative tout au long de la grossesse) et repose sur des précautions hygiéno-diététiques parues initialement au bulletin épidémiologique hebdomadaire de 1996 (135).

- *Bien faire cuire la viande sur toute l'épaisseur ou la surgeler.*
- *Rincer soigneusement les herbes aromatiques, les fruits et légumes terreux ou consommés crus, et/ou les faire cuire ou les peler avant consommation*
- *Se laver les mains avant les repas, après contact avec de la viande crue ou des légumes et fruits crus*
- *Laver après chaque préparation le plan de travail et les ustensiles de cuisine*
- *Eviter de manipuler la litière du chat ou porter des gants et se laver soigneusement les mains après. La litière doit être nettoyée tous les jours à l'eau bouillante*
- *Porter des gants pour jardiner et se laver les mains ensuite*

A l'officine, on peut rappeler ces précautions à la femme enceinte qui sont souvent confondues avec celles de la listériose, en lui demandant d'abord si elle a réalisé ses premières prises de sang et si elle est immunisée contre la toxoplasmose.

On peut aussi lui remettre une fiche d'information récapitulative du dépistage et des précautions à prendre. Elle peut être réalisée par la pharmacie ou tirée des organismes officiels (HAS, ANAES (136)) ou spécialisés (réseau périnatal AURORE) (Figure 21). Il est possible de rassurer la femme enceinte si elle se contamine pendant la grossesse malgré toutes les précautions prises en lui rappelant qu'il existe des traitements de prévention secondaire et que les formes graves de toxoplasmose à la naissance sont aujourd'hui rares en France.

## 4.4 Sérologie de la rubéole

### 4.4.1 *Epidémiologie et mode de transmission*

La rubéole est une infection virale causée par un virus à ARN enveloppé qui ne survit pas dans l'environnement. C'est une maladie essentiellement infantile qui prédomine au printemps. On estime que 90% des femmes en âge de procréer sont immunisées contre la rubéole, soit par contact antérieur avec le virus, soit par la vaccination (137). La rubéole est bénigne pour la femme enceinte mais dangereuse pour l'embryon.

La transmission du virus est interhumaine et se fait par voie respiratoire (toux, éternuements, paroles). La contagiosité se situe entre le 8<sup>ème</sup> jour précédant l'éruption et le 8<sup>ème</sup> jour suivant. La contamination des femmes enceintes concerne celles au contact d'une population pédiatrique (crèches, écoles, hôpital) ou ayant déjà des enfants.

#### *4.4.2 Formes cliniques de la rubéole maternelle et congénitale*

L'infection chez la femme enceinte peut être asymptomatique dans 50% des cas, ou se manifester par une éruption non caractéristique de petites macules roses pâles atteignant d'abord le visage, puis le tronc et les membres, des adénopathies cervicales et des arthralgies (137).

La primo-infection rubéolique chez la femme enceinte peut avoir de graves conséquences pour l'embryon et le fœtus : lorsque le virus traverse le placenta on parle de rubéole congénitale. Le risque de transmission du virus et donc de rubéole congénitale est maximal en début et en fin de grossesse. Le risque de transmission atteint 90% jusqu'à 12 SA et 100% en toute fin de grossesse (138).

Si la contamination fœtale a lieu avant 12 SA, pendant l'embryogénèse, l'infection virale se traduit essentiellement par des malformations cardiaques (persistance du canal artériel, hypoplasie de l'artère pulmonaire), des atteintes au niveau de l'oreille (diminution de l'audition ou surdité) de l'œil (cataracte, rétinopathie, microphthalmie) et du système nerveux central, ou encore par des avortements spontanés. La gravité de la rubéole congénitale coïncide donc avec un risque de transmission maximal au 1<sup>er</sup> trimestre.

Entre 12 et 18 SA, l'atteinte fœtale est moins sévère avec essentiellement une diminution de l'audition. Au-delà de 18 SA, le risque de malformations semble nul (Figure 21).

#### *4.4.3 Dépistage et diagnostic*

La sérologie réalisée avant le 3<sup>ème</sup> mois de grossesse a pour objectif de déterminer le statut immunitaire des femmes enceintes vis-à-vis de la rubéole et de dépister les femmes enceintes séronégatives. Elle est obligatoire, sauf si la femme enceinte dispose de résultats écrits prouvant la vaccination en 2 injections ou prouvant l'immunité. Une deuxième sérologie est

reconduite avant 18 SA, si la femme enceinte n'était pas immunisée à la première sérologie, afin de détecter une éventuelle séroconversion pendant cette période. Elle est aussi obligatoire.

La sérologie de la rubéole s'effectue par recherche d'IgG spécifiques par test immunoenzymatique ou test de neutralisation. Du fait de leur mauvaise sensibilité mais de leur bonne spécificité, la recherche d'IgM ne doit être réalisée qu'en cas d'éruption pendant la grossesse ou de séroconversion entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> sérologie. En cas de séroconversion, la recherche d'IgM doit être associée à la mesure de l'avidité des IgG pour confirmer une primo-infection.

#### *4.4.4 Traitement, prévention et conseils à l'officine*

Il n'existe pas de traitement curatif de la rubéole pendant et en dehors de la grossesse.

En cas de primo-infection avérée avant 18 SA, une surveillance échographique des malformations est instaurée. Un diagnostic prénatal par amniocentèse peut être proposé si la séroconversion a eu lieu entre 12 et 18 SA pour vérifier si le fœtus est infecté. Ce diagnostic n'est pas proposé avant 12 SA car on sait que le risque de transmission au fœtus est maximal.

En cas de malformations retrouvées à l'échographie, d'un diagnostic prénatal positif entre 12 et 18 SA, ou d'une infection maternelle survenant avant 12 SA comportant un risque élevé de transmission et de malformations sévères, une interruption médicale de grossesse peut être proposée.

La vaccination n'est possible et recommandée qu'après l'accouchement en raison d'une innocuité non démontrée pendant la grossesse. En effet le vaccin de la rubéole est un vaccin vivant et le risque théorique de syndrome de rubéole congénitale par injection du vaccin est estimé à 0,5%. Cependant aucune rubéole congénitale malformative n'a été décrite suite à une vaccination accidentelle pendant la grossesse (139). La vaccination est réalisée par l'injection d'un vaccin trivalent Rougeole Oreillons Rubéole (ROR) à l'accouchement et renouvelée au minimum un mois plus tard.

La généralisation de la vaccination ROR chez les nourrissons nés à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2018 par une injection dès 12 mois, puis entre 16 et 18 mois, devrait théoriquement protéger l'ensemble des futures femmes enceintes françaises contre la rubéole.

A l'officine, on peut conseiller à la femme enceinte séronégative de surveiller l'apparition d'éruption cutanée et d'éviter les contacts avec les adultes et enfants porteurs d'une éruption cutanée jusqu'à 18 SA. On peut aussi intervenir auprès des femmes ayant un projet de grossesse, qui peuvent être repérées par la prescription d'acide folique si les recommandations sont bien suivies, en recommandant la vaccination ROR, dont la deuxième injection doit avoir lieu au moins 2 mois avant la conception.

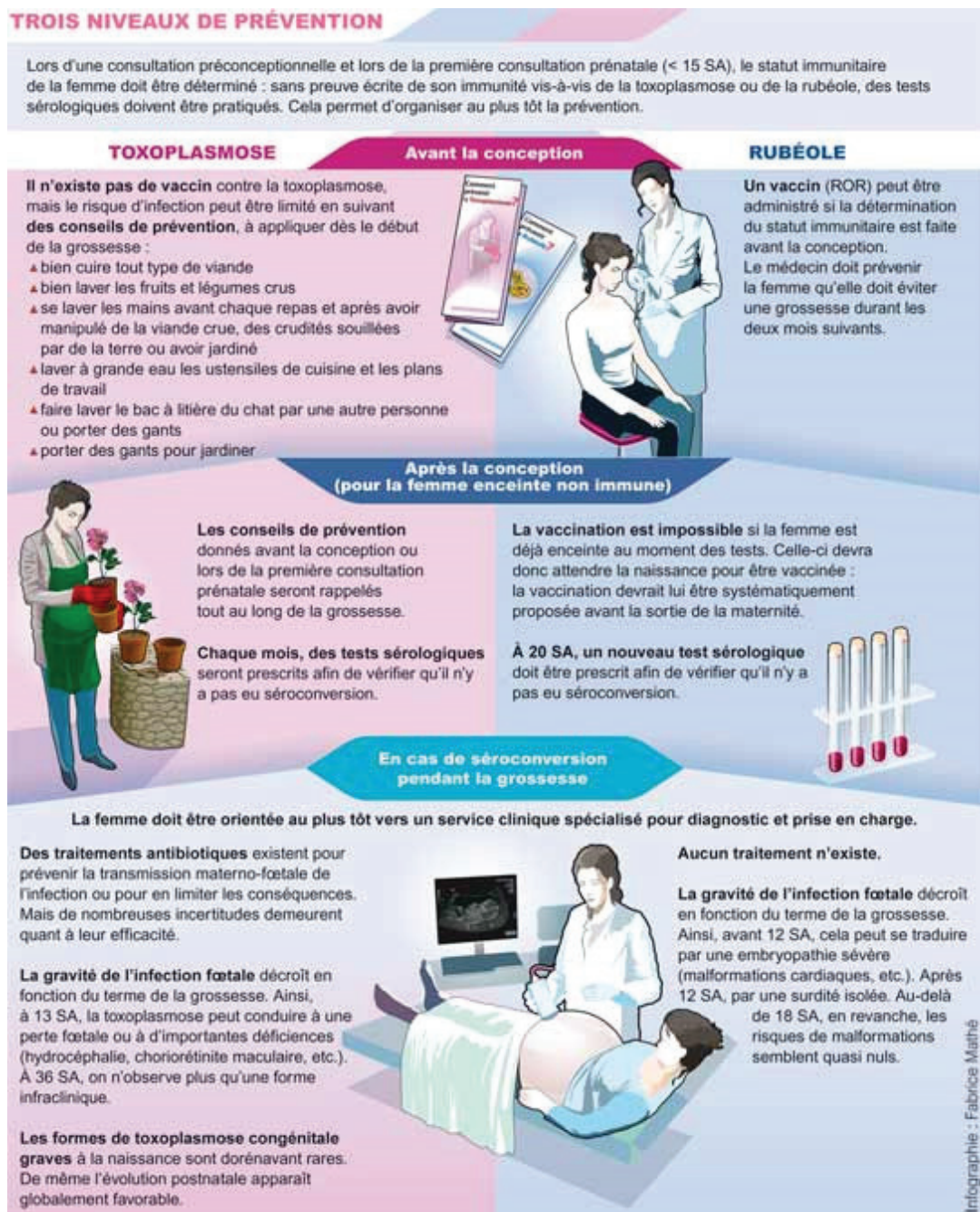


Figure 21 : Toxoplasmose et Rubéole, trois niveaux de prévention pendant la grossesse (138)

## 4.5 Recherche de l'antigène Hbs

La recherche de l'antigène Hbs pour le dépistage de l'hépatite B chez la femme enceinte doit maintenant être réalisée à la 1<sup>ère</sup> consultation prénatale selon la HAS (101) (Tableau 13). Elle est obligatoire au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse selon la réglementation (100), mais il est tout à fait possible de la réaliser avant.

### 4.5.1 *Epidémiologie et Transmission*

L'hépatite B est une infection virale causée par un virus à ADN résistant au milieu extérieur. Le virus est composé de protéines de surface (antigène Hbs), de protéines de la nucléocapside entourant l'ADN (antigène Hbc) et de protéines solubles (antigène Hbe). L'hépatite B est une maladie du foie touchant les hépatocytes. Elle est d'abord aigüe, puis peut soit se résoudre spontanément, soit devenir chronique avec un risque d'évolution vers une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire.

En France on estime à environ 300 000 le nombre de personnes porteuses de l'hépatite B chronique. Le taux de couverture vaccinale, bien qu'en augmentation, était seulement de 30% en 2007 (140). Entre 1% et 1,5% des femmes enceintes sont porteuses chroniques de l'antigène Hbs, donc atteintes d'hépatite B chronique.

Le virus de l'hépatite B se transmet par les liquides corporels donc par voie sanguine, sexuelle, par matériel contaminé ou encore au cours de la grossesse et surtout de l'accouchement.

### 4.5.2 *Formes cliniques*

L'hépatite B aigüe est caractérisée par l'apparition de l'antigène Hbs et de sa disparition dans les 6 mois. Elle est généralement asymptomatique, et peut évoluer soit en guérison spontanée dans 90% des cas avec l'apparition d'anticorps anti-Hbs, soit en hépatite B chronique dans 10% des cas.

L'hépatite B chronique se définit par la persistance de l'antigène Hbs pendant plus de 6 mois. Son origine serait une réponse immunitaire insuffisante n'entraînant pas de destruction des



hépatocytes infectés. Elle est le plus souvent active, c'est-à-dire que le virus est toujours en répllication, mais peut être aussi latente (140).

Parmi les femmes enceintes chez lesquelles on retrouve l'antigène Hbs, 95% d'entre elles sont des porteuses chroniques de l'hépatite B. Cette infection ne s'aggrave pas pendant la grossesse et le virus n'est pas tératogène. Il existe un risque augmenté de diabète gestationnel chez les femmes enceintes infectées par le virus de l'hépatite B, mais la cause n'est pas identifiée. Certaines formes d'hépatites très actives augmenteraient le risque de prématurité (141). Le risque de transmission du virus au fœtus dépend de la charge virale (ADN du virus). Plus cette dernière est élevée, plus la contagiosité est grande (12).

Le problème de l'hépatite B en cours de grossesse est la transmission du virus au nouveau-né lors de l'accouchement, lorsqu'il est en contact avec le sang maternel et les sécrétions génitales. En effet s'il est contaminé, le risque de passage à la forme chronique de l'hépatite B est de 90%, avec une évolution beaucoup plus rapide vers la cirrhose à l'adolescence en l'absence de traitement.

#### *4.5.3 Dépistage et diagnostic*

Le dépistage chez la femme enceinte repose sur la recherche de l'antigène Hbs dans le sérum. En cas de positivité, une sérologie complète de l'hépatite B sera réalisée comprenant les anticorps anti-Hbs, anti-Hbc et anti-Hbe, ainsi que la recherche des marqueurs de répllication virale comprenant l'antigène Hbe et l'ADN du virus.

En outre, la détection de l'antigène Hbs chez la femme enceinte implique de réaliser un bilan hépatique, de rechercher d'autres co-infections, comme l'hépatite C et l'infection par le VIH, et de réaliser un bilan de l'entourage.

Ces examens complémentaires permettent de distinguer une hépatite B aigüe d'une hépatite B chronique, et d'estimer le risque de transmission par mesure de la répllication virale. Lorsque les marqueurs de répllication virale chez la femme enceinte sont positifs, le risque de transmission et d'infection néonatale en l'absence de sérovaccination est proche de 90%.

#### 4.5.4 Prévention et traitement

La prévention de l'hépatite B néonatale repose sur la sérovaccination de tous les nouveaux nés de mère Ag Hbs positive, quelle que soit l'hépatite B maternelle.

La sérovaccination associe l'injection d'immunoglobulines anti-Hbs (sérothérapie) et la vaccination. Le protocole est de réaliser dans les 12h suivant la naissance une injection intramusculaire de 100 UI d'immunoglobulines anti-Hbs et une première vaccination par un vaccin recombinant de l'hépatite B (Engerix B10<sup>®</sup>, Hbvax pro 5<sup>®</sup>). Puis de réaliser un rappel soit à 1 mois, 2 mois et 12 mois, soit à 1 mois et 6 mois. Enfin une surveillance néonatale par sérologie de l'hépatite B est mise en place.

En cas d'hépatite B aigüe chez la femme enceinte, aucun traitement maternel n'est envisagé compte tenu de l'évolution souvent favorable. En cas d'hépatite B chronique découverte pendant la grossesse, un suivi chez un hépatologue est recommandé, et l'intérêt d'un traitement par antiviral à partir de 28 SA peut être discuté en fonction de la charge virale. Le ténofovir (Viread<sup>®</sup>), un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, semble être l'antiviral de 1<sup>er</sup> choix compte tenu son profil de sécurité pendant la grossesse et des faibles résistances qu'il induit (140).

## 4.6 Glycosurie et protéinurie

La recherche de glucose et d'albumine dans les urines à l'aide d'une bandelette urinaire est obligatoire à chaque mois de grossesse. La recherche de leucocytes et de nitrites pour dépister une bactériurie ou une infection urinaire est seulement recommandée.

### 4.6.1 *Glycosurie*

La glycosurie correspond à la présence de glucose dans les urines.

Normalement, il n'y a pas ou peu de glucose dans les urines car il est réabsorbé au niveau rénal. Le taux maximal normal de glucose dans les urines est estimé à 120 mg/dL. La glycosurie dépend de la glycémie plasmatique et du seuil de réabsorption rénal. Une présence significative de glucose dans les urines est retrouvée chez le diabétique non traité.

La recherche de glycosurie permettrait de dépister un diabète gestationnel chez la femme enceinte, mais pour certains auteurs, la sensibilité et la spécificité de la glycosurie dans le dépistage du diabète gestationnel sont mauvaises et la glycosurie ne devrait plus être utilisée (33,142,143). En effet, l'excrétion urinaire de glucose est augmentée au cours de la grossesse par augmentation physiologique du taux de filtration glomérulaire et diminution du seuil rénal de réabsorption tubulaire du glucose (9,142). Il est donc possible que certaines femmes enceintes présentent une glycosurie sans diabète gestationnel.

La recherche de glycosurie à l'aide d'une bandelette urinaire pendant la grossesse reste cependant obligatoire à chaque mois et jusqu'à l'accouchement. Le pharmacien d'officine doit donc pouvoir conseiller la femme enceinte sur le **bon usage des bandelettes urinaires et l'interprétation des résultats.**

#### 4.6.2 Protéinurie

La protéinurie correspond à la présence de protéines dans les urines. L'intérêt de sa recherche est de dépister une pré-éclampsie. Il existe un possible passage de protéines dans les urines par l'augmentation physiologique du DFG pendant la grossesse, mais qui ne dépasse pas 0,3g/24h quel que soit le terme.

La recherche de protéinurie est obligatoire à chaque mois de grossesse jusqu'à l'accouchement. Une coloration correspondant à une croix (ou plus) sur la bandelette (Figure 22) signifie une protéinurie supérieure à 0,3g/L. Lorsqu'elle est associée à une HTA au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, une consultation médicale est nécessaire en urgence.

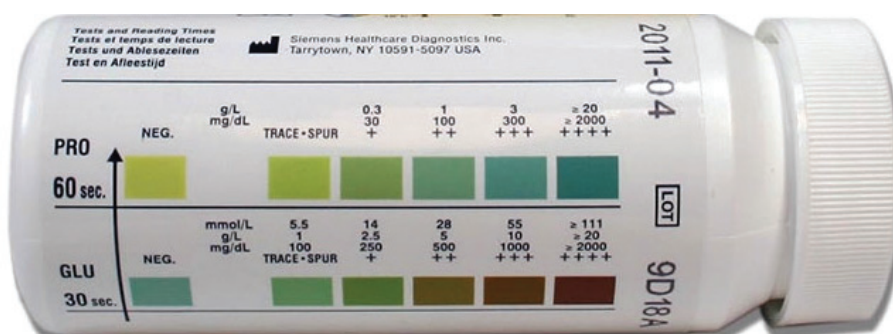


Figure 22 : Principe de lecture des résultats d'une bandelette urinaire détectant des protéines (PRO) et du glucose (GLU)

## 5. Examens biologiques recommandés et conseils à l'officine

Certains examens sont systématiquement proposés comme la sérologie VIH, alors que d'autres ne sont recommandés qu'en présence de facteur(s) de risques.

### 5.1 Sérologie du VIH

Le Virus d'Immunodéficience Humaine (VIH) est un rétrovirus responsable, en l'absence de traitement, du Syndrome d'Immunodéficience Acquisée (SIDA). Ce stade de la maladie est caractérisé par une diminution des défenses immunitaires de l'organisme, notamment une baisse des lymphocytes TCD4, avec une possibilité d'infections opportunistes (8).

En France environ 2 pour 1000 femmes enceintes sont infectées par le VIH (9,144). Il y a entre 6000 et 7000 nouveaux cas chaque année dans la population générale, dont 42% sont des femmes. La découverte de la séropositivité chez les femmes se fait dans presque un tiers des cas lors du dépistage proposé en début de grossesse (144,145).

Le dépistage du VIH doit être systématiquement proposé à toutes les femmes enceintes au 1<sup>er</sup> trimestre, même si elles ont déjà bénéficié d'un dépistage avant la grossesse. Le consentement est nécessaire pour réaliser le dépistage (52).

L'intérêt majeur de ce dépistage est de mettre en place un traitement antirétroviral précoce afin de diminuer la charge virale chez les femmes enceintes découvertes séropositives, et de diminuer le taux de transmission mère-enfant du virus lors de l'accouchement. En effet, en l'absence de traitement, ce taux de transmission varie de 15 à 30% lors de l'accouchement et peut atteindre 40% lors de l'allaitement. Alors que sous traitement antirétroviral, le taux de transmission peut diminuer jusqu'à 0,3% en cas de charge virale indétectable, c'est à dire inférieure à 50 copies/mL (144).

Le dépistage chez la femme enceinte est le même que dans la population générale et repose sur la réalisation de 2 tests ELISA combinés (recherchant l'antigène p24 et les anticorps anti-VIH), qui seront confirmés par un Western Blot en cas de positivité. Un test positif au VIH implique une annonce médicale encadrée, l'estimation du stade de la maladie par la réalisation d'une numération des lymphocytes TCD4 et le dosage de la charge virale, et enfin la recherche d'autres co-infections fréquemment associées (144).

Le traitement antirétroviral pour la prévention de la transmission mère-enfant du virus peut débuter dès 14 SA, ou être différé à 24 SA pour diminuer les effets indésirables si le nombre de copies n'est pas trop élevé (< 10 000 copie/mL). Ce traitement repose sur l'utilisation de 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ((zidovudine + lamivudine) ou (ténofovir + emtricitabine)) associée à un inhibiteur de protéase (lopinavir, atazanavir ou darunavir) boosté par le ritonavir, et ce jusqu'à l'accouchement. Ce protocole sera ensuite soit modifié, soit poursuivi à l'identique après la grossesse (144).

## 5.2 Sérologie de l'hépatite C

Le dépistage de l'hépatite C chez la femme enceinte n'est pas systématiquement proposé et ne concerne que certaines populations à risques : toxicomanie, transfusion possible.

## 5.3 Dosage sanguin d'hCG

Le dosage sanguin d'hCG n'est recommandé qu'en cas de doute sur la grossesse. Un deuxième dosage sanguin d'hCG n'est recommandé qu'en cas de suspicion de grossesse extra-utérine ou de fausse couche spontanée.

## 5.4 Hémogramme

La réalisation d'une numération de la formule sanguine (NFS) est obligatoire au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse, mais également recommandée avant le 3<sup>ème</sup> mois en cas de facteurs de risque de carence martiale et d'anémie ferriprive (69) :

- Métrorragies préexistantes à la grossesse
- Grossesses rapprochées et multiparité
- Grossesses gémellaires
- Défaut d'absorption (maladie inflammatoire chronique, résection digestive, consommation importante de phytates chélateurs du fer)
- Carence d'apports nutritionnels (précarité socioéconomique, régime végétalien)

La NFS comporte notamment le dosage de l'hémoglobine. En cas d'hémoglobine inférieure à la normale (Hb < 11g/L) au 1<sup>er</sup> trimestre, la mesure de la ferritinémie peut permettre de diagnostiquer une anémie par carence martiale. En effet les autres constantes érythrocytaires

pour le diagnostic de l'anémie ferriprive (volume globulaire moyen et concentration corpusculaire moyenne) diminuent plus tardivement au cours de la grossesse (69). La mesure de la ferritinémie n'est cependant pas recommandée au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse.

En cas d'anémie légère à modérée par carence martiale en début de grossesse, il est recommandé par le CNGOF et l'INPES d'instaurer une supplémentation de 40 à 60 mg de fer élément. La dose doit cependant être adaptée à la sévérité de l'anémie, mais aucune recommandation n'existe sur la dose de fer à administrer à la femme enceinte en fonction des valeurs de l'hémoglobine. La carence en fer et la prévention de l'anémie ferriprive chez les femmes enceintes à risque ayant une hémoglobine normale au 1<sup>er</sup> trimestre, ne nécessitent pas de traitement selon les recommandations françaises, ce qui n'est pas le cas des recommandations anglo-saxonnes (80).

L'hémogramme, lorsque qu'il est réalisé avant le 3<sup>ème</sup> mois de grossesse, permet donc de dépister et de traiter une anémie ferriprive par une supplémentation en fer adaptée.

## 5.5 Marqueurs sériques du dépistage de la trisomie 21

L'expression « dépistage de la trisomie 21 » correspond plus précisément au dépistage d'un risque augmenté de trisomie 21. Toutes les étapes du dépistage et du diagnostic ne sont pas obligatoires, mais doivent être systématiquement proposés à la femme enceinte.

Il repose sur le calcul du risque combiné de trisomie 21, qui prend en compte l'âge de la mère, les marqueurs sériques et la mesure de la clarté nucale sur l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre. Un risque combiné inférieur à 1/1000 est considéré comme normal.

Le risque d'aberration chromosomique et en particulier de trisomie 21 augmente avec l'âge de la femme enceinte. Les marqueurs sériques doivent être dosés entre 11 et 13 SA. Ce sont la  $\beta$ -hCG libre et la PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein A) (111). Leur dosage nécessite une prise de sang maternelle.

En cas de risque combiné compris entre 1/1000 et 1/51, le risque de trisomie 21 fœtal est augmenté. Depuis janvier 2019, la HAS recommande dans ce cas la réalisation d'un test ADN LC T21 qui consiste à rechercher et quantifier des séquences spécifiques du chromosome 21 de l'ADN circulant du fœtus présent dans la circulation maternelle. Ces recommandations visent à réduire le nombre d'amniocentèses et de choriocentèses inutiles et ainsi diminuer le

risque de perte fœtale lié à ces examens invasifs. En cas de test négatif, la procédure de dépistage s'arrête (146).

En cas de risque combiné d'emblée supérieur à 1/50, ou de test ADN LC T21 positif, il est proposé à la femme enceinte la réalisation d'un diagnostic prénatal par amniocentèse ou choriocentèse à partir de 14 SA afin de confirmer le diagnostic de trisomie 21 (102).

## 5.6 Examen Cytobactériologique des Urines (ECBU)

La grossesse est un facteur de risque de complication d'infection urinaire. Les troubles urinaires chez la femme enceinte peuvent se manifester par une colonisation urinaire (bactériurie asymptomatique), une cystite aigüe, ou une pyélonéphrite (147–149). L'infection urinaire est l'infection la plus fréquente au cours de la grossesse, et sa principale complication est la menace d'accouchement prématuré (12).

Concernant la colonisation urinaire, le dépistage est assuré par un ECBU et/ou la bandelette urinaire : l'ECBU est conseillé d'emblée aux femmes enceintes à risques d'infection urinaire (femmes enceintes diabétiques, souffrant d'uropathies ou ayant des antécédents de cystite aigüe récidivante). Dans ce cas il est réalisé suite à la première consultation de grossesse, puis tous les mois à partir du 4<sup>ème</sup> mois (150).

Pour les femmes enceintes sans risque particulier ou sans symptômes cliniques, la colonisation urinaire peut être dépistée par bandelette urinaire mensuelle. En cas de positivité des leucocytes et/ou des nitrites, la bactériurie est confirmée par ECBU. La colonisation urinaire chez la femme enceinte doit être dépistée et traitée en raison du risque d'évolution vers la pyélonéphrite (150). Concernant la cystite aigüe, un ECBU doit être réalisé chez toutes les femmes enceintes devant des symptômes cliniques évocateurs d'infection urinaire : brûlures et douleurs mictionnelles, pollakiurie, mictions impérieuses.

L'ECBU est toujours associé à la réalisation d'un antibiogramme. Le traitement antibiotique peut être probabiliste en cas de cystite aigüe, ou différé aux résultats de l'antibiogramme en cas de suspicion de colonisation urinaire.

Le traitement probabiliste d'une cystite aigüe repose sur la fosfomycine trométamol en prise unique (1<sup>ère</sup> intention) ou sur le pivmécillinam à raison de 400 mg 2 fois/j pendant 7 jours (2<sup>ème</sup> intention). Le traitement différé aux résultats de l'antibiogramme de la colonisation

urinaire repose sur l'amoxicilline à raison de 1g 3 fois/j pendant 7 jours, le pivmécillinam à 400 mg 2 fois/j pendant 7 jours ou sur la fosfomycine trométamol en prise unique. D'autres antibiotiques peuvent être utilisés au-delà de la deuxième intention: nitrofurantoïne, thiméthoprime (148)...

**A l'officine**, le pharmacien pourra conseiller la femme enceinte sur la **lecture de la bandelette urinaire et la réalisation de l'ECBU**, et l'orienter rapidement vers une consultation médicale ou les urgences en cas de signes d'infection urinaire (cystite, pyélonéphrite).

### 5.7 Glycémie à jeun : dépistage du diabète et du diabète gestationnel

Le dépistage du diabète gestationnel repose sur deux examens à deux moments de la grossesse : une glycémie veineuse à jeun au 1<sup>er</sup> trimestre et une HyperGlycémie Provoquée par voie Orale (HGPO) au 2<sup>ème</sup> trimestre. Ces 2 examens sont réalisés chez la femme enceinte en fonction des facteurs de risque de diabète gestationnel.

La réalisation d'une glycémie à jeun au 1<sup>er</sup> trimestre est recommandée chez toutes les femmes enceintes possédant au moins un facteur de risque : âge supérieur à 35 ans, IMC supérieur ou égal à 25 kg/m<sup>2</sup>, origine ethnique africaine ou asiatique, antécédent familial de diabète de type 2, antécédent personnel de diabète gestationnel, de macrosomie fœtale ou de mort in utero inexplicquée (12).

#### *5.7.1 Epidémiologie*

Le diabète gestationnel (DG) est une anomalie de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse. Le diabète gestationnel concerne environ 8 % des grossesses en France. Sa prévalence augmente avec l'âge de la mère et son IMC au moment de la grossesse. Elle est multipliée par 2 à partir de 35 ans ou en cas d'IMC de plus de 25 kg/m<sup>2</sup> (surpoids, obésité). L'incidence du diabète gestationnel est également en augmentation depuis une dizaine d'années (33). En effet, les grossesses sont plus tardives et plus de femmes enceintes sont en surpoids, probablement du fait d'un mode de vie plus sédentaire (50). Les nouvelles modalités de dépistage depuis 2010 pourraient éventuellement augmenter le nombre de faux positifs (50).



Parmi les diabètes dépistés au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse par la glycémie à jeun, il semblerait que 15% soient en fait des diabètes de type 2 méconnus préexistants à la grossesse, détectés par une glycémie particulièrement élevée (supérieure à 1,26 g/L) en cours de grossesse, et confirmés après l'accouchement (12).

Le diabète gestationnel apparaît normalement le plus souvent à partir de 24 SA, soit au 2<sup>ème</sup> trimestre, mais chez certaines patientes, la réalisation du dépistage par la glycémie à jeun permet un diagnostic et une prise en charge thérapeutique précoce du diabète gestationnel.

Le diabète gestationnel régresse normalement après la grossesse, mais il existe un risque de 30% de récurrence lors des grossesses suivantes. Les femmes enceintes en surcharge pondérale, avec un diabète gestationnel détecté au 1<sup>er</sup> trimestre, ou ayant eu une nécessité de recours à l'insuline pendant la grossesse ont un risque de survenue d'un diabète de type 2 multiplié par 7 à long terme (après 25 ans environ).

### 5.7.2 *Physiopathologie et complications*

La survenue du diabète gestationnel est probablement liée à une insulinosécrétion pancréatique insuffisante en réponse à l'insulinorésistance induite par les modifications hormonales et majorée par certains facteurs de risques comme la sédentarité et le surpoids (33). Il est possible que certains comportements alimentaires et la pratique d'une activité physique diminuent le risque de survenue de DG, bien que l'âge et les antécédents personnels de DG soient des facteurs de risque importants. Selon *Zhang et al*, une augmentation de la consommation de fibres contenues dans les fruits, légumes et céréales, de plus de 5 g/j au cours de la grossesse, diminuerait le risque de survenue de diabète gestationnel de 23% (30).

Les complications du diabète gestationnel sont directement en lien avec l'hyperglycémie maternelle. Celle-ci entraîne une hyperglycémie chez le fœtus car le glucose traverse le placenta, ainsi qu'un hyperinsulinisme fœtal réactionnel. L'insuline contribue à la croissance fœtale, par l'augmentation du tissu adipeux et la stimulation de production du facteur de croissance IGF (Insulin-like Growth Factor), mais si elle est présente en quantité trop élevée, la taille et/ou le poids du fœtus seront excessifs.

La macrosomie fœtale et néonatale est la principale complication du diabète gestationnel. Elle est définie par un poids de naissance supérieur à 4 kg, et concernerait 17 à 30% des femmes

enceintes diabétiques. Elle peut être associée à une dystocie des épaules, ou blocage des épaules au niveau de la symphyse pubienne, qui entraîne un risque d'hypoxie fœtale et de fracture de la clavicule (33). Le diabète gestationnel peut être aussi à l'origine d'une mort fœtale in utero, ou encore d'un hydramnios, c'est-à-dire un excès de liquide amniotique qui augmente le risque d'accouchement prématuré et de rupture prématurée des membranes. A la naissance, le DG maternel peut entraîner chez le nouveau-né une hypoglycémie néonatale et/ou une détresse respiratoire généralement liée à la prématurité. Chez la femme enceinte ayant un diabète gestationnel, il existe une augmentation du risque de prééclampsie et du risque infectieux notamment d'infections urinaires, un risque plus élevé de recours à la césarienne à cause de la macrosomie fœtale, et enfin un risque augmenté d'hémorragies de la délivrance (33).

### 5.7.3 Dépistage et interprétations de la glycémie à jeun

Le dépistage a lieu par la réalisation d'une prise de sang en laboratoire d'analyse médicale et consiste à mesurer la glycémie veineuse à jeun. L'étude HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*) menée en 2008 a montré que des complications fœto-maternelles survenaient à des valeurs glycémiques considérées comme normales dans la population générale. Le seuil glycémique pour le diagnostic de diabète gestationnel a donc été abaissé à 0,92 g/L.

Une glycémie veineuse à jeun inférieure à 0,92 g/L au 1<sup>er</sup> trimestre est normale, mais ne permet pas d'écarter formellement un diabète gestationnel. Une hyperglycémie provoquée par voie orale sera réalisée au 2<sup>ème</sup> trimestre entre 24 et 28 SA (voir II.5).

Une glycémie à jeun comprise entre 0,92 et 1,26 g/L suggère la probabilité d'apparition d'un diabète gestationnel au 2<sup>ème</sup> trimestre, et nécessite donc une prise en charge précoce, au moins nutritionnelle et associée à une autosurveillance glycémique.

Une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L au 1<sup>er</sup> trimestre, confirmée par une seconde glycémie à jeun, correspond à un diabète de type 2, préexistant à la grossesse. Il nécessite une surveillance obstétricale rapprochée car le diabète de type 2 augmente le risque de survenue de malformations cardiaques et neurologiques, d'avortements spontanés et de menace d'accouchement prématuré, du fait d'hyperglycémies pendant l'organogénèse. Un suivi par un diabétologue et une prise en charge spécialisée par mesures diététiques et par

insulinothérapie d'emblée sera également mise en place, avec des objectifs glycémiques identiques au diabète gestationnel.

#### *5.7.4 Place du pharmacien d'officine dans le dépistage*

Le pharmacien d'officine a la possibilité de dépister le diabète de type 2 lors de campagnes de prévention du diabète, chez des patients présentant des facteurs de risques. Le dépistage repose sur la réalisation d'une glycémie capillaire. En France, en 2017, une expérimentation en officine portant sur un peu plus de 1000 patients éligibles au dépistage du diabète de type 2 a été réalisée dans trois régions et a permis de détecter environ 22% de glycémies anormales. Cependant peu de glycémies veineuses à jeun pour le diagnostic et la confirmation du diabète ont été réalisées en deuxième partie d'expérimentation (151).

Le pharmacien d'officine pourrait donc éventuellement, en collaboration avec leur médecin, proposer un dépistage du diabète gestationnel aux femmes enceintes ayant des facteurs de risques (152). En effet, bien qu'il existe une relative marge d'erreur des lecteurs glycémiques, la réalisation d'une glycémie capillaire est moins contraignante, car elle peut être réalisée à tout moment de la journée, et permettrait de sensibiliser les femmes enceintes aux risques et aux conseils hygiéno-diététiques associés au diabète gestationnel mais aussi au diabète de type 2 (152). De plus, selon *Regnaul et al*, 76% des femmes enceintes ont réalisé le dépistage du DG en 2012, alors qu'elles n'étaient que 42% concernées par un des facteurs de risque, mais entre 5 et 20% des femmes enceintes concernées par ce dépistage n'en ont pas bénéficié. Le dépistage par le pharmacien d'officine pourrait permettre d'améliorer ces chiffres (153).

La réalisation d'une glycémie veineuse reste évidemment nécessaire chez la femme enceinte en toute circonstance (143).

#### *5.7.5 Prise en charge du diabète gestationnel*

Les objectifs glycémiques à atteindre sont une glycémie inférieure à 0,95 g/L à jeun ou inférieure à 1,20 g/L 2h après un repas.

La prise en charge du diabète gestationnel repose sur les recommandations de l'International Association of Diabetes Pregnancy Study Group, de la Société francophone de diabète, et du CNGOF. Elle comprend :

**Une autosurveillance glycémique** 4 à 6 fois par jour par glycémies capillaires pré et/ou post prandiales. Elle nécessite des explications et une éducation de la femme enceinte par le pharmacien d'officine concernant l'utilisation d'un stylo autopiqueur et d'un lecteur de glycémie, sur les valeurs cibles et leur interprétation, et sur la tenue d'un carnet d'autosurveillance glycémique.

**Des mesures hygiéno-diététiques** : elles sont indispensables et sont le premier choix de prise en charge du diabète gestationnel. Elles incluent un apport calorique d'environ 1600 à 2000 kcal/jour réparti en 3 repas et 2 collations et comprenant 50% de glucides, et un exercice physique adapté (marche, natation) d'environ 30 min au moins 3 fois par semaine.

L'augmentation de la consommation de fibres ou d'aliments à indice glycémique faible pendant la grossesse et leurs conséquences sur l'évolution et les complications du diabète gestationnel est étudiée dans peu d'études de faible niveau de preuve, mais il semble judicieux et pragmatique de les conseiller à la femme enceinte. En effet les fibres et les aliments ayant un indice glycémique faible permettent de ralentir l'absorption des glucides et de limiter l'augmentation de la glycémie postprandiale (154). Des aliments comme le pain aux céréales, le quinoa, la majorité des légumes verts et secs (petits pois, carottes, fèves, lentilles, pois chiches), la plupart des fruits frais (pomme, orange, pamplemousse, poire) doivent être préférés au pain blanc, pommes de terre, sucreries, sodas et jus de fruits.

Le pharmacien d'officine peut faire le point avec la femme enceinte sur ses habitudes alimentaire et son mode de vie pour la conseiller au mieux. Il est aussi possible de lui conseiller une consultation diététique pour modifier et analyser plus précisément la composition de ces repas. En 2016, 12% des femmes enceintes en ont bénéficié (50).

**L'insulinothérapie** n'est envisagée qu'en cas d'échec d'atteinte des objectifs glycémiques après 7 à 10 jours de mesures hygiéno-diététiques, et repose sur 3 à 4 injections par jour. Un peu plus de 25% des femmes enceintes ont recours à l'insulinothérapie. En France, les antidiabétiques oraux ne sont pas utilisés, ni recommandés, pendant toute la grossesse.

## II. SUIVI DE GROSSESSE ET CONSEILS AU 2<sup>EME</sup> TRIMESTRE

Trois consultations prénatales sont obligatoires au 4<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> mois de grossesse.

### 1. Examen clinique

La femme enceinte doit bénéficier d'un examen clinique à chaque consultation prénatale et jusqu'au 9<sup>ème</sup> mois. Il comporte la surveillance du poids et de la pression artérielle, la mesure de la hauteur utérine, l'auscultation des bruits du cœur du fœtus et la recherche des mouvements fœtaux. Des signes fonctionnels urinaires et des contractions peuvent aussi être recherchés (101).

### 2. Suivi sérologique

Un suivi sérologique de la toxoplasmose est obligatoirement réalisé en fonction des résultats du 1<sup>er</sup> trimestre. Dès le 3<sup>ème</sup> mois de grossesse et tous les mois jusqu'à l'accouchement, la sérologie de la toxoplasmose est réalisée chez la femme enceinte séronégative afin de vérifier qu'elle ne se contamine pas pendant sa grossesse et, en cas de séroconversion, de pouvoir mettre en place rapidement un traitement préventif adapté pour le fœtus.

### 3. Recherche d'anticorps anti-érythrocytaires

La recherche d'anticorps anti-érythrocytaires est obligatoirement renouvelée au 6<sup>ème</sup> mois si la femme enceinte est rhésus négatif, avec une identification et un titrage des anticorps associés si elle s'immunise. Elle est aussi renouvelée au 3<sup>ème</sup> trimestre, au 8<sup>ème</sup> mois de grossesse.

### 4. Recherche d'une anémie

Un hémogramme avec numération de la formule sanguine doit être systématiquement réalisé chez toutes les femmes enceintes au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse. L'objectif est de dépister une anémie par la mesure de l'hémoglobine.

Si une anémie ou une carence martiale a été retrouvée au 1<sup>er</sup> trimestre et justifiait une supplémentation, cet examen permet de vérifier la correction des paramètres biologiques (69).

## 5. Dépistage du diabète gestationnel par Hyperglycémie Provoquée par voie Orale (HGPO)

Cet examen n'est réalisé que chez les femmes enceintes ayant un ou plusieurs facteurs de risque de diabète gestationnel. Il est réalisé entre 24 et 28 SA, soit au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse.

Le dépistage par HGPO ou test de charge glucidique consiste à mesurer la glycémie 3 fois en laboratoire. La première mesure glycémique doit être réalisée le matin à jeun après un jeun alimentaire de 8h minimum, l'eau étant autorisée.

Après le prélèvement à jeun, la femme enceinte doit ingérer en 5 minutes 75 g de glucose dans 250 mL d'eau. La glycémie est ensuite mesurée 1h et 2h après le début du test.

Le diagnostic de diabète gestationnel est posé si au moins une des valeurs est supérieure au seuil fixé (Figure 23) :

- Une glycémie veineuse à jeun > à 0,92 g/L
- Une glycémie veineuse 1h après le début du test > à 1,80g/L
- Une glycémie veineuse 2h après le début du test > à 1,40 g/dL

La prise en charge du diabète gestationnel est alors la même que celle d'un diabète gestationnel dépisté par une glycémie à jeun au 1<sup>er</sup> trimestre.

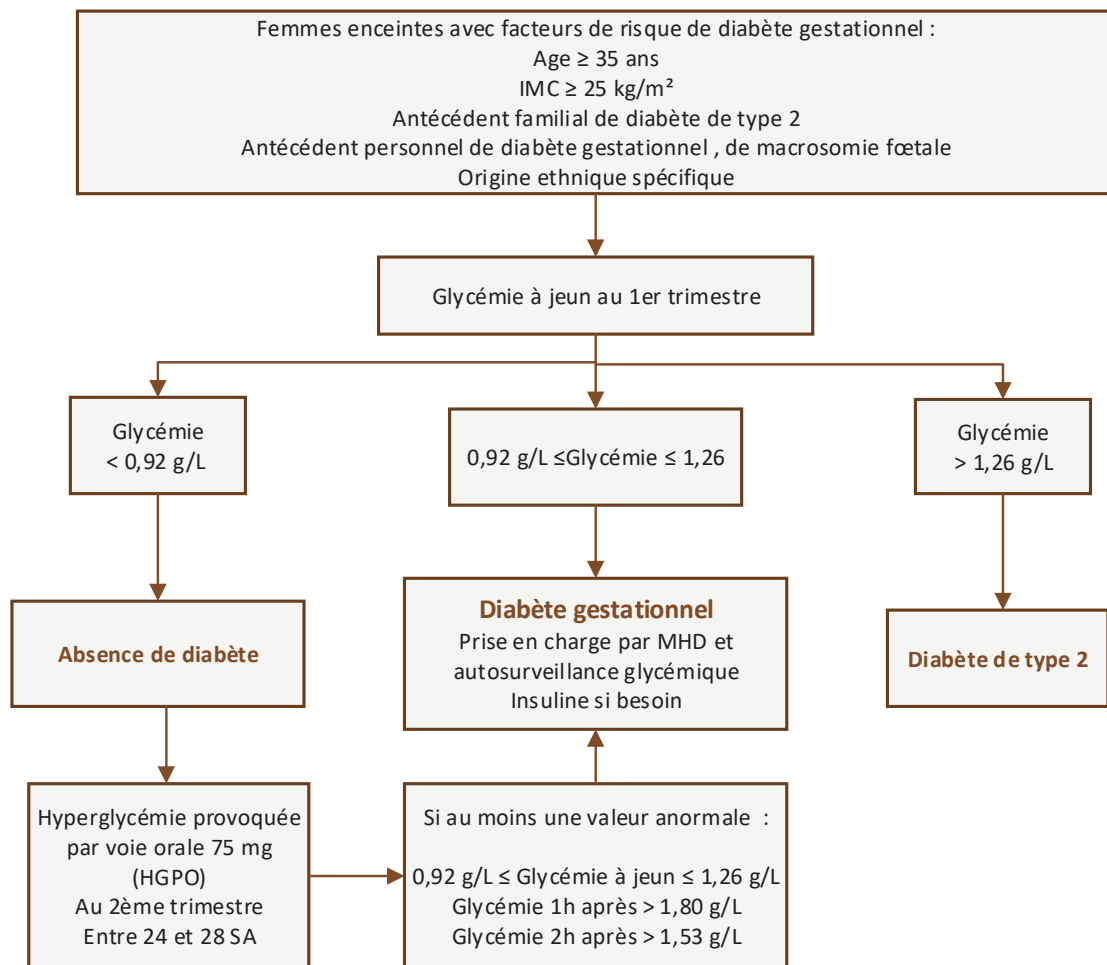


Figure 23 : Arbre décisionnel du dépistage du diabète gestationnel selon les recommandations pour la pratique clinique de 2010 (Boughera et al) (33)

## 6. Echographie du 2<sup>ème</sup> trimestre

L'échographie du 2<sup>ème</sup> trimestre est nommée « échographie morphologique ». Elle est réalisée vers 22 SA et permet d'estimer la vitalité fœtale, la localisation du placenta, et la quantité de liquide amniotique. Elle permet également de dépister les malformations congénitales et d'évaluer la croissance fœtale par l'étude des biométries.

### III. SUIVI DE GROSSESSE ET CONSEILS AU 3<sup>EME</sup> TRIMESTRE

La consultation du 7<sup>ème</sup> mois de grossesse est réalisée par tout professionnel de santé habilité. Les consultations du 8<sup>ème</sup> et du 9<sup>ème</sup> mois de grossesse sont réalisées par un des membres de l'équipe obstétricale de la maternité choisie.

#### 1. Dépistage du portage du streptocoque B

Le portage du streptocoque du groupe B ou *Streptococcus agalactiae*, une bactérie, concerne environ 10% des femmes enceintes en France. Ce portage asymptomatique ne comporte aucun risque pour la femme enceinte ou pour le fœtus tant que les membranes sont intactes, c'est-à-dire avant le début de l'accouchement. Par contre, une fois le travail commencé ou en cas de rupture prématurée des membranes, le streptocoque B peut être responsable de chorioamniotite, d'infection néonatale ou d'endométrite du post partum (12).

Le dépistage du portage du streptocoque du groupe B est systématique et recommandé chez toutes les femmes enceintes entre 34 et 38 SA. Il consiste en l'analyse d'un prélèvement vaginal obtenu à l'écouvillon.

La prévention des complications du portage du streptocoque B au moment de l'accouchement repose sur une antibioprofylaxie débutée dès le début des contractions effectives lors de l'arrivée en maternité, ou en cas de rupture prématurée des membranes. Elle doit être débutée le plus tôt possible, car elle nécessite 2 injections pour être efficace. L'antibioprofylaxie repose sur l'administration parentérale de Pénicilline G à raison de 5 MUI, puis 2,5MUI toutes les 4h ou d'Amoxicilline à raison de 2 grammes, puis 1 gramme toutes les 4h.

Le dépistage et l'antibioprofylaxie permettent de réduire de 75% les risques infectieux néonataux et maternels.

#### 2. Echographie du 3<sup>ème</sup> trimestre

L'échographie du 3<sup>ème</sup> trimestre ou « échographie de croissance » est réalisée vers 32 SA. Elle permet d'estimer la croissance fœtale, la présentation fœtale (céphalique, en siège ou transverse), l'implantation placentaire, ainsi que la quantité de liquide amniotique (12).



Tableau 13 : Récapitulatif des examens de suivi de grossesse normale selon le calendrier de la HAS (8 consultations prénatales)

Examens selon les Consultations	Examens de suivi de grossesse normale selon le calendrier de la HAS (8 consultations prénatales)							
	1 <sup>er</sup> consultation Avant 10 SA	2 <sup>ème</sup> consultation Avant 15 SA	3 <sup>ème</sup> consultation 4 <sup>ème</sup> mois	4 <sup>ème</sup> consultation 5 <sup>ème</sup> mois	5 <sup>ème</sup> consultation 6 <sup>ème</sup> mois	6 <sup>ème</sup> consultation 7 <sup>ème</sup> mois	7 <sup>ème</sup> consultation 8 <sup>ème</sup> mois	8 <sup>ème</sup> consultation 9 <sup>ème</sup> mois
Examen clinique	Poids, pression artérielle, hauteur utérine, bruits du cœur et mouvements actifs foetaux... à chaque consultation							
Examens biologiques obligatoires :								
Sérologies	Toxoplasmose		Toxoplasmose à chaque consultation si séronégativité					
	Rubéole	Rubéole si négative						
Hématologie	Syphilis							
	Hépatite B							
Bandelette urinaire	Groupe sanguin RAI			NFS RAI			Groupe sanguin RAI	
Examens biologiques recommandés :								
Bandelette urinaire	Sérologie VIH							
	Frottis cervical						Portage streptocoque B	
	Marqueurs d'anomalies chromosomiques							
Leucocytes et nitrites à chaque consultation								
Examens en fonction de facteurs de risques :								
Bandelette urinaire	Leucocytes et nitrites à chaque consultation							
Examens en fonction de facteurs de risques :								
Echographies recommandées :	Echographie de datation		Echographie de morphologie		Echographie de croissance			
Examens en fonction de facteurs de risques :	ECBU tous les mois							
	Glycémie à jeun hCG						HGPO	
	Hépatite C NFS							

RAI :	Recherche d'agglutinines
NFS :	Numération de la formule sanguine
ECBU :	Examen cytotobactériologique des urines
HGPO :	Hyperglycémie provoquée par voie orale
hCG :	Dosage sanguin de l'hormone chorionique

## IV. CONSEILS A L'OFFICINE TOUT AU LONG DE LA GROSSESSE

### 1. Tabac

#### 1.1 Epidémiologie

Le tabagisme chez la femme enceinte est un problème de santé publique puisqu'il est la première cause évitable de complications maternelles et fœtales pendant la grossesse (12,102), mais aussi un facteur de risque de mortalité et de morbidité infantile. Le tabagisme est une dépendance provoquée par l'inhalation de fumée de cigarette qui contient environ 4000 substances toxiques et cancérogènes. La dépendance est souvent mixte, c'est à dire qu'elle est psychologique, socioculturelle, mais surtout pharmacologique et liée à la nicotine, une substance psychoactive qui agit comme un agoniste de l'acétylcholine, un neurotransmetteur, au niveau du cerveau.

L'intoxication tabagique est principalement due au monoxyde de carbone inhalé qui entraîne une hypoxie fœtale en se liant avec une plus forte affinité à l'hémoglobine qu'à l'oxygène, et est responsable de plusieurs complications. Tout comme la nicotine, le monoxyde de carbone traverse le placenta.

Selon les données de l'enquête nationale périnatale de 2016, environ 30% des femmes en âge de procréer fumaient avant leur grossesse, et 16% à 24% continuaient à fumer pendant (50,155). Ces valeurs n'ont pas ou peu évolué depuis 2005 (156). En outre, la moitié des femmes qui fumaient avant d'être enceintes avaient arrêté pendant leur grossesse, mais environ 80% d'entre elles avaient recommencé à fumer 1 an après l'accouchement (157).

#### 1.2 Impact du tabagisme maternel pendant et après la grossesse

Les risques du tabagisme maternel pendant la grossesse sont une augmentation du risque d'avortements spontanés, de grossesses extra-utérines, d'hématomes rétro-placentaires, et de rupture prématurée des membranes. On retrouve aussi une augmentation du risque de mort

foetale, de retard de croissance intra utérin, et de prématurité (158). Il existe un lien de causalité statistiquement significatif, avec une relation dose-effet, entre le tabagisme maternel et ces différentes complications (156). Ces risques sont en moyenne multipliés par 2 ou par 3 avec le tabagisme maternel et augmentent avec le nombre de cigarettes consommées. D'autres risques existent, comme une aggravation de pathologies buccodentaires ou un risque de vergeture plus important au cours de la grossesse (12), mais on note surtout un risque augmenté de mort subite du nourrisson et de troubles respiratoires, que ce soit par un tabagisme maternel actif pendant ou après la grossesse, ou par tabagisme passif.

Toutes ces complications liées à la consommation de tabac sont diminuées de façon significative en cas de sevrage tabagique. L'arrêt du tabac est préférable avant la conception, mais l'arrêt est bénéfique et possible à tout moment de la grossesse.

La diminution de la consommation tabagique pourrait être bénéfique si elle n'entraînait pas une inhalation plus forte de la fumée (102). En effet l'absorption du monoxyde de carbone mesuré était identique après une baisse du nombre de cigarettes quotidiennes, la femme enceinte ayant tendance à compenser en inhalant plus profondément la fumée (159,160).

L'objectif est donc l'arrêt total du tabac pendant la grossesse, qu'il soit définitif ou temporaire, la reprise étant fréquente après la grossesse.

### 1.3 Prise en charge

La grossesse est une période favorable pour initier un sevrage tabagique, compte tenu des risques supplémentaires pour le fœtus ou futur enfant auxquels la femme enceinte peut être plus réceptive qu'aux risques pour elle-même (156).

Les recommandations les plus récentes concernant la prise en charge du tabagisme pendant la grossesse émanent d'une conférence de consensus pluridisciplinaire de l'ANAES d'octobre 2004 intitulée « Grossesse et Tabac ». Cette conférence a permis d'élaborer des recommandations de bonnes pratiques professionnelles relayées par la HAS (156,161).

Les traitements disponibles et validés dans le sevrage tabagique de la femme enceinte sont les consultations de tabacologie et les substituts nicotiniques. Il peut être utile d'associer, selon

les besoins, des séances de psychothérapie, de thérapie comportementale et des mesures hygiéno-diététiques (12).

La consultation de tabacologie permet d'évaluer plus précisément l'histoire tabagique, le degré de dépendance, l'anxiété ou la dépression associées, puis de faire exprimer les motivations à l'arrêt du tabac et les moyens possibles. Cet accompagnement semble nécessaire compte tenu de l'ambivalence des femmes enceintes fumeuses qui souhaitent généralement éviter d'intoxiquer leur bébé mais qui souffrent ou pensent souffrir du manque induit par le sevrage tabagique (162).

L'homéopathie, l'acupuncture et l'hypnothérapie n'ont pas été validées scientifiquement par la HAS dans le sevrage tabagique, mais possèdent une relative innocuité chez la femme enceinte, n'ont pas de contre-indications, et peuvent éventuellement être un complément de prise en charge si elle le souhaite (157). Enfin les médicaments du sevrage tabagique comme le bupropion ou la varénicline sont contre-indiqués chez la femme enceinte (161).

### *1.3.1 Premier contact en pharmacie d'officine*

Environ 80% des femmes enceintes de l'enquête nationale périnatale de 2016 déclaraient qu'un professionnel de santé les avaient interrogées sur leur consommation tabagique, mais beaucoup moins estimaient avoir reçu des conseils pour arrêter de fumer (155).

Pour le pharmacien, il est possible d'aborder la question du tabagisme chez la femme enceinte ou susceptible de l'être lors d'une demande d'un test de grossesse, d'une délivrance d'acide folique ou de l'annonce d'une grossesse. Elle consiste à évaluer la consommation de tabac avant la grossesse, puis sa consommation actuelle, et enfin à demander si elle envisage d'arrêter de fumer.

Ces questions associées à une information sur les différentes aides pour arrêter de fumer, avec remise de brochure d'information, ont montré une efficacité significative chez la femme enceinte dans l'arrêt du tabac par rapport à une absence d'intervention (grade B). Néanmoins, l'arrêt du tabac chez la femme enceinte est plus efficace avec des entretiens motivationnels ou un suivi chez un spécialiste (156). D'autre part, le fait de questionner d'abord sur la consommation tabagique avant, puis pendant la grossesse permet de valoriser une éventuelle diminution spontanée du nombre de cigarettes (161).

Il est également intéressant de savoir si le conjoint fume, afin d'estimer le soutien disponible et de sensibiliser l'entourage en informant également sur les risques du tabagisme passif pendant et après la grossesse (163).

Si la femme enceinte envisage l'arrêt du tabac, le pharmacien peut essayer d'estimer rapidement sa motivation à arrêter et le stade associé : indécision, intention, préparation, action. Ces stades reposent sur le schéma de l'évolution du tabagisme d'après Prochaska.

En cas d'indécision ou d'intention d'arrêter, il peut rappeler les risques supplémentaires du tabagisme pendant la grossesse, et surtout les bénéfices immédiats du sevrage tabagique pour elle-même ou son futur enfant : par exemple, le sur-risque d'hématome rétroplacentaire diminue en 24h, le sur-risque de prématurité et de mort in utero diminue en 72h, et la circulation sanguine et la fonction respiratoire s'améliorent en 2 semaines... (102). Il peut aussi proposer de réaliser une balance décisionnelle avec les avantages et inconvénients d'arrêter de fumer (159).

Si elle a décidé d'arrêter et se prépare au sevrage, il peut lui proposer d'évaluer sa dépendance physique à la nicotine par le questionnaire de Fagerström simplifié en 2 questions, plus rapide à réaliser, ou le questionnaire complet qui comporte 6 questions.

Quel que soit le degré de dépendance, une prise en charge psychologique et/ou comportementale est recommandée en première intention (163). En cas de forte dépendance, d'échec ou de refus d'accompagnement psychologique et/ou comportemental, il est recommandé d'utiliser un traitement nicotinique de substitution (TNS). Un soutien téléphonique (ligne tabac info service 3989, gratuite), un coaching et des conseils par e-mail assurés par le site [www.tabac-info-service.fr](http://www.tabac-info-service.fr), ou encore des entretiens motivationnels par des pharmaciens formés, peuvent également être proposés. En cas de faible dépendance à la nicotine, des conseils « pratiques » ou « comportementaux » seront délivrés aux femmes enceintes souhaitant stopper leur consommation sans aide pharmacologique.

Le test de Horn peut aussi être proposé afin de préciser les habitudes et le profil psychologique de la femme enceinte fumeuse pour l'aider à gérer plus particulièrement ces situations. En cas de symptômes anxiodépressifs associés au tabagisme, il est nécessaire d'orienter vers un tabacologue.

### 1.3.2 Conseils comportementaux

Ils seront prodigués à toutes les femmes enceintes souhaitant arrêter de fumer, c'est-à-dire celles pas ou faiblement dépendantes à la nicotine, bénéficiant d'un accompagnement psychologique, ou venant chercher un traitement substitutif nicotinique prescrit.

<b>Pour préparer son environnement</b>	<b>Pour modifier ses habitudes de vie</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Se débarrasser des cendriers, des briquets, des allumettes et des cigarettes.</li><li>▶ Informer sa famille, ses amis et ses collègues de travail de sa décision de cesser de fumer.</li><li>▶ Solliciter leur soutien.</li><li>▶ Demander aux fumeurs de son entourage d'éviter de fumer en sa présence pendant les premières semaines de l'arrêt.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Identifier les facteurs déclenchant l'envie de cigarette et élaborer des stratégies de remplacement (par exemple : pour aider à gérer son stress, remplacer la cigarette par une activité de détente ou des exercices de relaxation).</li><li>▶ Différencier les cigarettes « plaisir » des cigarettes « réflexe ». Repérer les automatismes associés à la prise de cigarette (pause-café, télévision le soir, apéritif,...) et penser à l'avance à la manière de les changer.</li><li>▶ Diminuer la consommation de café (ralentissement du métabolisme de la caféine lors du sevrage).</li></ul>
<b>Pour résister à une envie de fumer</b>	<b>Pour limiter la prise de poids</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▶ <b>Se dire que cela ne va pas durer, il suffit de tenir quelques instants</b> (l'envie de fumer durant habituellement 2 à 3 minutes).</li><li>▶ <b>Changer d'occupation</b> : boire un verre d'eau, se brosser les dents, préparer le repas, bricoler, aller se promener, téléphoner à un ami,...</li><li>▶ <b>Inspirer et expirer profondément plusieurs fois de suite.</b></li><li>▶ <b>Penser aux bénéfices</b> et se remémorer la liste des motivations à l'arrêt.</li><li>▶ Avoir des pensées positives telles que « J'ai déjà tenu, je peux résister », « Ça fait déjà 2 semaines que je ne fume plus », « Je peux me détendre autrement qu'en fumant »,...</li><li>▶ <b>Prendre si besoin un TNS oral.</b></li><li>▶ Se féliciter chaque fois qu'une envie de fumer a été surmontée.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ <b>Faire 3 vrais repas structurés à heures régulières</b>, avec éventuellement une collation vers 10 h ou 16 h.</li><li>▶ <b>Éviter les grignotages et ne pas sauter de repas.</b></li><li>▶ <b>Limiter les aliments riches en graisses saturées</b> (beurre, crème, charcuterie, fromage, viennoiseries,...).</li><li>▶ <b>Réduire la consommation d'alcool</b>, riche en calories et favorisant les pulsions à fumer.</li><li>▶ Boire suffisamment d'eau (ce qui procure une certaine satiété).</li><li>▶ <b>Prendre un TNS oral au moment des fringales ou 20 minutes avant les repas.</b></li><li>▶ <b>Augmenter son activité physique quotidienne</b> : descendre du bus ou du métro un arrêt plus tôt pour marcher, se déplacer à vélo, prendre l'escalier au lieu de l'ascenseur, faire du ménage, pratiquer une activité sportive plaisante...</li></ul>

Figure 24 : Conseils pratiques à prodiguer lors de l'arrêt du tabac (Cespharm) (163)

### *1.3.3 Traitement Nicotinique de Substitution (TNS)*

L'utilisation des substituts nicotiques est recommandée chez les femmes enceintes qui n'arrivent pas à arrêter de fumer sans aide pharmacologique. Elle est aussi possible d'emblée en cas de refus de prise en charge psychologique ou comportementale (156). Il est recommandé de l'instaurer rapidement au cours de la grossesse, notamment si l'accompagnement est insuffisant après une semaine (162).

Le TNS chez la femme enceinte est généralement délivré suite à une consultation médicale, compte tenu du remboursement corrélé à la prescription, mais le pharmacien peut aussi délivrer un petit conditionnement sans ordonnance en s'assurant du suivi.

Les dispositifs transdermiques (patchs), les gommes, les comprimés à sucer et pastilles sont remboursés sur prescription médicale à 65% par l'Assurance Maladie depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2019. Ils peuvent être prescrits par un médecin, une sage-femme, une infirmière, un masseur-kinésithérapeute à toute femme enceinte. La sage-femme peut également prescrire des substituts nicotiques à l'entourage de la femme enceinte (164).

La prise de substituts nicotiques pendant la grossesse possède un rapport bénéfice risque favorable (165). En effet, la nicotémie sous TNS est 2 à 3 fois plus faible que la nicotémie sous tabagisme, et les substituts nicotiques n'apportent que de la nicotine, sans la toxicité du monoxyde de carbone de la fumée de cigarette (156). Il convient donc d'informer les femmes enceintes que les substituts nicotiques peuvent être utilisés à tout moment de la grossesse et sous toutes leurs formes existantes. Leur prise est moins nocive que de continuer à fumer (163). Le TNS n'exige pas un sevrage total et immédiat du tabac, mais il aide à diminuer le phénomène de compensation lié à l'inhalation plus forte de la fumée de cigarette en cas de baisse de la consommation, et il augmente les chances d'arrêt.

Il est possible d'associer les formes de substituts nicotiques, notamment les patchs et les formes orales. Il est également conseillé d'associer substitution nicotique et accompagnement, ces deux approches associées donnant de meilleurs résultats pour l'arrêt du tabac pendant la grossesse (116).

Concernant le choix du substitut nicotique, il est recommandé de privilégier les formes orales (gommes, pastilles) pendant la grossesse car leur durée d'action est moindre et leur prise peut être renouvelée plusieurs fois par jour en fonction des envies de fumer. Cependant, l'utilisation d'un patch transdermique diffusant une quantité constante de nicotine pendant la

journée est parfois nécessaire en cas de forte dépendance ou de nausées. Dans ce cas, il est recommandé de privilégier un patch diffusant sur 16h afin de limiter l'exposition du fœtus à la nicotine durant la nuit.

Concernant le choix du dosage journalier, il doit être adapté à la dépendance. La plupart des fabricants de substituts nicotiques recommandent des dosages différents en fonction du score au test de Fagerström. La HAS propose à titre indicatif l'équivalence d'1mg de substitut nicotinique pour 1 cigarette consommée. Cette équivalence n'a pas été démontrée et repose sur des avis de tabacologues.

Chez la femme enceinte, il existe une plus forte métabolisation de la nicotine qui peut parfois justifier des doses plus élevées. La dose de nicotine et sa répartition sur la journée doivent être suffisantes pour obtenir un arrêt total du tabac.

La dispensation des substituts nicotiques en pharmacie nécessite plusieurs conseils de bon usage :

- Les patches nicotiques ou dispositifs transdermiques

Ils existent sous 3 dosages pour une délivrance de 16h par jour (10 mg, 15 mg et 25 mg). Ils doivent être collés le matin, dès le lever, sur une peau sèche, propre et non pileuse, et retirés le soir au coucher. Il est important de changer le site d'application tous les jours pour éviter un risque d'irritation cutanée en évitant la zone abdominale. La bioéquivalence pour un même dosage de marques différentes n'a pas été démontrée. Une à deux heures peuvent être nécessaires pour atteindre une concentration en nicotine stable.

- Les formes orales : gommes et comprimés à sucer

Elles existent sous différents dosages : 1 mg, 2 mg ou 4 mg. Les gommes doivent être mâchées très lentement mais fréquemment (1 fois par minute) et gardées quelques minutes contre la joue, entre la dent et la gencive pour qu'elles libèrent la nicotine. Il est possible de les conserver maximum 30 min en bouche. Elles permettraient de limiter le grignotage. Les comprimés à sucer ou pastilles sont à garder en bouche ou à laisser fondre sous la langue sans les avaler, ni les croquer pendant 20 à 30 minutes.

Ces deux formes sont à utiliser à chaque fois qu'apparaît l'envie de fumer. Elles permettent de gérer à la demande les envies ponctuelles de cigarettes. Les dosages à 4 mg doivent être réservés aux femmes enceintes fortement dépendantes. Il est conseillé d'éviter la



consommation de boissons acides (café, jus de fruits) 15 minutes avant la prise d'une forme orale, car cela diminue l'absorption de la nicotine. Une mauvaise utilisation des formes orales (mastication ou succion trop rapide, déglutition tardive) peut entraîner des maux de gorge, des brûlures d'estomac ou un hoquet.

En association aux patches il est recommandé de commencer à 5 à 6 comprimés ou gommes par jour. Si les formes orales sont utilisées en monothérapie, il est conseillé de débiter à 8 à 12 comprimés ou gommes par jour.

- Inhalateur et spray buccal

L'inhalateur ressemble à un fume-cigarette dans lequel on glisse une cartouche contenant 10 mg de nicotine. Il repose sur l'inspiration par un embout en plastique d'air et de microgouttelettes de nicotine. La nicotine n'est pas inhalée mais déposée sur la muqueuse buccale. Il permet de conserver le geste de fumer mais ne doit pas être utilisé trop fortement pour ne pas tousser. Le spray buccal permet l'administration d'1 mg de nicotine à chaque pulvérisation. Il contient de l'éthanol et ne doit pas être utilisé en cas de réduction de la consommation tabagique, ce qui rend moins sûr son emploi chez la femme enceinte.

La dispensation des TNS nécessite aussi de mettre en place un suivi en pharmacie d'officine. La première fois, on peut informer la femme enceinte des signes de surdosage qui sont rares (nausées, diarrhées, palpitations, céphalées, bouche pâteuse) et des signes de sous dosage en nicotine (insomnie, irritabilité, anxiété, persistance de pulsions à fumer, augmentation de l'appétit...). Enfin le pharmacien peut conseiller des mesures hygiéno-diététiques pour prévenir la constipation liée au sevrage et d'autant plus présente chez la femme enceinte. Pour la suite, le pharmacien peut proposer une fiche de suivi hebdomadaire pour les symptômes de sevrage si la femme enceinte n'est pas suivie en consultation spécialisée, afin de répondre au mieux aux potentielles difficultés rencontrées.

#### 1.3.4 Homéopathie

L'homéopathie est une méthode thérapeutique qui consiste en « *l'administration à des doses très faibles ou infinitésimales, de substances susceptibles de provoquer, à des concentrations différentes, chez l'homme en bonne santé, des manifestations semblables aux symptômes présentés par le malade* » (166).

L'utilisation de l'homéopathie dans le sevrage tabagique repose sur un usage traditionnel, car aucune étude clinique de niveau de preuve suffisant n'a été réalisée dans ce domaine. Cependant, son innocuité permet son utilisation chez la femme enceinte qui le demande, en respectant quelques précautions (éviter les teintures mères alcooliques et les souches utilisées dans l'induction des contractions). Il est envisageable de conseiller certaines souches homéopathiques à la posologie de 5 granules matin et soir pour diminuer les symptômes du sevrage (158,167) :

*Caladium seguinum* 5CH : en cas d'irritabilité, de sensibilité au bruit, de vertiges et de céphalées liés au sevrage.

*Lobelia inflata* 5CH : c'est la souche homéopathique de base du sevrage tabagique, particulièrement utile en cas de nausées, céphalées et sueurs associées au sevrage et lorsque la fumée de cigarette n'est plus supportée pendant la grossesse.

*Nux vomica* 15CH : en cas d'irritabilité, d'intolérance au bruit, de réveil précoce, de tendance à la constipation, d'hyperactivité. On peut remarquer l'analogie avec plusieurs symptômes de sevrage.

*Staphysagria* 15 CH : en cas de sentiment de frustration, d'injustice ou de tristesse refoulée.

*Tabacum* 5CH : en cas de malaises, vertiges, pâleur, et d'amélioration au grand air.

Il est possible d'associer *Ignatia amara* 15CH à raison de 5 granules 3 à 6 fois par jour, en cas de stress ou d'angoisse à l'arrêt du tabac, accompagnés de sensation de boule dans la gorge, de compulsions alimentaires, de soupirs, bâillements, et d'une amélioration par la distraction.

## 2. Alcool

### 2.1 Epidémiologie

La consommation d'alcool, qu'elle soit anecdotique, occasionnelle ou chronique concerne environ 80% des femmes en France, d'après une étude transversale parue dans le BEH en 2017 (168). La consommation d'alcool tout usage confondu diminue de moitié pendant la grossesse (43% en moyenne), d'après une étude transversale de prévalence des conduites addictives pendant la grossesse réalisée en maternité sur 300 femmes enceintes en 2011 (169).

Une consommation aigüe, c'est-à-dire supérieure à 5 verres en une seule fois, est retrouvée chez environ 4 à 7% des femmes enceintes (170). L'alcool est considéré comme la première cause de troubles mentaux congénitaux et comme le principal agent tératogène connu (171).

## 2.2 Impact de la consommation d'alcool pendant et après la grossesse

Pendant la grossesse, l'alcool présent dans le sang de la femme enceinte peut traverser le placenta. Sa toxicité est directe par l'éthanol ou indirecte par son métabolite, l'acétaldéhyde. La concentration en alcool dans le liquide amniotique peut être supérieure à dix fois l'alcoolémie maternelle. En effet les capacités de détoxification hépatique du fœtus ne sont pas encore fonctionnelles (12,171).

Plusieurs études expérimentales (chez l'animal) et épidémiologiques (cohorte, rétrospective) retrouvent une toxicité de l'alcool tout au long de la grossesse et au-delà. La consommation d'alcool augmente le risque d'avortement spontané et peut entraîner plusieurs malformations, des troubles néonataux (détresse respiratoire) et des anomalies neuro-comportementales dans l'enfance ou l'âge adulte.

Les effets de l'alcool sont particulièrement importants pendant l'organogénèse avec notamment des malformations cérébrales, cardiaques, squelettiques et urogénitales, mais l'alcool a un effet tératogène et neurotoxique sur le système nerveux central du fœtus pendant toute la grossesse (Figure 25).

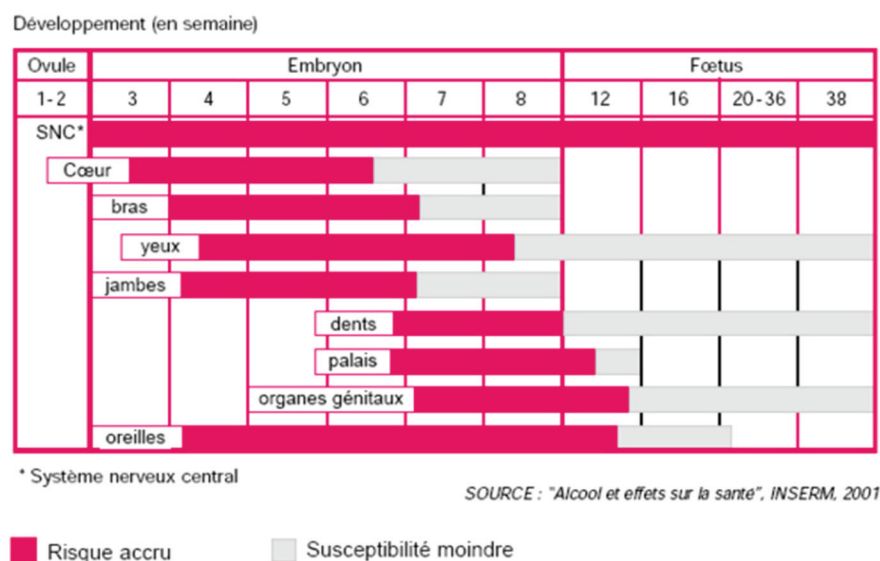


Figure 25 : Périodes de développement des différents organes et sensibilité correspondant aux effets d'une exposition à l'alcool (172)

Le syndrome d'alcoolisation fœtal (SAF) est la première cause de retard mental non génétique et la forme la plus grave d'exposition prénatale à l'alcool (Figure 26). Il associe retard de croissance, malformations congénitales, anomalies neuro-comportementales et une dysmorphie craniofaciale spécifique avec un front creux, des yeux rétrécis, un nez retroussé, une lèvre supérieure rétrécie... Le SAF peut n'être que partiel avec peu de malformations ou seulement des troubles comportementaux

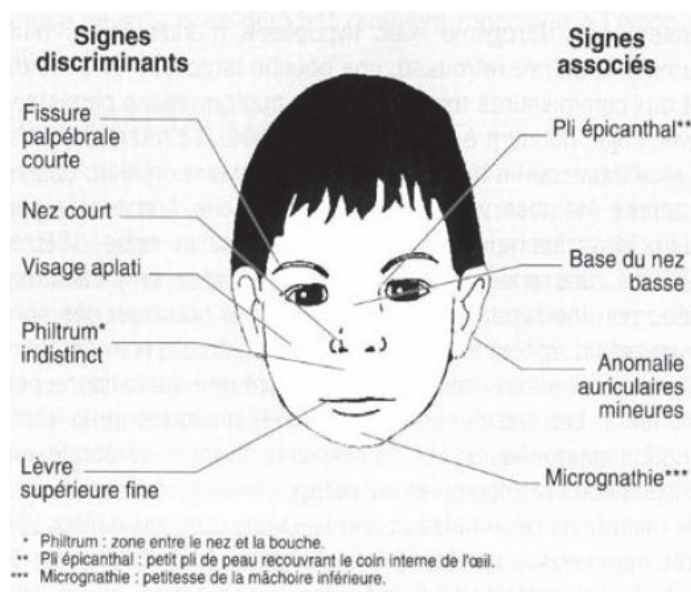


Figure 26 : Les signes de la dysmorphie faciale caractéristique du SAF

Les effets d'une consommation élevée (plus de 5 verres par jour) ou d'une consommation aigüe une fois par semaine, sont plutôt bien documentés. Chez les femmes enceintes consommant cette quantité d'alcool, un SAF a été retrouvé chez environ 6% des enfants. Lors d'une consommation régulière et quotidienne (plus de deux verres d'alcool par jour), des anomalies majeures ou mineures, un retard de croissance, des déficits intellectuels et des troubles comportementaux ont été décrits (173).

L'effet d'une légère consommation d'alcool (moins de 2 à 4 verres par semaine selon les auteurs) est encore controversée, malgré le message de prévention diffusé « zéro alcool pendant la grossesse ». Une méta-analyse de 24 études de cohorte réalisée en 2017, ainsi qu'une étude de cohorte portant sur 670 femmes enceintes en 2019, suggèrent que même une faible consommation d'alcool augmente le risque d'apparition de signes de dysmorphie faciale isolés ou de troubles neuro-comportementaux chez l'enfant (174–176). Néanmoins d'après les synthèses de la littérature du CRAT et de La revue Prescrire, une faible

consommation d'alcool (moins de 4 verres par semaine), ou une seule consommation aigüe au cours de la grossesse, n'augmentent pas la fréquence des malformations (173).

Même si l'effet d'une faible consommation d'alcool fait encore débat, il faut prendre en compte que tous les nouveaux-nés exposés à l'alcool pendant la grossesse ne présentent pas tous des complications : cela montre que les susceptibilités individuelles génétiques et nutritionnelles de la mère et du fœtus à l'alcool sont particulièrement importantes (171). En outre, les malformations et le syndrome d'alcoolisation fœtal sont possibles avec tout type d'alcool qu'il soit léger (vin, bière) ou fort (vodka).

Pour toutes ces raisons, il n'existe pas de seuil de consommation d'alcool en dessous duquel il n'existerait pas de risques pendant la grossesse.

### 2.3 Informations et conseils à l'officine

Le pharmacien d'officine doit informer les femmes enceintes que l'arrêt de la consommation d'alcool est recommandé pendant la grossesse. Le simple fait de questionner les femmes enceintes sur leur consommation d'alcool ou de rappeler le message d'abstinence, sans culpabiliser, peut faire diminuer la consommation chez certaines buveuses modérées, qui consommaient plus de 2 verres par semaine avant la grossesse (171).

Il convient de rappeler aux femmes enceintes que, compte tenu de la variabilité individuelle observée, toute consommation d'alcool peut comporter des risques pour leur futur enfant. En effet, selon une revue de la littérature de *Dumas et al* portant sur les substances psychoactives consommées pendant la grossesse et sur la perception des risques, il existe une banalisation du message d'abstinence de la consommation d'alcool, soit par la femme enceinte, son entourage ou par certains professionnels de santé qui n'adhèrent pas au message d'abstinence. Il existe aussi une croyance concernant le fait que les boissons fermentées (bière, vin, champagne) soient moins dangereuses que les alcools distillés (vodka, rhum) (170). De plus, de nombreuses femmes enceintes accorderaient plus d'importance à la consommation d'alcool de leur mère pendant leur grossesse qu'aux messages de prévention (177).

En pratique, une consommation d'alcool ponctuelle et irrégulière d'1 ou 2 verres, chez des femmes enceintes ignorant leur grossesse ou lors d'une occasion, ne peut être encouragée en pharmacie d'officine, mais doit être relativisée si elle a eu lieu et ne justifie pas à elle seule une interruption de grossesse (177).

### 3. Prévention du risque infectieux de maladies non dépistées pendant la grossesse

#### 3.1 Listériose

La listériose est une infection bactérienne due à *Listeria monocytogenes*. Cette bactérie à développement intracellulaire est ubiquitaire, fréquente chez les animaux, et se transmet à l'homme par consommation d'aliments contaminés. Elle est détruite par la cuisson mais pas par la congélation. On peut la retrouver plus particulièrement dans les fromages à pâte molle et plusieurs aliments transformés consommés crus ou peu cuits (charcuterie, poissons fumés, salades composées...)

La listériose concerne environ 40 à 50 cas par an chez les femmes enceintes et les nouveau-nés. Elle est bénigne et exceptionnelle chez un adulte en bonne santé, mais la diminution des défenses immunitaires au cours de la grossesse rend la femme enceinte particulièrement sensible à cette infection. La femme enceinte aurait 10 à 20 fois plus de risques de contracter une listériose qu'un adulte immunocompétent après l'ingestion d'aliments contaminés (178).

La listériose chez la femme enceinte se traduit par de la fièvre dans 70% des cas, associée parfois un syndrome pseudo-grippal non spécifique ou à une chorioamniotite. Cette inflammation des membranes du placenta peut entraîner un avortement spontané ou un accouchement prématuré selon le terme. La listériose n'est pas dangereuse pour la femme enceinte, mais pour le fœtus ou l'enfant à naître : la mortalité fœtale ou néonatale est élevée (30% des cas), et en cas de survie le nouveau-né peut présenter une septicémie, une méningite ou une détresse respiratoire.

La plupart des listérioses sont diagnostiquées au stade des complications néonatales. En cas de fièvre inexplicée pendant la grossesse, trois hémocultures en 24h doivent être réalisées pour rechercher la présence spécifique de la bactérie.

Le traitement probabiliste d'une listériose (fièvre inexplicée, hémocultures non réalisées) repose sur de l'amoxicilline par voie orale à la dose de 3 à 6 grammes par jour pendant 10 à 14 jours. En cas de listériose confirmée par les hémocultures, le traitement repose sur de l'amoxicilline par voie intraveineuse à la dose de 200 mg/kg/jour, associée ou non à la gentamicine à 3mg/kg/jour pendant 3 à 5 jours (178). La listériose est une maladie à déclaration obligatoire.

La prévention de la listériose associe des contrôles microbiologiques avec un seuil maximal toléré de la bactérie dans les denrées alimentaires à des mesures hygiéno-diététiques relayées par l'ANSES en 2013 (179) :

- *Pour les aliments qui doivent être conservés au froid, le réfrigérateur doit être réglé à +4 °C au plus.*
- *À chaque fois que des aliments ont souillé des surfaces, les nettoyer sans tarder.*
- *Ne pas poser d'aliments non emballés directement sur les étagères.*
- *Respecter l'hygiène domestique : nettoyer ustensiles et surfaces de travail avant et après usage.*
- *Se laver les mains après la manipulation de produits crus.*
- *Bien laver les légumes et herbes aromatiques avant de les manger ou de les cuisiner.*
- *Conserver les restes au réfrigérateur moins de 3 jours, et dans le cas d'aliments à consommer chauds, les réchauffer à une température interne supérieure à +70 °C.*
- *Respecter les dates limites de consommation pour les aliments conditionnés et s'il s'agit de produits à la coupe, les consommer le plus rapidement possible.*

## 3.2 Infection à Cytomégalovirus

### 3.2.1 *Physiopathologie*

Le *Cytomégalovirus* (CMV) est à virus à ADN du groupe des herpesvirus. La contamination se fait par l'intermédiaire de sécrétions infectées (salive, urines, sécrétions nasales, buccales, lacrymales, génitales et sang). Un tiers des enfants en bas âge sont porteurs de ce virus et en sont le principal réservoir. Le contact entre eux et la femme enceinte est donc le principal mode de contamination.

La primo-infection est le plus souvent asymptomatique chez la femme enceinte ou peut éventuellement se traduire par un symptôme pseudo grippal. La moitié d'entre elles seraient partiellement immunisées, c'est-à-dire que même en cas de contact antérieur à la grossesse (séropositivité), une réinfection est possible, mais les atteintes fœtales sont alors moins graves. La transmission du virus de la femme enceinte au fœtus se fait par le placenta. Le risque de transmission maternofoetale est en moyenne de 35% au cours de la grossesse.

L'infection fœtale peut se traduire par des lésions cérébrales (microcéphalie...), des lésions digestives (hépatosplénomégalie), un retard de croissance intra-utérin... Les lésions sont d'autant plus graves que l'infection a eu lieu en début de grossesse.

L'infection au CMV concerne 0,3 à 1% des nouveaux nés en France : la majorité d'entre eux (90%) est asymptomatique à la naissance avec de rares séquelles dans l'enfance (retard de développement, hypoacousie). Cependant 10% des nouveaux-nés infectés pendant la grossesse sont symptomatiques et présentent une hypotrophie, une microcéphalie... Pour ces derniers, la mortalité est élevée (30%) alors que les survivants auront des séquelles neurologiques importantes.

### *3.2.2 Dépistage et prise en charge*

Le dépistage systématique du CMV pendant la grossesse n'est pas justifié selon le rapport de la HAS de 2004. Les raisons sont, entre autres, l'absence de traitement existant d'efficacité prouvée, une performance variable des tests sérologiques de dépistage, et une balance coût/efficacité jugée défavorable.

En cas d'anomalies découvertes à l'échographie, la prise en charge prénatale de l'infection au CMV repose sur l'évaluation du pronostic de l'infection. Pour cela, une amniocentèse avec recherche du virus par PCR et une surveillance échographique est réalisée.

Une étude interventionnelle publiée en 2016 a porté sur l'effet de l'administration d'un antiviral, le valaciclovir, à des femmes enceintes pour réduire la sévérité de l'infection néonatale au CMV à la naissance. Les résultats suggéraient qu'une prise à dose élevée de valaciclovir (8 g/jour) chez des femmes enceintes d'un fœtus atteint d'une infection modérément symptomatique au CMV, permettait de limiter la sévérité des symptômes notamment neurologiques à la naissance (180).

Pour l'heure, aucun traitement prénatal n'est validé dans la diminution de la transmission maternofoetale du CMV ou dans la diminution de la sévérité des symptômes neurologiques néonataux.



### 3.2.3 Mesures préventives

La prévention primaire a donc une importance capitale et implique tous les professionnels de santé dont le pharmacien d'officine. En effet il est recommandé de conseiller et rappeler à toutes les femmes enceintes les mesures d'hygiène suivantes :

- Eviter tout contact avec les sécrétions d'enfants en bas âge : ne pas faire de bisous sur la bouche, le nez, et éviter de prendre des bains ensemble
- Se laver les mains immédiatement après avoir changé un bébé et jeter rapidement les couches sales.
- Utiliser des couverts séparés pendant le repas et ne pas utiliser la même cuillère et le même verre que son enfant.
- Eviter d'utiliser les affaires de toilette de l'enfant

Ces conseils sont d'autant plus importants que la femme enceinte est en contact avec des enfants en bas âge fréquentant les collectivités (crèches, écoles), soit pour raison professionnelle, soit par son entourage familial. Elles sont également valables pour le conjoint.

Ces mesures hygiéno-diététiques ainsi que l'éducation de la femme enceinte et de son entourage sur les risques du CMV, ont montré leur efficacité concernant la diminution du taux de primo-infection de la femme enceinte pendant sa grossesse (181).

## 4. Activité physique

La pratique ou le maintien d'une activité physique pendant la grossesse est possible d'après la HAS (52). En effet, elle favorise la conservation d'une musculature abdominale, améliore l'équilibre psychique et réduit l'anxiété dans certaines situations (182). Elle aide à avoir une alimentation équilibrée, et enfin permet une meilleure récupération fonctionnelle du périnée après l'accouchement (183). En outre, le maintien d'un exercice physique régulier et raisonnable n'augmente pas le risque d'accouchement prématuré ou de retard de croissance intra-utérin et pourrait diminuer de moitié le risque de diabète gestationnel et de pré-éclampsie selon une analyse de la littérature de 2017 portant sur une étude de cohorte et une méta-analyse (*Verdieres et al*) (184).

L'INPES recommande de privilégier la marche, la natation ou la gymnastique douce (25). Les sports violents (ski, vélo), les sports de combat, ne sont pas recommandés, voire contre-indiqués. La pratique de la plongée par exemple est associée à un risque de malformations fœtales (52). D'une manière générale, il est recommandé d'éviter les sports qui pourraient entraîner des traumatismes à l'abdomen ou des chutes, et de ne pas commencer la pratique intensive d'un sport pendant la grossesse.

## 5. Vaccinations

Pendant la grossesse, certains vaccins vivants ou atténués sont déconseillés voire contre-indiqués :

- Le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) contre la tuberculose
- Le vaccin Rougeole – Rubéole – Oreillons (ROR)
- Le vaccin contre la varicelle
- Le vaccin contre la fièvre jaune : la vaccination reste possible si le voyage ne peut être reporté en raison d'une balance bénéfique/risque favorable liée à la gravité de la maladie.

La vaccination contre la grippe est recommandée au cours de la grossesse. Selon le rapport de l'Enquête Nationale périnatale de 2016 (*Blondel et al*), seules 7,4% des femmes enceintes ont été vaccinées contre la grippe saisonnière (50).

## 6. Signes cliniques nécessitant une consultation médicale

Toute fièvre, hémorragie génitale ou douleur abdominale aiguë chez la femme enceinte imposent une consultation médicale dans la journée, voire en urgence en cas de survenue brutale des symptômes.

Une HTA associée à une protéinurie au 3<sup>ème</sup> trimestre requiert une consultation en urgence.

TROISIEME PARTIE : PRISE EN  
CHARGE DES « PETITS MAUX » DE  
LA FEMME ENCEINTE

Les modifications physiologiques survenant chez la femme peuvent être à l'origine de certains « petits maux de la grossesse ». Leur prise en charge nécessite d'abord de connaître les risques liés à l'utilisation d'un médicament pendant la grossesse, mais aussi de tenir compte du recours à l'automédication et aux thérapeutiques naturelles chez les femmes enceintes.

## **I. UTILISATION D'UN MEDICAMENT PENDANT LA GROSSESSE**

L'utilisation d'un médicament pendant la grossesse peut être source d'inquiétude ou d'hésitation pour la femme enceinte et les professionnels de santé. En effet les données cliniques sur la sécurité d'emploi des médicaments pendant la grossesse sont limitées et nécessitent une évaluation du risque médicamenteux. Les effets délétères les plus visibles sont les anomalies congénitales qui peuvent être malformatives ou fonctionnelles.

En France, entre 2 à 3% des enfants naissent avec des malformations ou des anomalies congénitales majeures. Elles concernaient environ 21000 nouveaux-nés entre 2013 et 2015 (185). La prévalence des anomalies congénitales atteint environ 7% si l'on tient compte des anomalies apparaissant après la naissance. Les plus fréquentes sont les cardiomyopathies, les anomalies de fermeture du tube neural et les anomalies faciales (186,187). Environ 60% des malformations congénitales sont d'étiologie inconnue ou multifactorielle.

Les anomalies congénitales sont imputables aux médicaments dans 1 à 2% des cas. Le risque qu'un médicament ou qu'une substance active entraîne des malformations ou des anomalies pendant la grossesse dépend du médicament lui-même et de la période d'exposition (186).

### **1. Le risque iatrogène pendant la grossesse**

#### **1.1 Risques liés au médicament**

L'effet malformatif ou toxique d'une substance active sur le produit de conception peut dépendre de plusieurs éléments :

**Son potentiel tératogène :** Certains médicaments sont connus pour induire des malformations majeures (isotrétinoïne, thalidomide...) à une fréquence allant de 10 à 30%. Le potentiel tératogène a pu être déterminé en se basant sur des études animales et/ou des données humaines post-commercialisation.

**Ses propriétés physicochimiques :** Une substance active de bas ou moyen poids moléculaire, liposoluble, non ionisée et peu liée aux protéines plasmatiques diffusera plus facilement à travers le placenta.

**La dose à laquelle il est administré :** Pour certaines substances actives, plus la dose est élevée, plus les atteintes sont sévères et fréquentes. Néanmoins pour d'autres médicaments, il n'y a pas de dose dépourvue d'effet tératogène, comme pour l'acide valproïque.

**La sensibilité de l'espèce au médicament :** Elle peut être variable en raison de différences génétiques, métaboliques et placentaires. Par exemple, une anomalie congénitale retrouvée chez le rat suite à l'exposition à un médicament peut n'entraîner aucune anomalie chez l'homme.

## 1.2 Risques selon l'âge gestationnel

En fonction de la période de la grossesse, certains médicaments sont susceptibles de provoquer des effets différents sur le développement embryonnaire ou fœtal (Figure 27). La période d'exposition à un médicament englobe la durée de prise et le temps d'élimination soit au minimum 5 demi-vies.

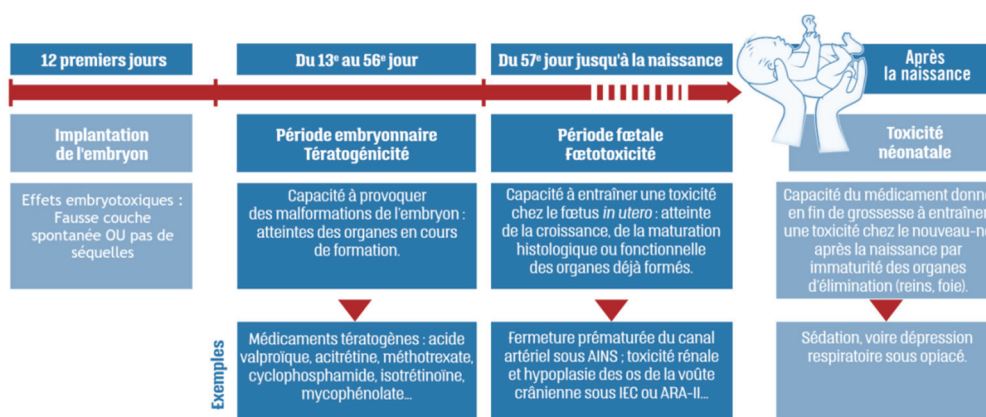


Figure 27 : Effet potentiel d'un médicament en fonction de la période de développement (186)

Pendant la **période péri-implantatoire** qui s'étend de 0 à 14 jours après la fécondation, c'est la « loi du tout ou rien » : l'exposition à une substance toxique entraînera soit une atteinte de l'œuf et un avortement spontané, soit aucune séquelle pour la suite du développement (188).

Pendant l'**organogénèse**, qui correspond environ aux 2 premiers mois de grossesse (de 4 à 10 SA), les organes se forment et se mettent en place, on l'appelle aussi la période **embryonnaire** (Figure 27). L'exposition à un médicament tératogène pendant cette période peut entraîner des malformations chez l'embryon. Chaque organe est particulièrement vulnérable pendant une période spécifique. Les effets sont donc essentiellement malformatifs pendant les 2 premiers mois, et peuvent dépendre de la durée et de l'intensité de l'exposition à la substance tératogène. C'est la période de grossesse considérée comme la plus à risque d'anomalies, d'autant plus que la femme enceinte peut parfois encore ignorer sa grossesse à cette période.

Pendant la **période fœtale**, qui s'étend du 3<sup>ème</sup> mois jusqu'à l'accouchement, les organes et les tissus se développent et deviennent fonctionnels. Les effets foetotoxiques se traduisent chez le fœtus ou le nouveau-né par un dérèglement métabolique, un impact sur la croissance, ou une atteinte de la maturation des tissus ou de la fonctionnalité des organes. Les effets foetotoxiques peuvent être retardés et retrouvés plusieurs mois ou plusieurs années après l'exposition (189).

Enfin, pendant la **période néonatale**, des expositions médicamenteuses survenues en fin de grossesse ou au moment l'accouchement peuvent se traduire par des symptômes néonataux transitoires ou un syndrome de sevrage.

## 2. Données disponibles sur la sécurité d'emploi des médicaments pendant la grossesse

### 2.1 Méthodes d'évaluation des risques tératogènes et foetotoxiques

Les essais cliniques évaluant la sécurité et l'efficacité d'un nouveau médicament ne sont presque jamais réalisés sur les femmes enceintes pour des raisons éthiques. Les informations concernant la toxicité d'un médicament sur l'embryon, le fœtus ou sur le développement

après la naissance proviennent donc majoritairement des données précliniques animales réalisées avant les essais cliniques chez l'homme et la mise sur le marché.

### 2.1.1 Etudes précliniques animales : essais de toxicité sur la reproduction

Les essais de reprotoxicité évaluent l'impact d'un médicament sur la fertilité et la grossesse. Ils peuvent être divisés en 3 segments selon les recommandations de *l'International Conference of Harmonization* rédigées en 1993 (190). Les 3 phases des essais de reprotoxicité recommandées sont (191) :

- L'étude de la fertilité et du développement embryonnaire précoce : elle est réalisée plusieurs semaines avant l'accouplement sur une espèce de rongeur
- L'étude du développement embryonnaire et de la tératogénicité : elle est menée sur des femelles en gestation de deux espèces différentes, un rongeur et un non-rongeur, généralement la rate et la lapine. Le produit est administré depuis l'accouplement jusqu'à la fin de l'organogénèse, à 3 doses différentes. L'objectif des essais de tératogénicité est d'identifier un risque tératogène et d'évaluer une relation dose-effet ou un mécanisme de tératogénicité
- L'étude du développement pré et post-natal : elle est réalisée sur une espèce de rongeur. La substance active est administrée de la fin de l'organogénèse jusqu'au sevrage des petits, à 3 niveaux de doses. Cette étude évalue l'impact du produit sur le déroulement de la gestation, le comportement maternel, l'allaitement et le développement des petits. La génération de nouveaux-nés peut être suivie à long terme et sa descendance également.

Les effets tératogènes et foetotoxiques de la thalidomide et du diéthylstilbestrol n'ont été découverts que bien longtemps après leur mise sur le marché et leur utilisation chez la femme enceinte. La thalidomide entraînait des phocomélies, c'est-à-dire une aplasie ou une hypoplasie des membres des enfants exposés pendant la grossesse, alors que le diéthylstilbestrol entraînait des malformations génitales et à plus long terme, et une stérilité des enfants exposés. Cela a entraîné une hausse des exigences de l'expérimentation animale, ainsi qu'une prudence amenant à déconseiller à la femme enceinte tout médicament n'ayant pas fait la preuve de son innocuité par des données cliniques humaines. En effet, les données

expérimentales animales n'ont pas toujours une bonne valeur prédictive de la survenue d'effets tératogènes ou foetotoxiques chez l'homme, d'où l'intérêt des données cliniques récoltées après la mise sur le marché des médicaments.

### *2.1.2 Données humaines post commercialisation*

**Les cas cliniques isolés** portant sur une exposition médicamenteuse chez la femme enceinte, constituent souvent les premières données humaines sur l'utilisation d'une substance active pendant la grossesse. Bien que de faible niveau de preuve, la notification de cas cliniques isolés peut avoir valeur d'alerte sur l'effet d'un médicament, ou entraîner une surestimation de son potentiel tératogène.

**Les séries de cas** permettent de structurer, de comparer et de compiler les observations cliniques isolées. Les recueils sous forme de séries de cas sont assurés par le CRAT (Centre de référence sur les agents tératogènes) ou les CRPV (Centres Régionaux de Pharmacovigilance) (188). Les registres de malformations (REMERA en Rhône-Alpes) recensent l'apparition de malformations toute cause confondue ainsi que les médicaments prescrits et consommés au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse.

**Les études épidémiologiques** permettent de rechercher une association entre une exposition médicamenteuse et la survenue d'une malformation. Il s'agit d'études cas-témoins ou d'études de cohorte. Ces études ont un meilleur niveau de preuve que le report de cas isolés, mais peuvent présenter des biais de mémorisation pour les études cas-témoins, ou nécessiter des effectifs importants pour les études de cohorte.

Les données précliniques et/ou humaines concernant l'utilisation d'un médicament pendant la grossesse peuvent être synthétisées dans le RCP d'un médicament, sur le site du CRAT, dans des bases de données spécialisées, ou encore imagées par un pictogramme d'alerte « grossesse », avec des conclusions différentes.

## 2.2 Le RCP et les 6 niveaux de conduite à tenir proposés par l'ANSM

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est un document officiel, initialement rédigé par le laboratoire souhaitant commercialiser un médicament, puis revu, validé et publié par l'agence nationale ou européenne du médicament lors de l'octroi de l'AMM.



La rubrique « Fertilité, Grossesse et Allaitement » du RCP (rubrique 4.6) inclue parfois les résultats des données expérimentales sur l'animal et des données cliniques issues des observations ou des études épidémiologiques de l'exposition au médicament pendant la grossesse.

L'ANSM propose six niveaux de conduite à tenir à faire figurer dans la rubrique « Grossesse » du RCP d'un médicament, en fonction des données animales, du nombre de grossesse exposées au 1<sup>er</sup> trimestre sans augmentation du risque de malformations et de l'existence d'alternatives thérapeutiques (Tableau 14) (188,192) :

- **Contre-Indiquée ou Ne doit jamais être utilisé au cours de la grossesse** : Pour ces médicaments, l'effet tératogène ou foetotoxique est démontré chez l'homme et il existe une alternative thérapeutique. Les médicaments contre-indiqués sont tératogènes (thalidomide et lévulomide, isotrétinoïne et acitrétine, acide valproïque (sauf situation exceptionnelle d'épilepsie résistante aux autres traitements), méthotrexate), ou foetotoxiques (AINS, IEC et antagonistes de l'angiotensine II) (193). Trois AINS ou apparentés (l'aspirine et l'ibuprofène par voie orale, le diclofénac par voie cutanée) sont disponibles sans ordonnance en tant que médicament conseil en pharmacie d'officine.
- **Ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable** : Pour ces médicaments, l'effet tératogène ou foetotoxique est avéré ou suspecté, mais il n'existe pas forcément d'alternatives thérapeutiques et une surveillance prénatale est parfois possible (lithium, carbimazole, carbamazépine...)
- **Déconseillée** : Il existe une suspicion d'effet malformatif ou foetotoxique, mais le médicament peut être utilisé si le bénéfice est suffisamment important.
- **A éviter par prudence ou à éviter par mesure de précaution** : Les données animales disponibles sont rassurantes, mais l'expérience clinique est absente ou partielle. Cette conduite à tenir concerne la plupart des médicaments.
- **Envisageable, si nécessaire** : Les données sont rassurantes mais doivent être enrichies
- **Possible, si nécessaire** : Les données disponibles sont nombreuses et rassurantes

Tableau 14 : Les 6 niveaux de conduite à tenir concernant l'utilisation d'un médicament pendant la grossesse d'après l'ANSM (192)

Données issues de femmes enceintes exposées	Données issues des études réalisées chez l'animal	
	Absence d'effet malformatif	Données non concluantes ou effet tératogène
<b>Effet tératogène ou foetotoxique démontré</b>	<b>Contre-indiqué au cours de la grossesse</b>	
<b>Effet tératogène ou foetotoxique supposé ou suspecté</b>	<b>Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable</b>	
<b>Aucune ou moins de 300 grossesses exposées</b> au 1 <sup>er</sup> trimestre sans augmentation du risque de malformation	<b>A éviter par prudence au cours de la grossesse</b>	<b>Déconseillé</b> au cours de la grossesse
<b>Entre 300 et 1000 grossesses exposées</b> au 1 <sup>er</sup> trimestre sans augmentation du risque de malformation	<b>Utilisation envisageable au cours de la grossesse</b>	<b>A éviter par prudence au cours de la grossesse</b>
<b>Plus de 1000 grossesses exposées</b> au 1 <sup>er</sup> trimestre sans augmentation du risque de malformation	<b>Utilisation possible au cours de la grossesse</b>	

Les informations du RCP sont souvent les premières disponibles pour les nouveaux médicaments. Mais l'actualisation des données du RCP en fonction des études épidémiologiques menées après la mise sur le marché peut prendre du temps. De plus, la majorité des médicaments existants sont, par défaut, à éviter par mesure de précaution pendant la grossesse, et sont suivis de la recommandation « demander conseil à votre médecin ou à votre pharmacien ». Les informations complémentaires figurant dans la rubrique « Grossesse » du RCP sont dans ce cas assez pauvres.

### 2.3 Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)

Le CRAT est une structure rattachée à l'Hôpital public Armand-Trousseau de Paris. Son financement est public et indépendant de l'industrie pharmaceutique. Le site internet du CRAT est destiné aux professionnels de santé et constitue une aide pour la pratique clinique concernant les risques d'une exposition à un médicament ou à divers agents (virus, radiations)

pendant la grossesse, ainsi que dans le choix de la molécule la mieux adaptée pour traiter une femme enceinte.

Concernant le médicament, le CRAT recense, par principe actif, un état des connaissances basée sur l'analyse de données expérimentales et cliniques issues de la littérature mais aussi sur les données cliniques de grossesses exposées et recensées par le CRAT. Il donne également une conduite à tenir sur la possibilité de traiter ou non une femme enceinte avec ce principe actif.

En somme, le CRAT est un outil intéressant pour le pharmacien d'officine du fait d'informations cliniques et pratiques supplémentaires étayées par rapport au RCP. Les fiches sur les principes actifs sont datées. Les recommandations du CRAT peuvent différer du RCP concernant l'utilisation d'un médicament pendant la grossesse, le CRAT ne peut donc pas être considéré comme une source officielle au niveau médicolegal, mais il demeure une aide à la pratique clinique majeure et une source d'information fiable pour la prise en charge et l'information des femmes enceintes.

#### 2.4 Autres sources : bases de données spécialisées, ouvrages, revues

L'ouvrage « Briggs drugs in pregnancy and lactation » et les bases de données REPROTOX et TERIS rassemblent, en anglais, les données d'exposition aux médicaments pendant la grossesse en précisant les niveaux de preuve des études. Elles permettent de se renseigner sur la tératogénicité et la foetotoxicité d'un médicament selon des données cliniques. L'accès à cet ouvrage et à ces bases de données est payant.

La revue médicale indépendante Prescrire publie régulièrement des synthèses critiques de la littérature sur l'efficacité, la sécurité et le rapport bénéfice-risques de médicaments. Un numéro thématique sur la femme enceinte et la prise en charge thérapeutique de certaines pathologies ou troubles bénins a notamment été publié en 2013. Des fiches infos patientes synthétiques ont également été publiées en avril 2020 pour plusieurs spécificités de la grossesse (nutrition, infection, troubles bénins ou pathologies).

## 2.5 Le pictogramme « Ce médicament + Grossesse = Danger »

Depuis le 17 octobre 2017, l'apposition d'un pictogramme spécifique est obligatoire sur les conditionnements extérieurs des médicaments tératogènes et foetotoxiques commercialisés en France. L'objectif est de sensibiliser et d'alerter les femmes enceintes et les soignants sur les risques de certains médicaments utilisés pendant la grossesse.



L'instauration de ce pictogramme fait suite à l'affaire de la Dépakine® en 2015, initiée par les familles d'enfants nés avec des malformations ou des troubles du développement dont la mère était traitée par acide valproïque pendant sa grossesse. Le pictogramme a d'abord été rendu obligatoire sur les médicaments à base d'acide valproïque et ses dérivés, selon un plan de prévention des risques décidé par les autorités sanitaires, puis étendu à tous les médicaments considérés comme tératogènes ou foetotoxiques (194).

Le décret du 17 avril 2017 et les arrêtés d'application en fixent les modalités (195,196) : *« Lorsqu'un médicament ou un produit a des effets tératogènes ou foetotoxiques mentionnés dans son résumé des caractéristiques du produit, son conditionnement extérieur comporte un pictogramme [...] »*. *« Le titulaire de l'AMM appose le pictogramme prévu [...] conformément aux données mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit »*. *« En cas de non-respect des dispositions [...], la mesure de suspension de l'autorisation de mise sur le marché [...] est applicable. »*

Le pictogramme est donc obligatoire dès lors qu'un effet tératogène ou foetotoxique a été retrouvé chez l'animal ou chez l'homme et qu'il est mentionné dans le RCP. Deux pictogrammes différents ont été définis en fonction de la situation (Tableau 14).

La décision d'apposition de ces pictogrammes est louable car en France, des femmes enceintes sont encore exposées à des médicaments tératogènes ou foetotoxiques contre-indiqués pendant la grossesse alors que cette exposition aurait pu être évitée pour certains d'entre eux (isotrétinoïne, AINS, IEC) (*Parents et al*) (98,197,198). Le pictogramme permet de **communiquer visuellement et facilement sur les dangers** de l'utilisation d'un médicament pendant la grossesse, et de **renforcer l'information** des femmes enceintes et des professionnels de santé à ce sujet (199) (Tableau 15).

Tableau 15 : Signification des pictogrammes « Danger » et « Interdit » apposés sur le conditionnement de médicaments à risque pendant la grossesse

 <p>Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées], sauf en l'absence d'alternative thérapeutique</p>	<p>Ce pictogramme concerne les médicaments à « ne pas utiliser, avant ou pendant la grossesse, <b>sauf</b> en l'absence d'alternative thérapeutique »</p>
 <p>Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées]</p>	<p>XXX : nom du médicament ou « ce médicament »</p> <p>Les personnes concernées : l'adolescente ou la femme en âge de procréer sans contraception efficace, <b>la femme enceinte, ou la femme enceinte à partir du [x]ème mois de grossesse.</b> L'absence de précision sur la période de grossesse signifie que le risque concerne toute la grossesse.</p>
	<p>Ce pictogramme concerne les médicaments à « ne pas utiliser, avant ou pendant la grossesse, <b>même</b> en l'absence d'alternatives thérapeutiques »</p>

Néanmoins, les pictogrammes « grossesse » présentent des limites et ont entraîné une prise de position critique de l'Académie de médecine, de pharmacie et du CRAT :

- La réglementation prévoit l'apposition du pictogramme **sans préciser si la firme qui commercialise le médicament doit se baser sur des données animales, cliniques, ou les deux.** En pratique, beaucoup de pictogrammes « Danger » sont choisis par les titulaires d'AMM en fonction d'effets tératogènes ou foetotoxiques retrouvés chez l'animal, mais pas forcément chez l'homme (200). Il en résulte que 60% des médicaments existants sont concernés par un des pictogrammes, dont 2/3 par le pictogramme « Danger » et 1/3 par le pictogramme « Interdit ». Cependant on dénombre seulement une quinzaine de médicaments tératogènes avérés, et une quarantaine de médicaments foetotoxiques connus chez l'homme, soit environ 10% des médicaments existants.

- La firme a la possibilité de **choisir le pictogramme** qu'elle souhaite apposer, **indépendamment de la gravité des effets du médicament et de l'existence d'alternatives thérapeutiques** disponibles : ainsi un même principe actif commercialisé par des laboratoires différents peut avoir deux pictogrammes distincts. Des efforts d'harmonisation ont été fait par les entreprises du médicament (LEEM) dans ce sens.

- La **distinction entre les deux niveaux de risques** des pictogrammes (Danger et Interdit) est **peu claire**, chaque pictogramme peut entraîner la même inquiétude et la même réserve chez les professionnels de santé et les femmes enceintes.
- Le pictogramme se base sur les **données du RCP dont l'actualisation peut prendre du temps** en cas de nouvelles données cliniques.
- A ce jour, il n'existe **aucune liste prévue des médicaments concernés** par les différents pictogrammes, ce qui complique la situation.

Pour toutes ces raisons, la mise en place de ces pictogrammes peut avoir des effets contreproductifs. Certaines femmes enceintes pourraient décider d'arrêter ou de ne pas initier un traitement indispensable ou fortement recommandé. Par exemple, les substituts nicotiques possèdent le pictogramme « Danger, ne pas utiliser pendant la grossesse », ce qui peut déstabiliser une femme enceinte dans sa démarche d'arrêter de fumer. Les médicaments les plus dangereux pendant la grossesse peuvent aussi être noyés parmi tous les médicaments possédant le même pictogramme.

La première étude transversale évaluant l'impact de ces nouveaux pictogrammes chez 281 femmes en âge de procréer ou enceintes a été publiée en novembre 2019. Selon les auteurs, *Bertrand et al (Ecole de Sage-Femme et CHU d'Amiens)*, toutes les femmes enceintes interrogées avait remarqué le pictogramme si elles utilisaient un médicament concerné, et 70% estimaient que le pictogramme rendait plus sûre la prise médicamenteuse. Cependant plus de 75 % d'entre elles avaient des connaissances incomplètes ou erronées au sujet de ces pictogrammes, et croyaient par exemple que les pictogrammes concernaient aussi l'allaitement, ou que le pictogramme « Danger » signifiait que le médicament ne devait jamais être pris pendant la grossesse. Parmi toutes les femmes interrogées, 77% d'entre elles indiquaient qu'elles arrêteraient immédiatement leur traitement s'il comportait un pictogramme Grossesse, avant de prendre un avis médical. Cette étude montre que les femmes enceintes ont besoin d'information au sujet de ces pictogrammes : ces derniers ont été évoqués par les professionnels de santé chez seulement 14% des femmes enceintes de l'étude (201).

En pratique, **en pharmacie d'officine, des explications sont nécessaires sur la signification des pictogrammes**, notamment pour les femmes enceintes sous traitement particulier (asthme, épilepsie...), ou pour les femmes enceintes souffrant de troubles fonctionnels de la grossesse qui pourraient être traités par des médicaments porteurs du pictogramme.

Après vérification personnelle en raison de l'absence de liste officielle, les AINS disponibles sans ordonnance possèdent le pictogramme « Interdit » soit pendant toute la grossesse, soit à partir du 6<sup>ème</sup> mois, conformément aux recommandations. L'intérêt du pictogramme est ici incontestable car il permet à la femme enceinte de repérer rapidement un médicament contre-indiqué pendant sa grossesse. En revanche, d'autres médicaments disponibles en conseil affichent un pictogramme « Danger », comme les spécialités anti-hémorroïdaires à base d'oxyde de zinc, alors que le recul clinique et les données disponibles chez l'homme sont plutôt rassurants.

L'utilisation d'un médicament pendant la grossesse comporte des risques et rend nécessaire l'accès à des informations fiables et étayées concernant leur sécurité d'emploi. Certaines informations inquiétantes concernant le médicament, un principe de précaution amenant à ne pas traiter des petits troubles de grossesse, l'accès de plus en plus aisé à l'information « grand public », pourraient expliquer l'augmentation du recours à l'automédication et à certaines thérapeutiques « naturelles » par les femmes enceintes

## II. AUTOMEDICATION, PHYTOTHERAPIE ET HOMEOPATHIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

### 1. Définitions et recommandations générales pendant la grossesse

#### 1.1 Automédication

Il n'existe pas de définition juridique officielle de l'automédication en France. C'est un comportement défini différemment selon les institutions et associations de santé, mais le point commun est l'utilisation de médicaments sans prescription médicale. Les différences portent sur la provenance du médicament et sur l'intervention ou non du pharmacien.

Dans cette thèse, je choisis de définir l'automédication comme l'utilisation, par la femme enceinte, d'un ou plusieurs médicaments à prescription médicale facultative, en accès libre, ou présent dans l'armoire à pharmacie, afin de soigner une pathologie relativement courante ou bénigne, sans consultation médicale et sans le conseil du pharmacien (202,203).

L'automédication concerne habituellement les médicaments avec une AMM, mais devrait également englober l'utilisation d'autres solutions thérapeutiques, comme l'homéopathie, la phytothérapie ou l'aromathérapie, qui possèdent aussi des effets indésirables et des contre-indications, particulièrement chez la femme enceinte (96).

La HAS déconseille l'automédication aux femmes enceintes et insiste sur la nécessité de communiquer sur les risques de prendre un médicament pendant la grossesse sans avis médical : « *Il est essentiel d'avertir les femmes enceintes que l'automédication (achat de médicaments sans ordonnance ou prise de médicaments sous forme orale, de collyre, pommade, crème ou gel pour application locale, disponibles dans la pharmacie familiale comme les AINS) doit être évitée durant la grossesse. Avant toute prise de médicaments, il est recommandé aux femmes enceintes de prendre conseil auprès de leur médecin, sage-femme ou pharmacien* » (52).



## 1.2 Phytothérapie et Aromathérapie

La phytothérapie signifie, étymologiquement, « traitement par les plantes ». Elle correspond à l'utilisation de plantes médicinales peu ou non toxiques, selon un usage traditionnel, afin de traiter des pathologies bénignes (204).

### 1.2.1 *Plantes médicinales et huiles essentielles*

Les plantes médicinales sont définies comme des drogues végétales ayant des propriétés thérapeutiques. Plus de 500 plantes médicinales sont inscrites à la Pharmacopée française ou européenne. Environ 400 font parties du monopole pharmaceutique, dont des plantes toxiques. Une centaine de plantes médicinales peuvent aussi avoir un usage alimentaire, condimentaire ou hygiénique et sont de ce fait exclues du monopole pharmaceutique (204,205).

Les plantes médicinales peuvent être utilisées en l'état ou sous différentes formes et préparations galéniques. Les tisanes, les gélules d'extraits secs, les gélules de poudre cryobroyées, et les hydrolats sont dépourvus d'alcool (206), ce qui semble préférable chez la femme enceinte. D'autres formes existent, comme les macérats glycérinés, les extraits alcooliques, les suspensions intégrales de plantes fraîches...

L'huile essentielle (HE) est une préparation à base de plantes particulière définie comme « *un produit odorant généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie* » (205). La plupart des HE sont obtenues par distillation à la vapeur d'eau, alors que les essences des agrumes sont obtenues par expression à froid. L'HE peut être utilisée par voie orale, cutanée, olfactive ou rectale, pure ou diluée dans une huile végétale ou un support neutre. C'est une branche de la phytothérapie qu'on nomme aromathérapie (205).

Les huiles essentielles sont constituées de nombreuses molécules actives, lipophiles, et de petite taille, elles traversent donc la plupart des barrières biologiques, notamment le placenta. L'effet thérapeutique dépend de sa composition chimique, qui peut être différente selon le biotope où la plante est cueillie ou cultivée. La composition chimique exacte définit le chémotype de l'HE (207).

### 1.2.2 Réglementations

Plusieurs produits disponibles en pharmacie d'officine sont issus de la phytothérapie et de l'aromathérapie et sont soumis à différentes réglementations.

Le médicament à base de plante : Il est défini par l'article R5121 du code de la santé publique comme « *tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes* ». Il inclut le médicament traditionnel à base de plante (l'efficacité repose sur une utilisation traditionnelle de 30 ans et ne nécessite pas d'essais cliniques pour être prouvée, l'innocuité doit être démontrée) et le médicament à base de plantes d'usage bien établi (utilisation d'au moins 10 ans en France ou dans l'Union européenne, efficacité et sécurité démontrée par des données bibliographiques).

Le médicament à base de plante est standardisé, grâce à une indication thérapeutique, un dosage et une posologie spécifique, mais aussi grâce au contrôle de différents paramètres comme l'origine de la plante, la partie utilisée, sa teneur en principe actif, ou encore le procédé de fabrication, qui garantissent la qualité et la sécurité du médicament.

Le complément alimentaire à base de plantes : Il contient des plantes ou des préparations à base de plantes et peut être vendu en officine ou dans d'autres circuits de distribution. Les compléments alimentaires ne peuvent revendiquer d'indications thérapeutiques, mais mentionner des « allégations de santé » et ils ne répondent pas aux mêmes normes de qualité que les médicaments à base de plantes. En effet le complément alimentaire à base de plante ne nécessite pas de dossier d'AMM, il peut être directement commercialisé à la condition de ne pas contenir de plante médicinale à usage strictement thérapeutique et d'être notifié à la DGGRF. L'arrêté du 24 juin 2014 fixe la liste de plantes pouvant être utilisées dans les compléments alimentaires, mais aussi les restrictions spécifiques à chaque plante et les conditions d'emploi (208).

Pour toutes ces raisons, il existe beaucoup plus de compléments alimentaires à base de plantes que de médicaments à base de plante.

Les huiles essentielles unitaires chémotypées ont souvent le statut de complément alimentaire en pharmacie d'officine. Elles peuvent avoir aussi le statut de cosmétique ou de produit de diffusion, généralement garantis d'une moins bonne qualité.

### 1.2.3 Données de sécurité et recommandations générales d'utilisation de la phytothérapie et de l'aromathérapie pendant la grossesse

- Phytothérapie

L'utilisation des médicaments à base de plante chez la femme enceinte est souvent déconseillée ou à éviter par prudence selon le RCP, du fait de l'absence de données cliniques de sécurité suffisantes. Pour certaines plantes médicinales, le *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC) de l'EMA réalise une synthèse et une évaluation des études scientifiques disponibles, mais est extrêmement prudent concernant la sécurité d'emploi des plantes pendant la grossesse, et recommande généralement d'éviter leur utilisation par mesure de précaution. La base de données allemande EMBRYOTOX apporte des données cliniques d'exposition à plusieurs plantes pendant la grossesse, et autorise l'usage de certaines, contrairement à l'EMA (209).

Les compléments alimentaires à base de plantes sont d'une manière générale déconseillés aux femmes enceintes. Ceux ne contenant qu'une seule plante, pour lesquels la partie de plante, le dosage, et l'utilisation sont bien définis et établis pendant la grossesse, peuvent néanmoins être utilisés avec précaution.

Certaines plantes médicinales sont déconseillées, voire contre-indiquées chez la femme enceinte. Il n'existe pas de liste consensuelle mais parmi les plus utilisées, on peut citer des plantes emménagogues stimulant l'apparition des règles comme l'armoise (*Artemisia vulgaris*) ou la sauge (*Salva officinalis*), des plantes à effet hormonal comme le gattilier (*Vitex agnus castus*), ou le houblon (*Humulus lupulus*), ou des plantes neurostimulantes contenant de la caféine comme le théier (*Camellia sinensis*) et le maté (*Ilex paraguariensis*) qui peuvent entraîner une accélération transitoire du rythme cardiaque fœtal (210).

La phytothérapie est une thérapeutique naturelle, et bien qu'elle soit souvent présentée comme une « médecine douce », les substances actives contenues dans la partie de plante utilisée ont une action pharmacologique, et peuvent entraîner des effets indésirables et des interactions avec d'autres médicaments. Son utilisation chez la femme enceinte doit être prudente, car les données cliniques d'exposition à certaines plantes pendant la grossesse sont encore peu nombreuses.

- Aromathérapie

Selon certains auteurs, les HE sont toutes contre-indiquées chez la femme enceinte, pendant toute la durée de la grossesse « par mesure de précaution » (211). Il est vrai que les données cliniques concernant l'utilisation des HE pendant la grossesse sont presque inexistantes et que leur toxicité pour le fœtus est difficile à évaluer, car elles contiennent de nombreuses molécules actives. Néanmoins, certains ouvrages d'aromathérapie rédigés par des pharmaciens ou aromathérapeutes autorisent, probablement par recul clinique, l'usage de certaines HE au cours de la grossesse (212,213). Quelques études concernant les huiles essentielles de Citron et de Menthe poivrée par inhalation sèche ont été menées chez des femmes enceintes et publiées (214,215).

Les huiles essentielles déconseillées chez la femme enceinte sont nombreuses. Les HE neurotoxiques, hépatotoxiques ou à composante hormonale devraient être proscrites pendant toute la grossesse. Cela concerne les HE à cétones, parmi lesquelles on retrouve l'HE de Menthe poivrée (qui contient de la menthone), de Romarin CT camphre et de Lavande aspic (camphre ou bornéone), qui sont neurotoxiques. Les HE à phénols (comme celles d'Origan compact ou de Giroflier) peuvent être hépatotoxiques en cas d'utilisation prolongée ou à fortes doses chez la femme non enceinte, ce qui nécessite de ne prendre aucun risque pendant la grossesse. Certaines HE possèdent des propriétés oestrogen-like (HE de Cyprès toujours vert, de Sauge sclarée ou de Niaouli) et peuvent perturber l'équilibre hormonal de la grossesse.

Au vu de ces éléments, on évitera, sauf exception, de conseiller des huiles essentielles au 1<sup>er</sup> trimestre lorsque le risque malformatif est maximal et on contre-indiquera la voie orale. **L'inhalation sèche** (quelques gouttes d'HE sur un stick ou un mouchoir) semble la voie respiratoire **la plus sécuritaire** pendant la grossesse, elle pourra donc être conseillée au 1<sup>er</sup> trimestre, notamment pour l'Essence de Citron (213). Si nécessaire, la voie cutanée est éventuellement utilisable, à condition de diluer les HE dans une huile végétale sans dépasser 3% de concentration, et de ne jamais appliquer d'HE sur la ceinture abdominale (216). Au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre, on peut autoriser l'utilisation de certaines HE bien connues et bien tolérées par voie respiratoire ou cutanée à une dilution de 3 à 10% (213). L'utilisation des huiles essentielles doit être cependant extrêmement prudente chez la femme enceinte : elles devraient être conseillées en deuxième intention par des pharmaciens suffisamment formés en aromathérapie et réservées aux demandes spontanées de patientes connaissant et utilisant régulièrement les huiles essentielles.

### 1.3 Homéopathie

L'homéopathie consiste à donner à un individu malade, à dose faible ou infinitésimale, la substance qui provoque chez une personne en bonne santé des symptômes semblables aux siens (167). L'article L5121-1 du code de la santé public définit le médicament homéopathique comme « *tout médicament obtenu à partir de substances appelées souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique [...]* » (217).

Un médicament homéopathique peut être fabriqué à partir de matière première animale, minérale ou végétale. Les plantes médicinales inscrites à la pharmacopée ayant un rapport bénéfice risque négatif en phytothérapie sont souvent utilisées en homéopathie. L'homéopathie repose sur 3 grands principes : la similitude, l'individualisation et l'infinitésimalité définis par Hahnemann au XVIII<sup>ème</sup> siècle (167).

Le principe de **similitude** implique qu'une substance, associée à plusieurs symptômes, peut guérir, à faible dose ou à dose infinitésimale, les symptômes qu'elle provoquerait à des doses plus importantes.

Le principe d'**individualisation** intègre une prise en charge globale de l'individu, et non plus d'un symptôme particulier.

Enfin le principe d'**infinitésimalité** nécessite des dilutions et des dynamisations successives d'une solution mère afin d'obtenir des doses infinitésimales dépourvues de toxicité.

Au niveau réglementaire, les médicaments homéopathiques possèdent soit une AMM pour les spécialités homéopathiques ayant une indication et une posologie, soit un enregistrement. L'efficacité clinique n'est pas requise pour la commercialisation, mais le dossier doit prouver l'usage homéopathique traditionnel du médicament et sa sécurité (notamment une dilution suffisante pour garantir l'innocuité).

Les formes les plus courantes en homéopathie sont les granules, les globules à prise unique (dose), et les gouttes. Les formes sèches (granules, globules) sont imprégnées de la solution obtenue par des dilutions successives. Elles peuvent généralement être utilisées chez la femme enceinte. Les formes buvables, en gouttes, contiennent de l'éthanol en quantités variables. En pratique, on évitera de conseiller des formes galéniques contenant de l'alcool pendant la grossesse, notamment les teintures mères, les macérats glycérolés et les gouttes buvables.

L'homéopathie peut être conseillée à la femme enceinte compte tenu de son faible niveau risque. Néanmoins, le recours à l'homéopathie ne doit pas faire retarder la mise en place d'un traitement conventionnel ou d'une consultation médicale. Il serait intéressant d'estimer si le déremboursement des souches homéopathiques prévu le 1<sup>er</sup> janvier 2021 modifie la prise en charge des troubles de la grossesse, notamment dans les maternités où est proposée aux femmes enceintes une consultation homéopathique.

## 2. Recours à l'automédication et aux thérapeutiques alternatives pendant la grossesse et attitudes du pharmacien

Dans la population générale, deux sondages représentatifs de la population (IPSOS, MEDIAPRISM) réalisés en 2015 révèlent que 80% des français ont recours à l'automédication, et que cette pratique concerne plus souvent les femmes. Depuis 2011, d'après différents sondages, 20 à 45% des français déclaraient avoir eu recours à la phytothérapie et 25 à 52 % à l'homéopathie (218–221).

Le recours à l'automédication, à la phytothérapie et à l'homéopathie par les femmes enceintes en France et dans d'autres pays a été analysé par plusieurs études rétrospectives ou transversales, le plus souvent au moyen d'un questionnaire.

### 2.1 Automédication

L'automédication concernerait, selon les études, entre 20 et 70% des femmes enceintes en France. Des études observationnelles réalisées en 2014 et 2015 et portant sur des effectifs acceptables, retrouvaient que **42 à 46% des femmes enceintes avaient recours à l'automédication** (96,222). Une étude transversale réalisée en 2017 estimait même que 70% des femmes enceintes s'automédiquaient, mais l'effectif interrogé était plutôt faible (n=68) par rapport aux autres études (223).

Les variabilités entre les études s'expliquent par des définitions variables de l'automédication, des effectifs et des périodes différentes (automédication sur un mois ou dans la semaine précédant le questionnaire) et sont de ce fait difficilement comparables. De plus, aucune étude n'était longitudinale (de suivi) sur toute la durée de la grossesse.

Malgré ces différences entre les études, les résultats montrent que le recours à l'automédication est en augmentation chez la femme enceinte depuis les années 2000 (224,225).

Les symptômes typiques de grossesse ayant incité à recourir à l'automédication étaient le plus souvent les douleurs (lombalgies, spasmes) et les troubles digestifs (reflux gastro-oesophagien, constipation). Parmi ces deux symptômes, les médicaments à prescription médicale facultative les plus consommés étaient le paracétamol, le phloroglucinol, les antiacides et pansements gastriques (carbonate de calcium, alginates), ainsi que les laxatifs (96,225). Les céphalées étaient de loin le motif le plus fréquent de recours à l'automédication, mais elles ne sont pas spécifiques de la grossesse.

Environ la moitié des femmes enceintes interrogées dans les différents questionnaires estiment n'avoir pas reçu, ou pas suffisamment, d'information sur les médicaments et l'automédication pendant la grossesse (96,222,225,226). Dans une étude évaluant l'automédication et la connaissance des AINS pendant la grossesse, un pictogramme sur les boîtes était plébiscité par plus de 80% des femmes enceintes afin d'identifier les AINS et leur risque (avant sa mise en place) (222).

La sollicitation du pharmacien par les femmes enceintes comme « source d'information fiable sur le médicament » variait entre 60 et 68% selon les études (226).

## 2.2 Recours à la phytothérapie et à l'homéopathie

Entre 10 et 58% des femmes enceintes ont eu recours à la phytothérapie au cours de leur grossesse selon plusieurs études réalisées entre 2011 et 2016 (227–231). Ces études ont été réalisées dans des pays différents, selon des définitions variables de la phytothérapie (tisanes, médicaments à base de plantes, compléments alimentaires), à des moments différents de la grossesse, ce qui les rend difficilement comparables.

Selon une étude multinationale de 2016 chez 2300 femmes enceintes d'Europe de l'Ouest, définissant clairement la phytothérapie, et identifiant les plantes utilisées et leur sécurité d'utilisation, environ **33% des femmes ont recours à la phytothérapie pendant leur grossesse** (*Kennedy et al*). Les plantes les plus utilisées étaient le gingembre, la cranberry, la camomille, la menthe poivrée, mais aussi la valériane et les fleurs de framboisier (228).

En France, une seule étude récente en 2016 mais de faible effectif évaluait la consommation de tisanes (phytothérapie traditionnelle), d'huiles essentielles et de compléments alimentaires (à base de plantes ou non) pendant la grossesse. La part de femmes enceintes utilisant ces produits était respectivement de 29% pour les tisanes, 14% pour les huiles essentielles et 25% pour les compléments alimentaires (223).

L'homéopathie était utilisée par plus 27% des femmes enceintes en France en 2017 (223). Cette proportion semble faible compte tenu de la proportion de françaises ayant recours à l'homéopathie en dehors de la grossesse.

### 2.3 Attitudes du pharmacien

Deux études réalisées en 2004 analysaient l'attitude et les pratiques des pharmaciens d'officine par rapport à la prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse de la femme enceinte.

La première se présentait sous la forme d'un questionnaire à choix multiple auquel 414 pharmaciens d'officine ont répondu. Parmi eux, la moitié estimait que la femme enceinte posait plus de questions que les autres patients, et 72% d'entre eux ont été sollicités sur l'arrêt ou le changement d'un médicament. Près de 90% d'entre eux reconnaissaient une insuffisance de sources d'information concernant la sécurité d'emploi d'un médicament pendant la grossesse, certains utilisaient le VIDAL ou se reposaient sur les connaissances acquises au cours du cursus universitaire. Très peu d'entre eux connaissaient le CRAT, qui ne disposait pas encore d'une base de données accessible sur internet. En toute logique, lors d'une demande de conseil, la quasi-totalité (99%) des pharmaciens d'officine interrogés conseillait un médicament dont l'innocuité était assurée, notamment des médicaments homéopathiques (232).

La deuxième étude évaluait les recommandations de 163 pharmaciens d'officine selon dix situations fréquentes impliquant la femme enceinte (nausées, constipation...) à l'aide d'un questionnaire à réponses ouvertes. L'orientation vers une consultation médicale était plus fréquente en cas de nausées ou de lombalgies, alors que plus de 75% des pharmaciens conseillaient un traitement conventionnel pour la fièvre ou la constipation. Des mesures hygiéno-diététiques étaient rarement rappelées pour chaque trouble excepté pour l'insuffisance veineuse (40%). Enfin 94% recommandaient l'homéopathie pour un ou plusieurs troubles bénins de la grossesse, alors que la phytothérapie était essentiellement



conseillée pour les troubles du sommeil. Quelques pharmaciens (8,5%) conseillaient un AINS à partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse alors qu'ils sont formellement contre-indiqués (233).

Ces deux études anciennes mériteraient d'être reconduites. Une enquête réalisée en 2017 chez 83 pharmaciens d'officine montrait que 98% d'entre eux connaissaient à présent le CRAT.

Une étude réalisée chez 740 femmes enceintes évaluant leur recours à l'automédication et les produits utilisés au cours de leur grossesse, a mis en évidence la consommation de plusieurs médicaments à risque ou contre-indiqués (96):

- 1,6 % des femmes enceintes avaient utilisé du Baume du Tigre<sup>®</sup> ou des huiles essentielles contenant du camphre
- 1,3 % avaient utilisées des médicaments homéopathiques en solutions buvables contenant de l'éthanol (L52<sup>®</sup>, sirop Stodal<sup>®</sup>, sirop Quiétude<sup>®</sup>)
- 0,7 % d'entre elles avaient consommé des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) soit 6 femmes enceintes
- Et 0,3 % des élixirs floraux contenant du cognac à 20 % (Fleurs de Bach<sup>®</sup>)

Ces chiffres mettent en évidence une utilisation de thérapeutiques naturelles (homéopathie, fleurs de Bach, huiles essentielles) contenant de l'alcool ou des substances camphrées qui sont déconseillés pendant la grossesse. Le rôle du pharmacien est d'informer que le recours aux thérapeutiques naturelles n'est pas sans risque et de préciser les substances et produits à éviter. L'utilisation d'AINS par la femme enceinte nécessite également une vigilance accrue du pharmacien. En effet, bien que 70% des femmes connaissent la contre-indication des AINS au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse, elles ne sont plus que 60% ou 50% à reconnaître l'Advil<sup>®</sup> ou l'Aspégic<sup>®</sup> comme des AINS ou apparentés (222).

Depuis le 15 janvier 2020, suite à une décision de l'ANSM, les médicaments à base de paracétamol, d'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique ne peuvent plus être proposés dans la zone de libre-accès de la pharmacie et doivent être placés derrière les comptoirs (234). Cela devrait permettre de questionner, d'informer et de conseiller systématiquement les femmes faisant la demande d'un de ces médicaments.

Le pharmacien d'officine peut donc intervenir dans la prise en charge de certains troubles bénins spécifiques survenant chez la femme enceinte, afin d'éviter qu'elle ait recours à une automédication non raisonnée et potentiellement inadaptée à son état.

### III. TROUBLES DIGESTIFS

Trois troubles digestifs spécifiques ont été sélectionnés : les nausées et vomissements, la constipation, et le reflux gastroœsophagien. En effet, leur apparition chez la femme enceinte est augmentée du fait des modifications hormonales de début de grossesse et des modifications organiques au niveau de l'appareil digestif (235).

#### 1. Nausées et vomissements

##### 1.1 Définition

Les nausées sont définies par des envies de vomir avec une sensation de malaise ou d'écoeurement. Les vomissements correspondent à l'expulsion du contenu de l'estomac par la bouche (211).

Les nausées et vomissements sont régulés par le centre du vomissement, un ensemble neuronal au niveau du bulbe rachidien. Plusieurs neurotransmetteurs comme la dopamine, l'histamine et la sérotonine, peuvent induire une activité émétique par stimulation de la zone chémoréceptrice. D'autres afférences comme les odeurs, le mouvement, ou encore des informations provenant du tube digestif ou du pharynx via le nerf vague, peuvent stimuler le centre du vomissement. Cette stimulation entraîne ensuite une contraction involontaire du diaphragme et des autres muscles abdominaux, puis l'acte du vomissement.

On estime que 60 à 90% des femmes enceintes sont concernées par des nausées et/ou des vomissements au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse (236,237). Ces proportions varient selon la qualité du questionnaire utilisé et sont parfois sous-estimées (235,236). Les nausées et vomissements concernent donc la majorité des femmes enceintes et constituent le trouble le plus fréquent du 1<sup>er</sup> trimestre (238).

Ces troubles débutent entre 4 et 6 SA, atteignent un pic maximal entre 8 et 12 SA, et peuvent persister jusqu'à 17 SA (158). Nausées et vomissements disparaissent normalement au début du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse, mais 10% des femmes enceintes en souffrent encore au 2<sup>ème</sup> trimestre.

Les nausées peuvent être matinales, mais aussi survenir tout au long de la journée (237,239). Elles sont d'intensité variable, mais généralement modérées. Elles sont souvent aggravées par le mouvement, la vue ou l'odeur des aliments, et sont souvent associées à une sensation de vertige et à une hypersialorrhée (240).

Certaines femmes enceintes présentent des vomissements persistants toute la journée et associés à une perte de poids. On parle alors d'*hyperemesis gravidarum*, une forme sévère de vomissement pendant la grossesse qui touche 0,3 à 2% des femmes enceintes.

## 1.2 Etiologies

L'origine des nausées et vomissements est encore imprécise et discutée. Les nausées et vomissements gravidiques résultent d'une stimulation excessive du centre du vomissement. Ils sont certainement liés à l'augmentation du taux d'hormones stéroïdes (œstrogènes, progestérone) caractéristique du début de grossesse et responsable d'une relaxation des muscles lisses. Plusieurs éléments ont été identifiés dans la survenue ou l'aggravation des nausées et vomissements au 1<sup>er</sup> trimestre (158,235,238,241) :

- Un taux d'hCG élevé
- Un jeûne prolongé, notamment le jeûne nocturne
- Le ralentissement physiologique des fonctions digestives
- L'ouverture prolongée du sphincter œsophagien
- Des facteurs psychologiques (anxiété, grossesse non désirée)
- Un déficit en vitamine B6 (212)

Enfin, la présence d'une bactérie, *Helicobacter pylori*, dans l'estomac, pourrait également jouer un rôle dans l'exacerbation des vomissements gravidiques (235).

Il existe également une prédisposition génétique dans l'hyperémèse gravidique. De plus, des antécédents personnels d'hyperémèse gravidique lors d'une grossesse antérieure sont un facteur de risque d'apparition lors d'une nouvelle grossesse (239).

Les nausées et vomissements du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse sont donc d'origine multifactorielle.

### 1.3 Impact sur la grossesse

Les nausées et vomissements modérés de la grossesse n'ont pas de conséquence sur l'issue de la grossesse. Elles altèrent néanmoins la qualité de vie de la femme enceinte du fait d'un manque d'appétit ou d'un dégoût pour certains aliments.

Les conséquences de l'hyperémèse gravidique sont plus importantes, avec notamment une déshydratation, des désordres électrolytiques, des déficits nutritionnels, et une perte de poids.

### 1.4 Limites du conseil

Des vomissements fréquents et persistants toute la journée, une incapacité de s'hydrater ou de s'alimenter, et/ou une perte de poids supérieure à 5% (environ 3 kg) justifient une consultation médicale et souvent une brève hospitalisation.

Des vomissements sanglants, de la fièvre, un arrêt du transit intestinal, ou des nausées persistantes au 2<sup>ème</sup> trimestre nécessitent également une consultation médicale (241).

Des nausées ou vomissements survenant au 3<sup>ème</sup> trimestre dans un contexte d'HTA imposent une consultation médicale en urgence.

L'absence d'amélioration des nausées et des vomissements après 3 jours de modifications alimentaires et de traitement médicamenteux ou alternatif disponibles en conseil, doit amener la femme enceinte à consulter un médecin (238,241).

### 1.5 Prise en charge

L'objectif de la prise en charge est d'améliorer la tolérance des nausées et d'éviter le passage aux vomissements incoercibles et persistants, ainsi que la perte de poids. Pour cela il est nécessaire d'intervenir précocement et d'adapter la prise en charge à la sévérité des symptômes (235).

### *1.5.1 Mesures hygiéno-diététiques*

Plusieurs conseils nutritionnels peuvent être donnés à la femme enceinte avant d'envisager une prise en charge médicamenteuse des nausées et vomissements légers ou modérés.

Il est possible de modifier le rythme des repas au cours de la grossesse. Le fait de fractionner les repas, en mangeant de plus de petites quantités mais plus souvent, permet d'éviter d'avoir l'estomac totalement vide ou totalement plein, et d'améliorer la digestion (242). La femme enceinte peut prévoir un repas léger ou une collation toutes les 3 à 4h. On peut lui conseiller de manger lentement, lorsqu'elle a faim, mais de ne pas sauter de repas.

Certains aliments peuvent être privilégiés, notamment les produits frais (fruits, légumes, produits laitiers), les aliments froids ou à température ambiante, et les aliments d'odeur neutre comme le riz, les pâtes, les pommes de terre... D'une manière générale, il est conseillé d'éviter les aliments trop acides, gras, ou épicés. La cuisson des aliments peut se faire à la vapeur ou au micro-onde afin d'éviter les odeurs de cuisson (243).

En ce qui concerne les boissons, il est conseillé de boire par petites gorgées, entre les repas. L'eau doit être privilégiée, mais on peut y ajouter du jus de citron ou d'autres agrumes, ou préférer l'eau gazeuse (206,212). Si l'alimentation solide est impossible, la femme enceinte peut consommer des jus de légumes, des potages, des tisanes...

On peut aussi conseiller à la femme enceinte d'aérer souvent les pièces et d'éviter les endroits mal ventilés contenant des odeurs de cigarette, de parfums... Enfin, il convient d'éviter les mouvements brusques, de se lever lentement sans précipitation, de se reposer et de dormir suffisamment, car les nausées peuvent être aggravées par le mouvement et la fatigue. En outre, il est préférable d'éviter de se coucher juste après avoir mangé.

Si toutes ces mesures ne suffisent pas, il est possible de proposer un traitement médicamenteux ou alternatif.

### 1.5.2 Traitement médicamenteux conventionnel

- Doxylamine (Donormyl®)

**La doxylamine** est un antihistaminique de 1<sup>ère</sup> génération. Elle possède des propriétés sédatives et atropiniques. En France, elle est utilisée en tant qu'hypnotique dans les troubles du sommeil sous la forme de comprimés dosés à 15mg, mais ne possède pas d'AMM dans le traitement des nausées et vomissements chez la femme enceinte. Néanmoins, aux Etats-Unis et au Canada, la doxylamine associée à la vitamine B6 possède une AMM dans les nausées et vomissements gravidiques sous la spécialité Diclectin® dont les comprimés sont dosés à 10 mg de doxylamine et 10 mg de pyridoxine (vitamine B6). La posologie recommandée dans les nausées et vomissements au Canada est de 20 mg de doxylamine le soir au coucher, et en fonction des besoins, 10 mg le matin et/ou en milieu d'après-midi (244). Au Canada c'est l'antiémétique de référence chez la femme enceinte (242).

Une étude randomisée en double aveugle contre placebo réalisée en 2010 a montré la supériorité de la doxylamine associée à la pyridoxine par rapport au placebo dans le traitement des nausées et vomissements gravidiques (237,245). Ses effets antiémétiques peuvent s'expliquer par son affinité pour les récepteurs anti-H1 notamment au niveau du centre du vomissement. Concernant la sécurité d'emploi de la doxylamine, une trentaine d'études de cohorte et cas témoins portant au total sur une dizaine de milliers de femmes enceinte n'ont pas mis en évidence de risque de malformations au 1<sup>er</sup> trimestre (246). Les effets indésirables sont ceux des anticholinergiques : constipation, sécheresse buccale, rétention urinaire, somnolence diurne et trouble de l'accommodation. Son effet sédatif nécessite des précautions en cas de conduite de véhicules ou de machines, ainsi qu'en fin de grossesse, même si aucun effet néonatal n'a été signalé à ce jour (247).

Au vu de ces éléments, **la doxylamine est l'antiémétique de 1<sup>er</sup> choix dans la prise en charge des nausées et vomissements gravidiques**, car elle dispose d'un large recul d'utilisation et d'un profil de sécurité satisfaisant, d'après le CRAT et la Revue Prescrire. Elle sera utilisée en adaptant la posologie au dosage des spécialités françaises soit 15 mg le soir au coucher, puis 7,5 mg le matin et/ou en milieu d'après-midi si besoin. Il faut néanmoins prévenir les patientes de l'effet sédatif de la molécule, et que la notice de la doxylamine ne mentionne pas d'indication dans les nausées et vomissements de la grossesse, ni de posologie associée. En outre, la doxylamine n'est pas remboursable par la sécurité sociale. La spécialité Donormyl® ne possède pas de pictogramme « Grossesse ».

- Vitamine B6 (pyridoxine)

**La vitamine B6 ou pyridoxine** est une vitamine hydrosoluble du groupe B. Elle intervient en tant que coenzyme dans le métabolisme des acides aminés, dont sont dérivés plusieurs neurotransmetteurs, comme la sérotonine et la dopamine. Une étude randomisée contre placebo a mis en évidence une réduction de la fréquence des nausées par la pyridoxine à la dose de 30 mg/jour, mais pas d'amélioration des vomissements (248). Cette étude ne justifie pas suffisamment de l'efficacité de la pyridoxine pendant la grossesse selon la Revue Prescrire. Néanmoins **la pyridoxine est recommandée comme traitement de 1<sup>er</sup> choix des nausées et vomissements gravidiques, seule ou en association avec la doxylamine, par la Société d'Obstétrique et de Gynécologie du Canada en 2016** (243). De plus, le profil de sécurité de la vitamine B6 est satisfaisant, aucune malformation n'a été recensée à ce jour (246). A des doses supérieures à 300 mg/jour, la pyridoxine pourrait néanmoins entraîner des neuropathies périphériques.

En France, il n'existe pas de médicament contenant de la vitamine B6 à la dose recommandée pour le traitement des nausées et vomissements de la grossesse, fixée entre 20 et 40 mg/jour (238,244,246). Un complément alimentaire de la marque VITALL+ contient exclusivement de la vitamine B6 à la dose de 24 mg par comprimé. Sinon il est possible de trouver la vitamine B6 associée au magnésium aux doses recommandées dans la spécialité Magne B6<sup>®</sup> ou d'autres compléments alimentaires. Enfin, il est aussi possible pour la femme enceinte de consommer des amandes, des noix, ou des fruits secs, riches en vitamine B6, lors de ses collations (249).

- Métopimazine (Vogalib<sup>®</sup>)

La métopimazine est un antagoniste dopaminergique de la famille des phénothiazines. C'est un neuroleptique utilisé en tant qu'antiémétique. Il n'existe pas de données cliniques portant sur des femmes exposées à la métopimazine pendant leur grossesse, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé. De plus, la métopimazine s'est avérée non tératogène chez l'animal (250). Néanmoins, son utilisation ne doit être envisagée qu'en l'absence d'efficacité ou de mauvaise tolérance de la doxylamine ou du métoclopramide (sur prescription), qui sont des molécules mieux étudiées chez la femme enceinte.

En pharmacie d'officine, **la métopimazine ne doit pas être conseillée en première intention pour traiter les nausées et vomissements de la femme enceinte**. Le RCP du Vogalib<sup>®</sup> mentionne que « *son utilisation doit être prudente chez la femme enceinte* » alors qu'un pictogramme « Ce médicament + Grossesse = Danger » est apposé sur l'emballage extérieur.

- Diphénhydramine (Nautamine<sup>®</sup>) et diménhydrinate (Nausicalm<sup>®</sup>)

La diphénhydramine et le diménhydrinate, un sel dérivé, sont des antihistaminiques H1 habituellement utilisés dans la prévention et le traitement du mal des transports. Nausicalm<sup>®</sup> possède aussi une indication dans le traitement des nausées et vomissements. Chez la femme enceinte, leur utilisation est possible dans le mal des transports selon le CRAT, mais **d'autres molécules mieux étudiées doivent être préférées dans le traitement des nausées et vomissements**. La spécialité Mercalm<sup>®</sup> a été volontairement exclue car elle contient, en plus du diménhydrinate, de la caféine, dont l'apport doit être limité pendant la grossesse.

- Autres anti-émétiques sur prescription médicale

Le métoclopramide, un autre antagoniste dopaminergique, peut être utilisé en 1<sup>ère</sup> intention quel que soit le terme de la grossesse car il existe des milliers d'expositions rassurantes au 1<sup>er</sup> trimestre. L'ondansétron, un médicament d'exception, antagoniste sérotoninergique des récepteurs 5HT<sub>3</sub>, peut éventuellement être délivré hors AMM dans les vomissements résistants aux antiémétiques de première intention, à partir de 10 SA. Quant à la dompéridone, elle ne doit pas être utilisée pendant la grossesse.

### 1.5.3 Homéopathie

Une dizaine de souches homéopathiques peuvent être utilisées dans le traitement des nausées et vomissements de la femme enceinte à raison de 5 granules matin et soir ou au rythme des nausées (158,167,240,251,252). Les principales souches sont *Sepia officinalis*, *Ipeca*, *Ignatia*, *Nux vomica* et *Cocculus indicus*.



*Sépia officinalis 9CH* : en cas de nausées matinales, avant le petit déjeuner, à la vue et à l'odeur des aliments, mais améliorées en mangeant. Il existe parfois un désir d'aliments acidulés ou vinaigrés (cornichons, moutarde, citron, vinaigre).

*Ipeca 9CH* : en cas de nausées constantes et persistantes avec des vomissements abondants qui ne soulagent pas les nausées et une hypersalivation. Les nausées peuvent être accompagnées de sueurs froides au niveau du front, de migraines et vertiges. Les symptômes sont aggravés par le mouvement

*Ignatia 15CH* : en cas de nausées et/ou vomissements accompagnés de spasmes ou de boules à l'estomac, améliorées en mangeant et par la distraction, et aggravées par les odeurs fortes, le tabac, le café et l'alcool. Il existe un contexte d'hyperémotivité.

*Nux vomica 9CH* : en cas de nausées avec vomissements qui soulagent, associée à une langue chargée, des troubles digestifs divers (ballonnements, acidité, constipation, spasmes), une irritabilité, une somnolence post prandiale et/ou une hyperactivité

*Cocculus indicus* : en cas nausées accompagnées de vertiges, de pâleur et sensation de vide à l'estomac, améliorées par la chaleur et le confinement, provoquées par les transports ou par la vue et l'odeur des aliments. Il existe un goût métallique dans la bouche et une hypersalivation.

*Tabacum 9CH* : en cas de nausées associées à une pâleur, des sueurs froides, aggravées par le mouvement et améliorées en plein air. Il existe aussi des vertiges qui sont améliorés par les vomissements.

*Colchicum 9CH* : en cas de nausées à la vue ou à l'odeur des aliments avec sensation de malaise, de froid à l'estomac, de soif intense ou de diarrhées abondantes. Le désir d'aliments variés est conservé.

*Lutéinum 15CH* : en cas de nausées sans vomissements, qui surviennent en tout début de grossesse et qui sont liées à l'élévation du taux d'hormones spécifiques de la grossesse, à raison de 5 granules le soir.

#### Complexes et spécialités homéopathiques :

Tabacum composé : Contient *Tabacum 3CH*, *Cocculus indicus 3CH*, *Arnica montana 3CH*, *Petroleum 3CH*, *Belladonna 3CH*, *Ipeca 3CH*, *Ignatia 3CH* et *Coca 3CH*. Ce mélange de

plusieurs souches sous forme de granules est utilisable chez la femme enceinte à raison de 5 granules avant les 3 principaux repas.

Cocculine® du laboratoire BOIRON : Contient *Cocculus indicus* 4CH, *Nux vomica* 4CH, *Tabacum* 4CH, *Petroleum* 4CH. Ce médicament homéopathe est traditionnellement utilisé dans le mal des transports. Son utilisation est possible chez la femme enceinte d'après le RCP du médicament. On conseillera la même posologie que dans le mal des transports, à savoir 2 comprimés orodispersibles par prise, à renouveler si nécessaire.

Famenpax® du laboratoire LEHNING : Contient *Cocculus indicus* 8 DH, *Tabacum* 8 DH, *Argentum nitricum* 6 DH, *Sépia officinalis* 6 DH, *Borax* 4 DH et *Nux vomica* 4 DH. Ce médicament homéopathe est traditionnellement utilisé dans les états nauséeux et les vomissements de la grossesse ou du mal des transports. Il se présente sous la forme de comprimés sublinguaux, utilisable à la posologie de 1 comprimé toutes les dix minutes, en espaçant ensuite les prises selon l'amélioration et sans dépasser dix comprimés par jour.

#### 1.5.4 Phytothérapie

- Gingembre (*Zingiber officinalis*)

**Le gingembre**, *Zingiber officinalis*, de la famille des Zingiberacées, est une plante médicinale et condimentaire. En phytothérapie, on utilise le rhizome de la plante, qui peut être lavé ou coupé (253).

Le gingembre possède des propriétés antiémétiques, probablement liées à l'activité de certains de ses composants, les gingérols et shoagols, qui pourraient bloquer des récepteurs sérotoninergiques au niveau périphérique, mais aussi entraîner une action relaxante des muscles lisses entourant l'estomac (254,255).

L'efficacité du gingembre dans la diminution des nausées et vomissements de la grossesse a été mise en évidence dans une dizaine d'études randomisées contre placebo ou en comparaison à la vitamine B6 (237,254). La revue Prescrire se montre plus critique en accordant au gingembre une efficacité modeste sur les nausées, mais pas sur les vomissements de la grossesse (246).

La sécurité d'emploi du gingembre pendant la grossesse a également été évaluée dans plusieurs études randomisées ou de cohorte. Son utilisation pendant la grossesse n'a pas mis en évidence d'augmentation du taux de malformations, d'avortements spontanés ou d'autres complications de grossesse (256,257).

L'EMA ne recommande pas l'usage du gingembre pendant la grossesse, estimant que les données de sécurité ne sont pas suffisantes (254). Néanmoins l'OMS reconnaît comme cliniquement justifié l'usage du gingembre dans la prévention des nausées et des vomissements dus au mal des transports, ainsi que ceux liés à une intervention chirurgicale ou à la grossesse (258). De plus, la Société d'Obstétrique et de Gynécologie du Canada a publié dans ces directives cliniques que le gingembre réduit les nausées et vomissements de la grossesse selon le plus haut niveau de preuve (243). Enfin la HAS estime que le gingembre est efficace pour les nausées de la grossesse (grade A) mais précise que « *l'efficacité et l'innocuité des thérapies complémentaires ou alternatives ont été insuffisamment évaluées pendant la grossesse comme la médecine par les plantes [...]* » (52).

Selon l'OMS il est possible d'utiliser le gingembre pour traiter les nausées et vomissements de la grossesse à la dose de 250 mg de rhizome séché, en infusion quatre fois par jour. Cette dose correspond à 10 g de gingembre frais par jour. L'American College of Obstetricians and Gynecologist recommande également 250 mg de poudre de gingembre en gélules 4 fois par jour.

En France, il n'existe pas de médicament à base de gingembre. Certains compléments alimentaires proposent cette plante sous forme de poudre de racine de gingembre (laboratoire ARKOGELULES et MATERNOV), ou sous forme d'extrait sec de racine (laboratoire NATURACTIVE).

On peut donc conseiller à la femme enceinte **d'utiliser du gingembre sous forme de rhizome séché en infusion ou de poudre sèche en gélules** pour traiter les nausées de début de grossesse, à la posologie de 250 mg 4 fois par jour. Pour la femme enceinte il est préférable de ne pas dépasser la dose de 1500 mg par jour de gingembre quelle que soit la forme utilisée.

### 1.5.5 Aromathérapie

- Essence de Citron

L'**essence de Citron** est issue du citronnier (*Citrus limonium*), de la famille des Rutacées. La partie utilisée est le zeste de l'écorce du fruit. L'essence de citron est composée en majorité de monoterpènes comme le limonène, mais aussi de furanocoumarines et d'aldéhydes terpéniques.

L'essence de citron possède notamment des propriétés stomachiques et gastroprotectrices (213,259). Son efficacité dans les nausées et vomissements associées à la grossesse a récemment été étudiée dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo en 2014 : l'inhalation sèche d'essence de citron plusieurs fois par jour entraînait une réduction significative des nausées et vomissements chez la femme enceinte au 2<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> jour de l'essai (214).

Concernant la sécurité d'emploi de l'essence de citron, aucune étude n'a été menée chez des femmes enceintes. Chez l'animal, une étude in vitro réalisée en 2015 sur des utérus de rates gestantes concluait que le limonène pouvait entraîner des contractions utérines, sans extrapolation possible à l'homme (260). Le limonène est aussi tératogène chez l'animal à forte dose, au-delà de 250 mg/kg, dose largement supérieure à celles utilisées en aromathérapie (261). L'essence de citron est également irritante lorsqu'elle est utilisée pure sur la peau, et elle est aussi photosensibilisante.

Par principe de précaution, il semble préférable de ne pas conseiller l'essence de citron par voie orale au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Nombreux sont pourtant les articles de presse professionnelle pharmaceutique ou les ouvrages d'aromathérapie qui conseillent 1 goutte d'essence de citron sur un quart de sucre ou sur un comprimé neutre le matin avant le petit déjeuner (238), voire plusieurs fois par jour (206) dans le traitement des nausées et vomissements gravidiques. D'autres auteurs autorisent l'utilisation de l'essence de citron par voie orale à partir du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse, mais son intérêt dans les nausées et vomissements du 1<sup>er</sup> trimestre est alors limité. Aucune organisation de santé n'évoque l'utilisation de l'essence de citron dans le traitement des nausées de la femme enceinte.

En pharmacie d'officine, on peut néanmoins conseiller à la femme enceinte **l'utilisation d'essence de citron en inhalation sèche**, en plaçant 2 gouttes d'essence de citron sur un mouchoir ou un tissu et de l'inhaler autant de fois que nécessaire. Si les nausées persistent au-

dès le 3<sup>ème</sup> mois de grossesse, l'utilisation de l'essence de citron par voie orale est envisageable à raison d'une goutte sur un comprimé neutre ou une cuillère de miel 3 fois par jour

- Huile essentielle de Gingembre

L'huile essentielle est obtenue à partir de la distillation du rhizome du gingembre. Elle contient des sesquiterpènes (zingibérène) et des terpènes (limonène). L'huile essentielle de gingembre possède des propriétés digestives, notamment antinauséuses, mais aussi laxatives.

Il est **possible d'utiliser l'HE de gingembre, en diffusion sèche** ponctuelle, à raison de 2 gouttes sur un abat-jour ou sur l'oreiller le soir au coucher pour limiter les nausées matinales de la grossesse (212).

- Huile essentielle de Menthe poivrée

**L'HE de menthe poivrée (*Mentha x piperita*) est à éviter pendant toute la grossesse.** Même si aucun effet malformatif ou foetotoxique n'a été décrit à ce jour, l'huile essentielle de menthe poivrée contient des molécules cétoniques en quantités supérieures à 10% (menthone, pulégone) potentiellement neurotoxiques et abortives, ainsi que du menthol pouvant entraîner des bronchospasmes (213). Selon une étude iranienne, l'inhalation d'HE de menthe poivrée diluée pour soulager les nausées de la grossesse n'était pas plus efficace que le placebo, de l'huile d'amande douce. L'inhalation du placebo comme de la substance active diminuait néanmoins la sévérité des nausées, suggérant l'intérêt du contrôle de la respiration et de la relaxation (215).

## 2. Reflux gastroœsophagien

### 2.1 Définition

Le reflux gastroœsophagien (RGO) correspond au passage intermittent d'une partie du contenu acide de l'estomac dans l'œsophage. Il se traduit par des régurgitations acides et un pyrosis, c'est à dire une sensation de brûlure œsophagienne (235). Il peut aussi être associé à des brûlures épigastriques. Il survient généralement après les repas, au coucher ou la nuit (235).

Le RGO est généralement lié à un dysfonctionnement du sphincter œsophagien inférieur. En effet, ce dernier laisse habituellement passer les aliments ingérés lors d'un repas, mais en cas de reflux, il s'ouvre également à d'autres moments, et le contenu acide remonte et irrite alors la muqueuse œsophagienne.

Environ 30 à 50% des femmes enceintes ont un reflux gastroœsophagien pendant leur grossesse. Les symptômes peuvent débuter dès le 1<sup>er</sup> trimestre, et s'intensifient en fin de grossesse (262). Le RGO est un trouble fréquent du 3<sup>ème</sup> trimestre (263). Il disparaît environ 2 à 4 semaines après l'accouchement.

### 2.2 Etiologies

Pendant la grossesse, l'hypertrophie de l'utérus entraîne une hyperpression intra-abdominale, qui contribue à une compression de l'estomac ainsi qu'une diminution de pression du sphincter inférieur de l'œsophage et donc une fermeture moins efficace (241).

L'hypotonicité du sphincter inférieur œsophagien est également imputable aux hormones stéroïdes, notamment la progestérone qui entraîne une relaxation des muscles lisses et une digestion plus lente, donc un séjour plus long des aliments dans l'estomac (263).

Des antécédents de RGO au cours d'une grossesse précédente sont parfois retrouvés chez les femmes enceintes souffrant de brûlures et remontées acides (235).

Enfin le reflux gastroœsophagien est favorisé par certaines positions comme le décubitus dorsal (allongé sur le dos) ou penché en avant, mais aussi par certains aliments épicés ou acides.

### 2.3 Impact sur la grossesse

Le RGO n'entraîne pas de complications particulières au cours de la grossesse. Néanmoins il peut affecter l'endormissement et la qualité du sommeil de la femme enceinte (241), et aussi induire une réduction de la prise alimentaire.

### 2.4 Limites du conseil

Des crachats de sang, des signes évoquant une hernie hiatale (douleurs en avalant et dans le creux de l'estomac), des brûlures intenses ou l'absence d'amélioration après 3 jours, nécessitent une consultation médicale.

De plus la persistance d'un RGO peut entraîner une œsophagite. Cette inflammation se traduit par une sensation de brûlure lors de l'ingestion d'aliments acides, chauds ou épicés, et nécessite une prise en charge médicale car la muqueuse oesophagienne peut être altérée (264).

### 2.5 Prise en charge

L'objectif du traitement est avant tout d'améliorer la qualité de vie des femmes enceintes, mais aussi de maintenir des apports alimentaires suffisants aux besoins de la grossesse

#### *2.5.1 Mesures hygiéno-diététiques*

Tout comme les nausées de la grossesse, les symptômes du RGO peuvent devenir supportables avec des mesures non médicamenteuses (262).

Les conseils posturaux sont essentiels : il est en effet recommandé de privilégier une posture verticale, soit debout, soit assise, après les repas. On peut aussi conseiller à la femme enceinte de marcher après les repas afin de faciliter la digestion. De plus, le fait de surélever la tête du lit d'une dizaine de centimètres à l'aide d'un oreiller ou de cales diminue le risque de reflux.

Concernant l'alimentation, comme pour les nausées, la femme enceinte peut fractionner ses repas en préférant des collations aux repas trop copieux. Certains aliments doivent être limités voire éviter, notamment les aliments épicés (moutarde, épices) ou acides (tomates, cornichons), ou encore les aliments riches en graisse et les excitants comme le thé et le café. Il est aussi préférable d'éviter de manger juste avant le coucher.

Il vaut mieux boire en dehors des repas et éviter l'eau gazeuse pour les femmes enceintes souffrant de reflux.

L'hyperpression abdominale doit être réduite en évitant de porter des ceintures de grossesse mal adaptées qui compriment l'abdomen ou des vêtements trop serrés. Enfin, on peut conseiller à la femme enceinte d'éviter de porter des objets lourds ou de pratiquer des activités nécessitant d'être penché en avant, comme le ménage et le jardinage, surtout au 3<sup>ème</sup> trimestre (235,241,263).

### *2.5.2 Traitement médicamenteux conventionnel*

La prise en charge du RGO chez la femme enceinte est semblable à celle de la population générale. Elle repose en première intention sur l'utilisation de médicaments antiacides ou des pansements gastriques qui agissent localement et temporairement. En l'absence d'amélioration, un inhibiteur de la pompe à protons peut être conseillé.

- Pansement œsogastrique : alginat de sodium

L'alginat de sodium associé au bicarbonate de sodium composent notamment les spécialités allopathiques Gaviscon<sup>®</sup>, Gavisconell<sup>®</sup>, ou Maalox Reflux<sup>®</sup>. Les alginates forment un gel visqueux au contact de des sucs gastriques acides et protègent la muqueuse de l'estomac. Le mode d'action des alginates dans le RGO repose sur leur légèreté qui leur permet de flotter au-dessus du contenu gastrique au niveau de la jonction gastro-œsophagienne et sur leur viscosité qui forme une barrière physique qui s'oppose au reflux (265). Quant au bicarbonate de sodium, il possède des propriétés antiacides.

Des études cliniques menées chez plus de 500 femmes enceintes, ainsi que de nombreuses données post-AMM n'ont mis en évidence aucun effet malformatif ou foetotoxique des substances actives (262). De plus, l'alginat et le bicarbonate ne sont pas tératogènes chez l'animal.

Il est donc possible de **conseiller en première intention les spécialités à base d'alginat** à la femme enceinte souffrant de RGO à la posologie d'un sachet jusqu'à 3 fois par jour après les repas, et à distance de 2h de tout autre médicament, notamment des suppléments. Son



utilisation doit être ponctuelle et sur une durée courte de 3 à 4 jours (241,263). Cependant plusieurs médicaments génériques à base d'alginates contiennent de l'alcool et devraient donc être évités chez la femme enceinte

- Antiacides

Les antiacides peuvent être des sels de magnésium, d'aluminium, de calcium ou de sodium. Ce sont des bases (carbonate, hydroxyde) qui neutralisent l'acidité du contenu gastrique. Les sels d'aluminium peuvent induire une constipation alors que les sels de magnésium peuvent accélérer le transit. Leur association dans certaines spécialités permet de limiter ces troubles digestifs.

L'utilisation de différents antiacides de façon ponctuelle et sur un traitement court pendant la grossesse n'expose pas à des complications ou des malformations (262). Les données épidémiologiques d'exposition aux antiacides pendant la grossesse sont peu nombreuses, mais ils bénéficient d'un long recul d'utilisation (165).

Il est donc possible de **conseiller également en première intention les antiacides** pendant la grossesse, selon la préférence de la femme enceinte. Il faudra préférer les associations de sels de magnésium et d'aluminium afin de ne pas aggraver une constipation (Maaalox<sup>®</sup>), ou les associations de sels de magnésium ou de sodium avec des sels de calcium (Rennie<sup>®</sup>) (235).

Certaines spécialités ne contenant que des sels ou des gels d'aluminium, ainsi que celles contenant des argiles pouvant diminuer l'absorption de certains micronutriments, devraient être évitées pendant la grossesse.

- Inhibiteurs de la pompe à protons

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des inhibiteurs de l'enzyme H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase, la pompe à protons, présente dans les cellules pariétales de l'estomac. Ces antisécrétoires inhibent donc de manière réversible la sécrétion d'acide gastrique. L'efficacité des IPP est maximale après 4 jours de traitement.

L'oméprazole est l'IPP le mieux étudié pendant la grossesse et doit être préféré aux autres molécules. En effet les données publiées chez les femmes exposées en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes. Des milliers d'expositions lors d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou foetotoxique (262,266).

**L'oméprazole (Mopralpro®) peut donc être conseillé à la femme enceinte souffrant de RGO non amélioré par les alginates ou antiacides (158).** Il sera utilisé à la posologie de 20 mg une fois par jour à jeun pendant une durée maximale de 7 jours.

En deuxième choix, l'ésoméprazole (Nexium Control® en conseil) et le lansoprazole (pas de spécialités disponibles en conseil) peuvent éventuellement être utilisés. Les données de sécurité sont insuffisantes pour le pantoprazole (Ipraalox®, Inipepsia® en conseil) et le rabéprazole qui ne devraient pas être utilisés compte tenu de l'existence d'alternatives plus sûres (165). La spécialité Ipraalox® comporte d'ailleurs un pictogramme « Ce médicament + Grossesse = Interdit ».

- Antihistaminiques H2

Ces molécules sont aussi des antisécrétoires, mais elles agissent comme des antagonistes des récepteurs de l'histamine présents au niveau gastrique. Elles ne sont pas disponibles sans prescription. La ranitidine, mieux étudiée chez la femme enceinte, a été retirée du marché, et la cimétidine possède un effet antiandrogénique (262).

### 2.5.3 Homéopathie

Les souches utilisées dans le RGO de la femme enceinte peuvent être utilisées à la posologie de 5 granules matin et soir, ou plus si cela est indiqué (158,167,240,251,252) :

*Iris versicolor 5CH* : en cas de pyrosis et de dyspepsies acides avec hypersalivation, épigastralgies et migraines ophtalmiques associées. Peut être utilisé à la demande

*Sulfuricum acidum 9CH* : en cas de RGO allant jusqu'à la bouche avec tendance aux aphtes et aux ulcérations buccales, ou en cas de pyrosis intense.

*Nux vomica 9CH* : en cas de pyrosis associé à des lourdeur d'estomac 1 à 2h après les repas, de langue chargée, de somnolence postprandiale et de spasmes digestifs.

*Robinia pseudo-acacia 5CH* : en cas de dyspepsie acide, de pyrosis et d'épigastralgies, d'aggravation nocturne.

*Lycopodium 5CH* : en cas de reflux qui s'accompagne d'éruclation avec météorisme abdominal, qui s'aggrave en fin d'après-midi, avec un désir de boissons et d'aliments chauds.

*Asa foetida 5CH* : en cas de pyrosis accompagné d'aérophagie, plus fréquent chez les femmes en surpoids. Les éructations sont nombreuses, avec des flatulences et des contractions spasmodiques de l'œsophage, donnant l'impression d'une boule qui remonte de bas en haut.

*Argentum nitricum 5CH* : en cas de reflux qui survient chez des patientes toujours pressées, agitées ou anxieuses. Le reflux est aggravé par les aliments sucrés qui sont recherchés, avec un désir compulsif de chocolat.

#### Complexes et spécialités homéopathiques :

Nux Vomica Composé® : Contient *Nux vomica 3 CH*, *Argentum nitricum 3 CH*, *Abies nigra 3 CH*, *Robinia 3 CH*, *Solidago 3 DH*, *Condurango 3 CH* et *Bryonia 3 CH*. Ce complexe peut être conseillé à femme enceinte à la posologie de 5 granules 3 fois par jour (252).

Le complexe Gastrocynésine® contient les souches *Abies nigra*, *Carbo vegetabilis*, *Nux vomica* et *Robinia pseudo-acacia* en 4CH. Il peut être conseillé en systématique à raison de 1 à 2 comprimés 3 fois par jour 15 minutes avant les repas et à la demande. A cette spécialité, il est possible d'associer *Iris versicolor 5CH* et *Sulfuricum acidum 9CH*, 5 granules 3 fois par jour et à la demande (158).

#### 2.5.4 Phytothérapie

- Camomille allemande (*Matricaria recutita*)

La camomille allemande est une plante médicinale de la famille des Astéracées. La partie de la plante utilisée en phytothérapie est le capitule de la fleur. Elle contient des flavonoïdes (apigénine), des coumarines et une HE riche en sesquiterpènes ( $\alpha$ -bisabolol) (267) .

Des effets antispasmodiques et antiulcéreux après administration d'extraits de fleurs de camomille ont été retrouvés chez l'animal (268). De plus, une amélioration des troubles

digestifs, notamment des brûlures d'estomac, a été observée lors de la consommation d'extrait de camomille dans une ancienne étude allemande réalisée chez l'homme (269).

L'EMA et l'OMS reconnaissent l'usage traditionnel de la camomille allemande dans le traitement des symptômes des troubles mineurs de l'estomac de l'intestin et de la dyspepsie notamment les spasmes et les inflammations du tube digestif, les ballonnements, les flatulences et les éructations.

Des études in vitro ont retrouvé que l'effet antiinflammatoire de la camomille pouvait être lié à une inhibition de la cyclooxygénase-2 (270). Ce mode d'action pourrait être problématique compte tenu des effets foetotoxiques des AINS qui possèdent le même mode d'action. Néanmoins, l'effet antiinflammatoire de la camomille allemande ne repose pas uniquement sur ce mécanisme, comme c'est le cas pour les AINS.

L'utilisation de la camomille allemande est documentée pendant la grossesse et n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de complications. L'EMA considère donc que les fleurs de Camomille allemande peuvent être consommées par la femme enceinte sous forme d'infusions, car c'est la forme d'utilisation de la camomille la plus fréquemment rapportée dans les données d'exposition.

**On peut conseiller à la femme enceinte de boire des tisanes de camomille allemande à raison de 1,5g de fleurs séchées en infusion de 15 minutes dans 150mL d'eau, 3 à 4 fois par jour, afin d'apaiser les sensations de brûlures associées au RGO (267).**

- Réglisse (*Glycyrrhiza glabra*)

La racine ou l'extrait de racine de réglisse est traditionnellement utilisé dans le traitement de troubles digestifs notamment les sensations de brûlures et de douleurs à l'estomac (267). Une forte consommation de glycyrrhizine, un saponoside de la racine de réglisse, a été associée à une augmentation du risque d'accouchement prématuré (271). Elle pourrait également être impliquée dans l'apparition d'une puberté précoce chez les enfants exposés (272). En outre, la glycyrrhizine peut entraîner une augmentation de la pression artérielle, ce qui n'est pas souhaitable chez la femme enceinte compte tenu des complications associées. **L'utilisation de la racine de réglisse n'est pas recommandée pendant la grossesse (273).**

### 2.5.5 Aromathérapie

L'huile essentielle de Camomille romaine (Astéracées) est obtenue à partir de la distillation des fleurs. Elle contient majoritairement des esters aliphatiques dont l'angélate d'isobutyle qui lui confère ses propriétés antispasmodiques (274). L'HE contient également moins de 10% de pinocarvone, une cétone terpénique « réputée non agressive ».

Certains aromathérapeutes considèrent que l'huile essentielle de Camomille romaine (*Chamaemelum nobile*) peut être utilisée pour ses propriétés antiacides et antispasmodiques dans le traitement du reflux gastrooesophagien, à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse (212,216,275,276). Néanmoins, son utilisation par voie orale ne devrait pas être conseillée en pharmacie d'officine, compte tenu de l'existence d'alternatives plus sûres

## 3. Constipation

### 3.1 Définition

La constipation correspond à un ralentissement du transit intestinal, se traduisant par une diminution de la fréquence des selles en dessous de 3 par semaine, et une difficulté à les évacuer (264). La consistance des selles peut également être modifiée avec des selles dures et fragmentées. Une sensation d'évacuation incomplète ou d'obstruction est parfois décrite.

La constipation concernerait entre 11 et 41% des femmes enceintes selon différentes études (277–280). Elle est plus fréquente au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. Elle peut s'accompagner de ballonnements ou de douleurs à la défécation, d'une sensation de pesanteur, ou encore d'hémorroïdes (241).

### 3.2 Etiologies

La grossesse peut entraîner ou aggraver une constipation. Plusieurs modifications physiologiques interviennent dans l'apparition de ce trouble fonctionnel.

L'augmentation du taux de progestérone, son effet myorelaxant sur les muscles lisses digestifs, et la diminution du taux de motiline provoquent une augmentation du temps de transit intestinal. L'augmentation de l'aldostérone entraîne également une augmentation de l'absorption de l'eau au niveau du colon. De plus, la croissance de l'utérus est responsable d'une compression des intestins. Enfin, les suppléments à base de fer sont connus pour induire une constipation (264).

Une baisse de l'activité physique, des apports hydriques insuffisants et une automédication non raisonnée par laxatifs peuvent aussi entraîner ou aggraver une constipation. En outre, des antécédents de constipation en dehors de la grossesse sont un facteur de risque de survenue au cours de celle-ci (280).

### 3.3 Impact sur la grossesse

La constipation n'entraîne pas de complications ou de malformations durant la grossesse. Néanmoins, elle affecte la qualité de vie de la femme enceinte et peut être associée à de l'anxiété. La constipation peut aussi favoriser l'apparition de douleurs dorsales, d'hémorroïdes et d'infections urinaires.

### 3.4 Limites du conseil

Il faut orienter la femme enceinte vers une consultation médicale en présence de sang dans les selles, d'absence de défécation depuis plusieurs jours, ou si la constipation est associée à une perte de poids, de la fièvre, des vomissements ou des douleurs abdominales importantes.

### 3.5 Prise en charge

Les mesures hygiéno-diététiques sont toujours proposées en 1<sup>ère</sup> intention. Elles peuvent parfois suffire à améliorer le transit lors de constipations occasionnelles. Parmi toutes ces mesures, seules l'enrichissement en fibres aurait fait la preuve de son efficacité (281).

#### 3.5.1 *Mesures hygiéno-diététiques*

Pour prévenir ou lutter contre la constipation, il est indispensable que la femme enceinte s'hydrate suffisamment, à raison d'au moins 1,5 litre d'eau par jour. On peut proposer de

consommer des eaux riches en magnésium comme Hepar® ou Courmayeur®, en raison de leur effet laxatif.

Il convient également de privilégier les aliments riches en fibres qui accélèrent le transit, comme le pain complet, les céréales complètes, les légumes verts, les pruneaux, les figues ou d'autres fruits frais, excepté les bananes. L'enrichissement de l'alimentation en fibres doit être progressif, notamment la consommation de fruits ou légumes crus, lavés ou épluchés, afin de limiter l'apparition de ballonnements (282).

On peut aussi conseiller à la femme enceinte de prendre ses repas à heures régulières, en mangeant lentement et en mastiquant bien, mais aussi de pratiquer une activité physique adaptée à la grossesse comme la marche ou la natation, quotidiennement et idéalement 30 minutes par jour.

Enfin l'importance de percevoir le besoin d'aller à la selle et de ne pas se retenir peut être rappelée à la femme enceinte. Il est en effet préférable d'aller à la selle à heure régulière, en prévoyant au moins 15 minutes, une fois par jour, et d'y associer une occupation (jeux, lecture), afin de créer un réflexe (280,283).

### *3.5.2 Traitement médicamenteux et phytothérapie*

La prise en charge de la constipation chez la femme enceinte, comme dans la population générale, repose en partie sur plusieurs médicaments à base de plante, c'est pourquoi les traitements médicamenteux conventionnels ont été traités en même temps que la phytothérapie.

- Laxatifs de lests (psyllium, ispaghul, sterculia, son de blé)

Les laxatifs de lests contiennent généralement des mucilages sous forme de gommes ou de graines, et/ou des fibres alimentaires. Les mucilages au contact de l'eau ou d'autres liquides forment un gel visqueux.

Les laxatifs de lest augmentent le volume des selles et leur teneur en eau par un effet mécanique. Les selles sont alors faciles à évacuer, car elles sont plus molles. **Ce sont les laxatifs de première intention pendant la grossesse.** Il existe peu d'études cliniques

d'exposition, mais ils bénéficient d'un grand recul d'utilisation et ils ne sont pas absorbés dans l'intestin et sont éliminés dans les selles (281). Leur prise doit être associée à un apport hydrique suffisant. Leur efficacité apparaît en 24 à 48h.

L'EMA reconnaît l'usage bien établi du psyllium et de l'ispaghul dans le traitement de la constipation et autorise leur emploi chez la femme enceinte si des modifications alimentaires n'ont pas été suffisantes (284). Selon le CRAT, compte tenu de leur absence de passage systémique et de leur assez large utilisation, les laxatifs de lest et les laxatifs osmotiques doivent être préférés en cours de grossesse, quel que soit le terme (285).

**Psyllium** (*Plantago afra* et *Plantago indica*, famille des Plantaginacées) : les graines de psyllium peuvent être utilisées en l'état à raison de 25 à 40 g de graines par jour réparties en 3 prises. Elles peuvent aussi être utilisées sous forme de poudre effervescente dans la spécialité Psylia<sup>®</sup>, à raison d'un sachet 3 fois par jour. Chaque prise devra être associée à 250 mL d'eau ou de liquide, soit directement mélangé avec les graines, soit bu ensuite.

**Ispaghul** (*Plantago ovata*, famille des Plantaginacées) : les graines d'ispaghul peuvent être utilisées en l'état à raison de 8 à 40g de graines par jour réparties en 2 ou 3 prises. Elles peuvent être aussi utilisées sous forme de granulés (Spagulax Mucilage<sup>®</sup>) ou de poudre effervescente (Spagulax<sup>®</sup>, Transilane<sup>®</sup>) à raison d'une cuillère doseuse ou d'un sachet 3 fois par jour. Chaque prise devra être associée à 250 mL d'eau ou de liquide, soit directement mélangé avec les graines, soit bu ensuite. La spécialité Spagulax<sup>®</sup> comporte le pictogramme « Ce médicament + Grossesse = Danger » nécessitant de rassurer la femme enceinte quant à son utilisation pendant la grossesse.

**Sterculia** (*Sterculia spp*) : la gomme de sterculia peut être utilisée sous forme de granulés dans la spécialité Normacol granulés<sup>®</sup> à raison d'un sachet 2 à 4 fois par jour.

Certains produits naturels ont des propriétés semblables aux laxatifs de lests : **le son de blé**, à rajouter dans l'alimentation, est le laxatif de lest de choix pendant la grossesse selon la Revue Prescrire. C'est un produit alimentaire disponible en dehors des pharmacies, mais il existe aussi sous la forme de complément alimentaire (Doses-O-Son<sup>®</sup>). En cas de difficultés à modifier son alimentation, certains compléments alimentaires à base de fibres, exempts de plantes stimulantes du transit, peuvent éventuellement être proposés à la femme enceinte (Transitbiane<sup>®</sup> : **fibres d'avoine**, polysaccharides de chicorée (inuline) et poudre de jus de pruneaux, ou Maternov Transit<sup>®</sup> : **pâte de figes, de pruneau** et de son de blé...) (206).



L'utilisation des graines de lin devrait être évitée pendant la grossesse en raison de ses effets oestrogéniques (286) .

- Laxatifs osmotiques.

Les laxatifs osmotiques agissent en attirant l'eau dans la lumière intestinale. Ils augmentent la teneur en eau des selles et le volume de liquide intestinal. Ce sont également les laxatifs de première intention dans la constipation gravidique.

On distingue les laxatifs osmotiques dits sucrés et les polyéthylèneglycols (PEG) aussi nommés macrogols. Ils sont tous disponibles sans ordonnance.

- Laxatifs osmotiques sucrés : lactulose (Duphalac<sup>®</sup>), lactitol (Importal<sup>®</sup>)
- Macrogols : Forlax<sup>®</sup>, Movicol<sup>®</sup>

La posologie habituelle est de 1 à 3 sachets en traitement d'attaque, en privilégiant la prise de 2 sachets en une seule fois, le matin, avec un apport hydrique suffisant. Le traitement d'entretien est d'1 à 2 sachets par jour.

Il existe peu de données cliniques d'exposition (285) mais le risque est limité compte tenu du long recul d'utilisation. Il est préférable de privilégier un traitement de courte durée en l'absence de données concernant une utilisation à forte dose ou prolongée (281).

- Laxatifs lubrifiants

Les laxatifs lubrifiants sont à base de paraffine sous forme liquide et buvable (huile de paraffine) ou semi-solides (Lansoyl<sup>®</sup>, Lubentyl<sup>®</sup>). Ils entraînent un ramollissement et une lubrification des selles ce qui facilite leur élimination.

Il existe peu de données concernant leur utilisation pendant la grossesse, mais leur faible résorption permet une utilisation très ponctuelle et en seconde intention. Le recours aux laxatifs lubrifiants est à éviter si cela est possible, car une utilisation prolongée entraîne une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K) nécessaires aux besoins fœtaux (281). La spécialité Lansoyl<sup>®</sup> comporte le pictogramme « Ce médicament + grossesse = Danger ».

- Laxatifs stimulants

Les laxatifs stimulants augmentent la sécrétion d'eau et d'électrolytes et stimulent la motricité intestinale en induisant une inflammation modérée et une irritation de la muqueuse intestinale. Ils agissent généralement rapidement, en 8 à 12h.

Les laxatifs stimulants comprennent le bisacodyl (Contalax<sup>®</sup>, Dulcolax<sup>®</sup>), le docusate de sodium (Jamylen<sup>®</sup>), le picosulfate de sodium (Fructines<sup>®</sup>), l'huile de ricin (*Ricinus communis*), et les dérivés anthracéniques d'origine végétale comme le Séné, la Bourdaine, le Cascara, la Rhubarbe et l'Aloès (Modane<sup>®</sup>, Puresennide<sup>®</sup>, Boldoflorine<sup>®</sup>...)

Leur utilisation est déconseillée pendant la grossesse, voire contre-indiquée pour l'huile de ricin car son utilisation a été associée à des malformations et une stimulation des contractions utérines (281). En cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques et des laxatifs de première intention, le Séné (*Cassia angustifolia*) doit être préféré car il dispose d'un meilleur recul d'utilisation. Son utilisation doit être intermittente et évitée au 1<sup>er</sup> trimestre (281).

La spécialité Dulcolax<sup>®</sup> ne possède pas de pictogramme « Ce médicament + grossesse = Danger ». En effet, les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Son utilisation est pourtant déconseillée chez la femme enceinte, en raison de son mode d'action, des risques de troubles électrolytiques et de l'absence de données cliniques.

- Laxatifs locaux

Les laxatifs locaux comme les lavements (Microlax<sup>®</sup>) ou les suppositoires à la glycérine ne sont indiqués qu'en cas de constipation terminale et peuvent être utilisés ponctuellement. Les associations de plusieurs principes actifs laxatifs devraient également être évitées pendant la grossesse, en raison de différents modes d'action et d'addition des risques et des effets indésirables.

### 3.5.3 Homéopathie

Les principales souches utilisées dans le traitement de la constipation de la femme enceinte peuvent être conseillées à raison de 5 granules matin et soir (158,167,240,251,252) :

*Alumina 5CH* : en cas de constipation par inertie rectale ou lorsque les selles sont argileuses, adhérentes, volumineuses, et expulsées après des efforts d'exonération, sans besoin.

*Collinsonia canadensis 5CH* : en cas de selles sèches, dures, volumineuses, claires et difficiles à expulser. Il existe une accumulation dans l'ampoule rectale provoquant des besoins. La constipation est associée à des flatulences et des hémorroïdes douloureuses ayant tendance à saigner, associées à une sensation d'aiguilles.

*Nux vomica 5CH* : en cas de constipations avec des besoins urgents mais inefficaces, d'impression de selles incomplètes après l'exonération, ou en cas de constipation après un sevrage tabagique, d'abus de laxatifs ou d'hémorroïdes prurigineuses.

*Opium 9CH* : en cas de constipation avec des selles noires, dures, sèches et difficiles à expulser. C'est une constipation sans besoin due à une atonie intestinale.

*Sépia 5CH* : en cas de constipation avec des besoins fréquents, sensation d'ampoule rectale incomplètement vidée, associée à des hémorroïdes douloureuses ou un suintement anal.

*Bryonia 5CH* : en cas de constipation avec des selles sèches, volumineuses, dures et foncées, nécessitant des gros efforts d'exonération.

*Hydrastis canadensis 5CH* : en cas de selles dures, petites, en morceaux et recouvertes de mucosités jaunâtres, avec des bouchons.

*Plumbum metallicum 5CH* : en cas de constipation avec des besoins urgents et inefficaces, associés à des selles petites, dures et douloureuses.

#### 3.5.4 Aromathérapie

L'huile essentielle de gingembre possède des propriétés laxatives. Son emploi pendant la grossesse par voie orale dans le traitement de la constipation à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre ne sera cependant pas conseillé en raison de l'existence d'alternatives thérapeutiques mieux étudiées et plus sûres.

## 4. Fiches conseil

### NAUSÉES ET VOMISSEMENTS de la femme enceinte

#### Caractéristiques

Concerne 60 à 90% des femmes enceintes  
Entre 4 et 17 SA : trouble du 1er trimestre  
Multifactorielles : modifications hormonales, digestives, hérédité...  
Aggravation par les odeurs et le mouvement

#### Consultation médicale

Vomissements persistants et répétés, entraînant des difficultés d'alimentation  
Perte de poids > 5%  
Présence de fièvre ou de sang dans les vomissements  
Nausées au 2ème ou 3ème trimestre

#### Mesures hygiéno-diététiques

Fractionner les repas, manger lentement et éviter le jeûne prolongé  
Privilégier les aliments frais et neutres, limiter les aliments gras et chauds  
Boire par petites gorgées, entre les repas, de l'eau fraîche, citronnée, ou gazeuse  
Éviter les odeurs de parfum, de cigarette, et de cuisson, aérer régulièrement  
Limiter les mouvements brusques  
Se reposer suffisamment

#### Médicaments conventionnels

Doxylamine (Donormyl®) hors AMM :  
15mg au coucher, puis 7,5mg le matin et dans l'après midi si besoin  
± Vitamine B6 : 20 à 40mg par jour  
Métoclopramide sur prescription médicale

#### Homéopathie

Nausées : Sepia officinalis 9CH, Luteinum 15 CH, Ignatia 15CH, Tabacum 9CH, Colchicum 5CH  
Nausées ET vomissements : Ipeca 9CH, Nux vomica 9CH, Cocculus 9CH  
→ 5 granules matin et soir  
Tabacum composé : 5 granules 3 fois par jour  
Cocculine® : 2 cpr jusqu'à 3 fois par jour selon les nausées  
Famenpax® : 1 cpr toutes les 10min, max 10 par jour

#### Phytothérapie

Gingembre (racine séchée en infusion, poudre de racine en gélules) : 250mg 4 fois par jour  
Essence de Citron : 2 gouttes en inhalation sèche plusieurs fois par jour, ou sur un cpr neutre au 2ème trimestre

#### A éviter

Métopimazine (Vogalib®)  
Huile essentielle de Menthe poivrée

Fiche réalisée par Laure Daoulatian dans le cadre de sa thèse du diplôme d'état de Docteur en pharmacie. Juin 2020

## REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN de la femme enceinte

### Caractéristiques

Concerne 30 à 50% des femmes enceintes  
Fréquent au 3ème trimestre  
Du à la compression du sphincter oesophagien et de l'estomac par l'utérus et au temps de transit augmenté  
Favorisé en position allongée (décubitus dorsal)

### Consultation médicale

Crachats de sang  
Douleurs en avalant et dans le creux de l'estomac  
Brulures intenses  
Absence d'amélioration après 3 jours de traitement symptomatique

### Mesures hygièno-diététiques

Privilégier une posture verticale et marcher après les repas, surélever la tête du lit  
Limiter les aliments épicés, acides, le café et les boissons gazeuses  
Eviter de manger juste avant le coucher  
Réduire la consommation d'eau gazeuse  
Ne pas porter de vêtements trop serrés et limiter les activités nécessitant d'être longtemps penchée en avant

### Médicaments conventionnels

- ① Alginate (Gaviscon®) : 1 sachet 3 à 4 fois/j OU antiacides (Maalox®, Rennie®) : commencer à 1 cpr 3 à 4 fois/j  
Respecter un intervalle de 2h avec les autres médicaments
- ② Oméprazole (Mopralpro®) : 20mg le soir ou le matin à jeun pendant quelques jours, si traitement topique insuffisant

### Homéopathie

Souches principales :  
Robinia 5CH, Iris versicolor 5CH et Sulfuricum acidum 9CH  
Argentum nitricum 5CH en cas d'aggravation par les aliments sucrés  
→ 5 granules matin et soir  
Gastrocynésine® : 1 à 2 cpr 3 fois/j  
Ou Nux vomica composé : 5 granules 3 fois par jour

### Phytothérapie

Camomille allemande (fleurs séchées en infusion) : 1,5g dans 150mL pendant 15 minutes, 3 à 4 fois par jour

### A éviter

Pantoprazole (Ipraalox®, Inipepsia®)  
Racine de réglisse  
Huiles essentielles

Fiche réalisée par Laure Daoulatian dans le cadre de sa thèse du diplôme d'état de Docteur en pharmacie. Juin 2020

## CONSTIPATION de la femme enceinte

### Caractéristiques

Concerne 10 à 40% des femmes enceintes  
Surtout au 2ème et 3ème trimestre  
Due à la compression de l'utérus sur les intestins, l'augmentation de la réabsorption d'eau, et au temps de transit augmenté  
Diminution de la fréquence ou modification de la consistance des selles

### Consultation médicale

Rectorragies  
Absence de défécation depuis plusieurs jours  
Douleurs abdominales importantes, fièvre et/ou vomissements  
Perte de poids

### Mesures hygiéno-diététiques

Assurer une hydratation journalière suffisante, choisir une eau riche en magnésium  
Privilégier des aliments riches en fibres (pain complet, et céréales complètes, légumes verts, pruneaux, figes, son de blé...) à rajouter progressivement dans l'alimentation  
Prendre les repas à heure régulière, en mangeant lentement et en mastiquant bien  
Pratiquer une activité physique adaptée à la grossesse : marche, natation, gymnastique douce

### Médicaments conventionnels Phytothérapie

- ① ① Laxatifs de lestés : Psyllium et Ispaghul  
En l'état : 8 à 40g de graines/j dans l'eau en 2 ou 3 prises  
Poudre (Psylia®) : 1 sachet 3 fois/j  
Granulés (Spagulax®) : 1 cuillère mesure 3 fois par jour.  
Gomme de sterculia (Normacol granulés®) : 2 à 4 sachets par jour  
Toute prise doit être associée à l'ingestion de 250mL d'eau
- ① Laxatifs osmotiques : macrogols (Forlax®), lactulose (Duphalac®) ou lactitol (Importal®). 2 sachets en une seule prise le matin, puis 1 à 2 sachets/j en entretien.
- ② Laxatifs lubrifiants et locaux en 2ème intention ponctuellement si besoin

### Homéopathie

Souches principales  
Sepia 9CH : constipation et autres troubles de grossesse  
Constipation sans douleur : Alumina 5CH, Collinsonia 5CH, Opium 9CH, Nux vomica 5CH  
Constipation douloureuse : Plumbum metallicum 5CH  
→ 5 granules 2 fois par jour

### A éviter

Laxatifs stimulants, sauf ceux à base de Séné, en dernière intention  
HE de gingembre ou HE de menthe poivrée par voie orale

## IV. DOULEURS INDUITES OU AGGRAVEES PAR LA GROSSESSE

### 1. Douleurs musculo-squelettiques

#### 1.1 Définitions

Ces douleurs peuvent se présenter sous diverses formes. Elles apparaissent en général au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre.

Les lombalgies sont des douleurs au niveau des vertèbres lombaires et situées en bas du dos. Elles peuvent être associées à une sensation de blocage ou des difficultés à faire certains mouvements. La fréquence des lombalgies au cours de la grossesse est estimée entre 24 et 56% (287). La douleur de la lombalgie est uni ou bilatérale, irradie en ceinture, et peut être aggravée ou déclenchée par la flexion du tronc. Une douleur au niveau du nerf sciatique (sciatalgie) est parfois associée.

Les douleurs symphysaires, parfois regroupées sous le terme de syndrome de Lacomme, se situent au niveau de la symphyse pubienne et irradient parfois jusqu'à la racine des cuisses. Elles sont souvent bilatérales.

Le syndrome du canal carpien associe des douleurs sourdes, fourmillements, engourdissements ou une sensation de brûlure au niveau des doigts. Ce trouble est lié à la compression du nerf médian du canal carpien et est plus fréquent pendant la grossesse, mais il régresse généralement spontanément à la fin de celle-ci.

#### 1.2 Etiologies

Les lombalgies et les douleurs symphysaires sont liées à des modifications hormonales et mécaniques. Au cours de la grossesse, les oestrogènes et la relaxine entraînent un relâchement des articulations, favorable à l'accouchement mais pouvant être à l'origine de mauvaises positions et de douleurs. Au 3<sup>ème</sup> trimestre, le volume de l'utérus entraîne aussi une hyperlordose, perturbant l'équilibre postural (158).

### 1.3 Impact sur la grossesse

Les douleurs n'ont pas d'impact direct sur l'issue de la grossesse. Néanmoins, des douleurs importantes peuvent nécessiter une diminution de l'activité physique, qui peut aggraver une constipation ou favoriser l'apparition d'une thrombose veineuse.

La douleur peut également être angoissante pour la femme enceinte et induire des troubles du sommeil (288).

Des douleurs abdominales ou pelviennes mal soulagées en fin de grossesse pourraient être associées à une augmentation du risque de travail prématuré par la survenue de contractions utérines (264).

### 1.4 Limites du conseil

La femme enceinte sera orientée vers une consultation médicale en cas de persistance ou d'aggravation des douleurs après 48h, de douleurs violentes ou d'apparition brutale, si elles sont associées à des troubles urinaires, de la fièvre, une altération de l'état général, ou encore si la douleur est secondaire à traumatisme (chute...) (288,289).

### 1.5 Prise en charge

#### *1.5.1 Mesures non médicamenteuses*

On peut conseiller à la femme enceinte de se reposer dans la journée, car les douleurs sont souvent aggravées par le mouvement, en conservant une activité physique régulière non violente (marche, natation, gymnastique douce...). De plus, dormir préférentiellement sur le dos ou sur le côté gauche permet d'éviter la compression de la veine cave inférieure qui peut entraîner des douleurs.

Selon la HAS, les exercices dans l'eau, les massages et les séances d'éducation individuelles ou en groupe pour apprendre à soulager le dos sont efficaces pendant la grossesse (52).

Le port d'une ceinture de soutien lombaire adaptée à la femme enceinte peut permettre de soulager les lombalgies. La ceinture ne doit pas comprimer l'abdomen et il est préférable que



la taille soit ajustable. Elle peut être conseillée à partir du 5<sup>ème</sup> mois de grossesse. L'application de chaleur peut également soulager les douleurs lombaires.

Enfin, on peut conseiller à la femme enceinte d'éviter les talons hauts pendant la grossesse, de plier les genoux pour se baisser, et de ne pas porter de charges lourdes.

### *1.5.2 Traitement médicamenteux conventionnel*

Le paracétamol est un antalgique de palier 1 non opioïde indiqué dans les douleurs légères à modérées. Son utilisation pendant la grossesse n'entraîne pas d'augmentation du risque de malformations ou d'effets foetotoxiques (264). Certaines études de cohorte retrouvaient que la consommation de paracétamol au cours de la grossesse pourrait être associée à un risque de respiration sifflante (weezing) dans les premières années de vie et à un risque de troubles neurocomportementaux (290). La raison qui a amené à la prise de paracétamol et les doses utilisées n'étaient pas toujours précisées. Une autre étude de cohorte n'a pas retrouvé cette association dans la survenue de l'asthme chez l'enfant. Selon le CRAT, les données cliniques disponibles et les biais méthodologiques des études publiées ne permettent pas de retenir un lien de causalité (291). **Le paracétamol demeure donc l'antalgique de première intention quelle que soit l'avancée de la grossesse.** La posologie usuelle du paracétamol doit toujours être rappelée à la femme enceinte,

Les AINS ont des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Ils agissent majoritairement en diminuant la synthèse des prostaglandines par inhibition des cyclooxygénases (COX1 et COX2), qui sont des enzymes transformant l'acide arachidonique en prostaglandines. L'aspirine (acide acétylsalicylique) possède les mêmes propriétés et possède également une action antiagrégante plaquettaire par inhibition de la synthèse du thromboxane A2. Les AINS disponibles sans prescription médicale ou en accès libre en pharmacie d'officine sont l'ibuprofène par voie orale et locale, le diclofénac par voie locale, et l'aspirine par voie orale.

Au 1<sup>er</sup> trimestre, certaines études vont dans le sens d'une augmentation du risque d'avortements spontanés suite à la consommation d'AINS et d'aspirine (292). Cet effet doit être encore confirmé par d'autres études. Au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre, tous les AINS et l'aspirine à dose antiinflammatoire supérieure à 500 mg/jour peuvent provoquer une toxicité fœtale cardiopulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel) et/ou rénale (lésions histologiques,

oligoamnios). Cette foetotoxicité est parfois irréversible, voire mortelle, en particulier à partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse soit 24 SA. Elle est due à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines entraînant des vasoconstrictions au niveau cardiaque et rénal et dont les conséquences sont maximales lorsque les organes sont devenus fonctionnels à 24 SA. Cet effet peut aussi survenir dès la fin de l'organogénèse et l'instauration de la diurèse fœtale (entre 12 et 13 SA) en cas de prise prolongée d'AINS ou d'aspirine à dose antiinflammatoire. Enfin certains AINS et l'aspirine pris une semaine avant le terme pourraient exposer à une prolongation de la grossesse par diminution des contractions utérines et à des hémorragies au cours de l'accouchement (174,257).

En pratique, en pharmacie d'officine, on déconseillera l'utilisation des AINS par voie orale et locale quel que soit le terme de la grossesse. Plus précisément :

- Avant 24 SA : utilisation déconseillée des AINS. On les écartera du conseil officinal et on informera des risques. En cas de prescription d'AINS avant 24 SA, on peut s'assurer que le prescripteur a connaissance de la grossesse et conseiller d'éviter toute prise prolongée par voie orale ou locale
- Dès 24 SA (6<sup>ème</sup> mois de grossesse) : contre-indication absolue de tous les AINS quelle que soit la voie d'administration et de l'aspirine à dose antiinflammatoire (293).
- La prise d'aspirine à dose antiagrégante plaquettaire (< 150mg/jour) est possible quel que soit le terme de la grossesse

L'ibuprofène par voie orale est disponible sous plusieurs noms de spécialités allopathiques (Nurofen<sup>®</sup>, Advil<sup>®</sup>, Spedifen...), tout comme le diclofénac par voie cutanée (Flector<sup>®</sup>, Voltarene<sup>®</sup>...) ou présent dans des patchs (Antacalm<sup>®</sup>...).

Concernant les antalgiques de palier 2 et les anti-inflammatoires stéroïdiens disponibles sur prescription médicale, la codéine est l'antalgique de palier 2 de premier choix, tandis que la prednisone et la prednisolone peuvent être utilisées en cas d'inefficacité du paracétamol.

Les décontractants topiques contenant des dérivés terpéniques (Lumirelax<sup>®</sup>, Decontractyl<sup>®</sup>) ne disposent d'aucune information sur leur utilisation pendant la grossesse et sont donc à déconseiller (289).

### 1.5.3 Homéopathie

On peut conseiller à raison de 5 granules 2 fois par jour (158,167,240,251,252). :

*Bryonia 9CH* : en cas douleur aggravée par le mouvement et améliorée au repos, inflammation d'allure progressive

*Hypericum perforatum 15CH* : en cas de douleur lancinante ou élancement intolérable ou le long d'un trajet nerveux

*Kalium carbonicum 9CH* : en cas de douleur lombaire améliorée sur un plan dur et de sensation de faiblesse des genoux

*Magnesia phosphorica 15 CH* : en cas de sciatalgie à type de crampe améliorée par la chaleur et la flexion de la cuisse sur le bassin, douleur vive, fulgurante, survenant et disparaissant rapidement

*Murex purpurea 9CH* : en cas de douleur de la symphyse pubienne, fessière spasmodique, syndrome de Lacomme

*Rhus toxicodendron 9CH* : en cas de douleur de dérouillage et amélioration de la douleur au mouvement, contractures, raideur, ankylose, aggravation par l'immobilité et en fin de journée

*Ruta graveolens 9CH* : en cas de douleur tendineuse ou de tendinite, amélioration par la chaleur et le mouvement

L'utilisation d'un gel à l'arnica est possible (Arnigel®) sur de petites surfaces, en évitant de l'appliquer sur le ventre (288).

Il est aussi possible de conseiller certaines associations dans la lombalgie : *Kalium carbonicum 9CH* et *Ruta graveolens 9CH*, 5 granules de chaque matin et soir. En cas de sciatalgie rajouter *Hypericum perforatum 15CH* et *Magnesia phosphorica 15 CH* 5 granules de chaque au rythme des douleurs (158).

### 1.5.3 Phytothérapie

Aucune plante traditionnellement reconnue dans le traitement des douleurs articulaires n'est recommandée par l'EMA pendant la grossesse, en l'absence de données de sécurité suffisantes. Il s'agit notamment de l'Harpagophytum, plante à iridioïdes ou du Saule blanc et de la Reine des prés, plantes à dérivés salicylés. Les plantes à flavonoïdes, notamment les feuilles de Cassis et d'Ortie sont également déconseillées.

### 1.5.6 Aromathérapie

**L'huile essentielle d'Eucalyptus citronné** (*Eucalyptus citriodora*, famille des Myrtacées) est parfois utilisée dans le traitement des douleurs articulaires ou musculaires. Elle est obtenue par distillation de feuilles d'eucalyptus citronné. Elle contient en majorité des aldéhydes terpéniques (80% : citronnellal), et des alcools terpéniques (20% : citronellool, géraniol, pinocarvéol). Elle possède notamment des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques. Elle est irritante pure et doit toujours être diluée dans une huile végétale. Son utilisation chez la femme enceinte ne semble pas poser de problèmes particuliers car elle ne contient pas de molécules à risque pendant la grossesse, malgré l'absence d'études cliniques (294). Elle pourrait donc être utilisée, par voie cutanée, en dilution à 3 à 5% dans une huile végétale (environ 20 gouttes dans 30 mL), en massage léger, pour soulager certaines douleurs associées à la grossesse, à partir du 4<sup>ème</sup> mois et en évitant la zone abdominale (213).

L'HE de Gaulthérie est contre-indiquée chez la femme enceinte de par sa composition majoritaire en salicylate de méthyle, semblable à celle de l'acide acétylsalicylique.

## 2. Crampes

Les crampes sont des contractions douloureuses involontaires généralement limitées aux membres inférieurs, qui surviennent surtout la nuit et au cours des 3 derniers mois de grossesse (235). Chez la femme enceinte, elles peuvent être dues à des troubles veineux ou à un manque de magnésium.

La limite principale du conseil est une douleur faisant suspecter une phlébite, unilatérale associée à un gonflement, une chaleur ou une rougeur de la jambe nécessitant une consultation médicale en urgence.

On peut conseiller à la femme enceinte d'étirer régulièrement ses jambes dans la journée ou au coucher. Le massage des jambes peut également soulager.

Le magnésium peut améliorer les douleurs associées aux crampes musculaires survenant pendant la grossesse selon le CNGOF et peut être efficace selon la HAS. On peut conseiller à la femme enceinte de consommer une eau et des aliments riches en magnésium (chocolat noir, amandes, noisettes, germe de blé...). Une étude clinique contre placebo réalisée en 2015 portant sur un petit nombre de femmes enceintes retrouvait une amélioration des douleurs et de la durée des crampes chez celles qui avaient consommées 300 mg/jour de bisglycinate de magnésium pendant 1 mois (295). Cet effet n'est pas toujours retrouvé dans d'autres études cliniques (91). Les sels organiques de magnésium (lactate, citrate, gluconate...) semblent mieux assimilables et mieux tolérées que les sels inorganiques (oxyde, carbonate...) (296).

Sur prescription médicale, l'utilisation de la quinine (Hexaquine®) n'est pas recommandée pendant la grossesse. A des doses supra-thérapeutiques, des atteintes oculaires et auditives ont été décrites, et plusieurs cas de thrombopénies ont été signalées (188).

En homéopathie, trois souches peuvent être conseillées, seules ou associées (167) :

*Cuprum metallicum 9CH* : en cas crampes violentes et subites disparaissant brusquement, de crampes nocturnes des mollets, aggravées par le froid

*Magnesia phosphorica 15CH* : en cas de contractures douloureuses à début et fin brusque, améliorées par la chaleur

*Zincum metallicum 15 CH* : en cas de manifestations spasmodiques, d'impatiences dans les jambes, d'asthénie physique et d'hyperexcitabilité nerveuse

### 3. Contractions

Les contractions utérines au cours de la grossesse, en dehors de la période prévue d'accouchement, sont des durcissements puis des relâchements de l'utérus en réponse à sa distension et son augmentation de volume.

Elles sont la plupart du temps physiologiques et peuvent être ressenties dès le 4<sup>ème</sup> mois. Elles sont alors peu fréquentes, à moins de 10 contractions par jour, brèves, irrégulières, non douloureuses mais parfois inconfortables, et surviennent en fin de journée ou après un effort. Ce sont de « fausses » contractions, aussi nommées contractions de Braxton-Hicks. Elles ne signifient pas le début de l'accouchement et ne dilatent pas le col de l'utérus (297).

Des contractions de plus en plus douloureuses, nocturnes, associées à des pertes sanguines, ne cédant pas au repos, ou se produisant plusieurs fois par heure, à une fréquence de plus en plus rapprochée, doivent amener la femme enceinte à consulter son gynécologue ou à aller à la maternité.

Les contractions utérines sont généralement soulagées par le repos. Il est préférable d'éviter de longs trajets en voiture en fin de grossesse car ce mode de transport induit des contractions.

En cas de contractions physiologiques, un antispasmodique non anticholinergique peut être proposé à la femme enceinte : le phloroglucinol (Spasfon<sup>®</sup>) peut être utilisé pendant la grossesse quel que soit le terme, car les données d'exposition ne mettent en évidence aucun effet malformatif, foetotoxique ou néonatal. Ce médicament se présente sous la forme de comprimés ou de lyophilisats oraux dosés à 80 ou 160 mg. On pourra conseiller 80 à 160 mg par prise, 3 fois par jour, en cas de besoin.

Pour les contractions utérines en homéopathie, on peut conseiller *Actae racemosa* en 9CH à raison de 5 granules le matin à partir du 9<sup>ème</sup> mois de grossesse (167). La souche *Caulophyllum* sera plutôt conseillée en salle d'accouchement (158).

## 4. Fiches conseil

### **DOULEURS MUSCULO-SQUELETTIQUES** de la femme enceinte

#### **Caractéristiques**

Lombalgies et sciatgies concernent 25 à 55% des femmes enceintes.

Douleurs de la symphise pubienne également plus fréquentes

Dues à la prise de poids, au relâchement articulaire et à l'hyperlordose physiologique

#### **Consultation médicale**

Douleurs violentes ou d'apparition brutale

Douleurs associées à des troubles urinaires ou de la fièvre,

Douleurs suite à un traumatisme

#### **Mesures hygièno-diététiques**

Se reposer, mais reprendre une activité physique dès que les douleurs deviennent supportables

Réaliser des exercices dans l'eau ou faire réaliser des massages par un kinésithérapeute

Port d'une ceinture de soutien lombaire adaptée à la grossesse

Application de chaleur locale si douleurs lombaires ou musculaires, mais préférer l'application de poche de froid en cas de choc associé à un oedème

Eviter les talons hauts et de porter des charges lourdes

Plier les genoux pour se baisser

#### **Médicaments conventionnels**

En cas de lombalgies, sciatgies, douleurs symphysaires ou autres douleurs articulaires :

Paracétamol, 1g toutes les 4 à 6h

#### **Homéopathie**

Douleurs lombaires et autres douleurs articulaires ou musculaires :

Bryonia 9CH, Hypericum 15CH, Kalicum carbonicum 9CH, Rhus tox 9CH, Ruta graveolens 9CH

Douleurs symphysaires : Murex purpurea 9CH

Arnigel en application 1 à 2 fois par jour sur de petites surfaces, sauf le ventre

#### **Phytothérapie**

Pas de plantes validées par voie orale

HE d'Eucalyptus citronné : à partir du 2ème trimestre, par voie cutanée, en faible dilution (3 à 5%) dans une HV, sur une petite zone douloureuse, jamais sur le ventre

#### **A éviter**

Tous les AINS et l'aspirine  
Saule blanc, HE de Gaulthérie

Fiche réalisée par Laure Daoulatian dans le cadre de sa thèse du diplôme d'état de Docteur en pharmacie. Juin 2020

## CRAMPES ET CONTRACTIONS de la femme enceinte

### Caractéristiques

Crampes plus fréquentes au cours des 3 derniers mois de grossesse et la nuit : en lien avec des troubles veineux ou un manque de magnésium

Contractions utérines peuvent être ressenties dès le début du 2<sup>ème</sup> trimestre : elles sont brèves, irrégulières, surviennent souvent en fin de journée, à une fréquence de moins de 10 par jour

### Consultation médicale

Crampes au niveau du mollet associées à un oedème et une rougeur (suspicion de phlébite)

Contractions de plus en plus douloureuses et rapprochées, ne cédant pas au repos, pertes sanguines

### Mesures hygiéno-diététiques

Pour les crampes : consommer des aliments et des eaux riches en magnésium

Etirer régulièrement ses jambes, les masser

Pour les contractions utérines : se reposer, s'allonger et limiter les longs trajets en voiture

### Médicaments conventionnels

Pour les crampes : Magnésium (Magnésium 300<sup>®</sup>, Magné B6<sup>®</sup>...)  
300mg/j en 2 ou 3 prises

Pour les contractions utérines : phloroglucinol (Spasfon<sup>®</sup>) : 80 à 160mg 3 fois par jour

### Homéopathie

Crampes :

Cuprum metallicum 9CH : crampes violentes ou nocturnes, améliorées par le froid

Magnesia phosphorica 15 CH : crampes à début et fin brusque, améliorée par la chaleur

Zincum metallicum 15CH : impatiences occasionnelles, asthénie physique,  
→ 5 granules 2 fois par jour

Contractions : Actae racemosa 9CH à partir du 9<sup>ème</sup> mois, 5 granules/j

### Phytothérapie

Pas de plantes validées par voie orale

### A éviter

Quinine  
Antispasmodiques atropiniques

Fiche réalisée par Laure Daoulatian dans le cadre de sa thèse du diplôme d'état de Docteur en pharmacie. Juin 2020



## V. TROUBLES DU SOMMEIL ET ANXIETE

### 1. Insomnie

#### 1.1 Définition

L'insomnie correspond à une diminution de la qualité et de la quantité du sommeil. Elle peut se présenter sous la forme d'une difficulté d'endormissement ou de réveils nocturnes associés à une impossibilité de se rendormir. Il peut aussi s'agir d'un sommeil de mauvaise qualité et non réparateur, qui ne permet donc pas un repos optimal (206).

L'insomnie est le trouble du sommeil le plus fréquent. Elle est occasionnelle si les troubles sont présents depuis moins d'un mois.

Au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, on note plutôt une hypersomnie chez la femme enceinte, alors que les troubles de l'endormissement et les réveils nocturnes apparaissent au fur et à mesure de la grossesse (298). Entre 60 et 80% des femmes enceintes rapportent des troubles du sommeil, notamment des réveils nocturnes au 3<sup>ème</sup> trimestre (299,300). L'insomnie chez la femme enceinte est parfois associée à des ronflements qui n'étaient pas présents avant la grossesse.

#### 1.2 Etiologies

Les modifications hormonales, notamment l'hyperestrogénie et l'hyperprogestéronémie, sont impliquées dans la modification de l'architecture du sommeil chez la femme enceinte dès le premier trimestre (298)

L'apparition de troubles fonctionnels dus aux modifications organiques, notamment le RGO, les douleurs lombaires, le syndrome de la veine cave, une pollakiurie et des œdèmes des membres inférieurs, peuvent aussi perturber le sommeil de la femme enceinte (301). Une position de sommeil inconfortable ou la perception des mouvements fœtaux sont aussi impliqués dans les difficultés d'endormissement et les réveils nocturnes.

D'autres troubles, comme l'anxiété, le stress et la dépression peuvent aussi être à l'origine d'insomnies.

### 1.3 Impact sur la grossesse

L'insomnie altère la qualité de vie et peut être associée à une fatigue, une somnolence durant la journée, une irritabilité, ou des troubles de la concentration, chez la femme enceinte comme dans la population générale (302).

Une durée de sommeil inférieure à 6h par nuit, non rattrapée par une sieste dans la journée, pourrait être associée à une augmentation du taux d'accouchement prématuré et du temps de travail lors de l'accouchement (303,304).

### 1.4 Limites du conseil

On orientera la femme enceinte vers une consultation médicale en cas d'insomnie présente depuis plus d'un mois ou antérieure à la grossesse, ou en cas de suspicion de troubles dépressifs ou psychiatriques associés, notamment une baisse de moral ou une fatigue persistante (211).

Le dépistage du syndrome d'apnée du sommeil est difficile compte tenu des symptômes communs avec la grossesse (envie d'uriner la nuit, fatigue diurne), mais en cas de ronflements sévères et quotidiens, de sensation d'étouffement pendant le sommeil, ou de céphalées matinales au 3<sup>ème</sup> trimestre, on orientera sans attendre vers une consultation médicale.

### 1.5 Prise en charge

La prise en charge officinale des troubles du sommeil chez la femme enceinte repose en première intention sur des mesures non médicamenteuses associées ou non à l'homéopathie.

#### *1.5.1 Mesures non médicamenteuses*

On pourra d'abord conseiller à la femme enceinte d'acquiescer un rythme veille-sommeil régulier en dormant suffisamment, mais aussi en limitant les siestes tardives ou de plus d'une heure, et en essayant de se lever à la même heure tous les jours. Le soir, il est préférable de se coucher seulement si l'on a sommeil en prêtant attention aux signes annonciateurs, et se lever si le sommeil ne vient pas après 20 minutes.

On peut aussi lui conseiller de créer des conditions propices à l'endormissement et au maintien du sommeil, notamment de n'utiliser le lit que pour le repos, en évitant d'y travailler sur ordinateur ou de regarder la télévision, de conserver une température fraîche dans la chambre, d'éliminer les activités sportives avant le coucher, et enfin de privilégier une position de sommeil confortable en s'aidant si besoin de coussins de positionnement ou de maternité.

Des mesures hygiéno-diététiques sont également recommandées, notamment de manger au moins 2h avant le coucher, suffisamment pour ne pas avoir faim la nuit, mais pas trop copieusement pour éviter des sensations d'inconfort liées à une digestion prolongée. Il est aussi judicieux d'éviter de consommer des substances stimulantes à base de vitamine C ou de caféine après 16 heures car elles retardent l'endormissement et augmentent les réveils nocturnes, et d'éviter de boire en trop grandes quantités juste avant le coucher.

### *1.5.2 Traitement médicamenteux conventionnel*

La doxylamine, antihistaminique H1 sédatif, possède une indication dans l'insomnie occasionnelle sous la spécialité Donormyl<sup>®</sup>. L'utilisation de la doxylamine n'a pas mis en évidence d'effets tératogènes chez l'animal, ni chez plusieurs milliers de femmes enceintes exposées. Néanmoins, des effets néonataux sont probables en cas d'utilisation proche de l'accouchement, notamment des effets sédatifs et atropiniques (troubles de la succion, agitation, troubles digestifs...) (165), même si aucun effet n'a été rapporté pour le moment. L'insomnie de la femme enceinte étant fréquente au 3<sup>ème</sup> trimestre, on évitera de conseiller la doxylamine proche de l'accouchement. **L'utilisation de la doxylamine dans les troubles du sommeil chez la femme enceinte est possible, mais doit rester occasionnelle** à la posologie minimale efficace, soit un demi-comprimé (7,5mg) le soir au coucher.

Sur prescription médicale, l'oxazépan (Seresta<sup>®</sup>), une benzodiazépine, et la zopiclone (Imovane<sup>®</sup>) ou le zolpidem (Stilnox<sup>®</sup>), deux hypnotiques apparentés aux benzodiazépines, devront être préférés aux autres hypnotiques, mais ils exposent le fœtus à un syndrome d'imprégnation et de sevrage avec un risque de dépression respiratoire, d'hypotonie et de tremblements en cas d'utilisation prolongée pendant la grossesse ou proche de l'accouchement (188).

La mélatonine, une hormone sécrétée par la glande pinéale, intervient dans la régulation des rythmes quotidiens selon la luminosité. Elle est utilisée sous forme d'hormone de synthèse dans de nombreux compléments alimentaires pour soulager les effets du décalage horaire et faciliter l'endormissement. Les données concernant les effets de la mélatonine chez la femme enceinte sont peu nombreuses, elle n'est pas tératogène mais traverse facilement le placenta sous forme inchangée. Au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre, elle expose le fœtus à des effets indésirables à long terme mal cernés. De ce fait, **l'utilisation de la mélatonine est à éviter pendant la grossesse** (302,305).

### 1.5.3 Homéopathie

Il est possible de conseiller à raison de 5 granules au coucher et à renouveler si besoin dans la nuit (158,167,240,251,252) :

*Coffea cruda 9CH* : en cas d'insomnie par hyperidéation, impatience d'un événement et agitation à la suite d'émotions joyeuses et excitantes

*Gelsenium 15CH* : en cas d'insomnie associée à une anxiété d'anticipation ou à de l'appréhension par rapport à un événement à venir, ou encore la crainte de ne pas pouvoir s'endormir

*Ignatia 15CH* : en cas d'insomnie d'endormissement, améliorée par la lecture, la distraction, associée à des baillements et plusieurs changements de position dans la nuit

*Arsenicum album 15 CH* : en cas de réveils entre 1 et 3h, avec angoisse et sensation de mort imminente

*Nux vomica 15 CH* : en cas de réveil au petit matin entre 3 et 5h, associé à des préoccupations personnelles ou professionnelles

*Stramonium 9 CH* : en cas de cauchemars pendant la nuit

#### Complexes et Spécialités homéopathiques :

*Passiflora composé* : contient *Passiflora incarnata 3DH*, *Ignatia amara 4CH*, *Coffea cruda 5CH*, *Nycteria 4CH*, *Tellurium metallicum 5CH*, *Phosphoricum acidum 7CH*, *Palladium*

*metallicum 5CH et Magnesium metallicum 5CH*. Ce complexe homéopathique peut être conseillé à la femme enceinte à raison de 5 granules au coucher, à renouveler dans la nuit si besoin.

Sedatif PC<sup>®</sup> est utilisé dans les états anxieux et les troubles mineurs du sommeil. Cette spécialité contient *Aconitum napellus, Belladonna, Calendula officinalis, Chelidonium majus, Arbrus precatorius et Viburnum opalis, en 6CH*. Elle peut être conseillée à la femme en cas d'insomnies liées à du stress ou de l'anxiété, à raison de 2 comprimés 3 fois par jour.

Zenalia<sup>®</sup> est utilisé en cas de trac, d'appréhension, d'anxiété. Cette spécialité contient *Gelsenium 9CH, Ignatia amara 9CH et Kalium phosphoricum 15CH*. Elle peut être conseillée en cas d'insomnie associée à un événement stressant ponctuel, à raison d'1 comprimé matin et soir (158).

Homéogène 46<sup>®</sup> est utilisé en cas de troubles légers du sommeil. Cette spécialité contient *Stramonium 5 CH, Hyoscyamus niger 5 CH, Passiflora incarnata 3 DH et Nux moschata 4 CH*. On peut la conseiller en cas d'insomnie associée à des réveils nocturnes et des cauchemars au vu de la composition. La posologie est de 2 comprimés 3 fois par jour.

Biomag<sup>®</sup> est un médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les manifestations de l'anxiété, du stress et dans les états de fatigue passagère. Il contient *Magnesia muriatica 1 DH, Magnesia bromata 4 DH, Magnesia phosphorica 1 DH, Plumbum metallicum 8 DH, Kalium phosphoricum 5 DH et Ambra grisea 8 DH*. Cette spécialité peut aussi être conseillée dans le traitement de l'insomnie de la femme enceinte en cas d'anxiété sous-jacente, même si le RCP précise que son utilisation est à éviter pendant la grossesse faute de données suffisantes (301). La posologie est d'1 à 2 comprimés 3 fois par jour.

#### 1.5.4 Phytothérapie

Toutes les plantes traditionnellement utilisées dans les troubles mineurs du sommeil ne sont pas recommandées pendant la grossesse selon l'EMA en raison d'un manque de données de sécurité suffisantes.

Le recours à l'*eschscholtzia* est déconseillé pendant la grossesse car cette plante contient des alcaloïdes, qui peuvent être toxiques en traversant le placenta (306). Le coquelicot et la passiflore contiennent également des alcaloïdes en faibles quantités, leur emploi chez la

femme enceinte sera donc évité par précaution. La passiflore est également suspectée d'avoir des propriétés de stimulant utérin (264). Le houblon est déconseillé pendant la grossesse en raison de ses propriétés oestrogéniques. Quant à la ballotte, elle est suspectée d'être hépatotoxique.

- Valériane (*Valeriana officinalis*, famille des Valérianacées)

La valériane est une des plantes médicinales ayant fait l'objet du plus grand nombre d'études précliniques et cliniques dans les troubles du sommeil. En thérapeutique, ce sont les racines séchées, puis découpées qui sont utilisées (267). La valériane contient notamment des sesquiterpènes (acide valérénique) et des iridioïdes (valépotriates). Son efficacité est reconnue dans les troubles mineurs du sommeil selon un usage bien établi ou traditionnel en fonction de la forme utilisée (307).

La valériane n'est pas tératogène chez l'animal et son utilisation en début de grossesse n'est pas associée à des malformations (264,308). Le problème que pose son usage chez la femme enceinte est l'absence de données cliniques suffisantes selon l'EMA (307), mais son utilisation est fréquemment rapportée dans les études et la base de données allemande EMBRYOTOX juge son utilisation acceptable pendant la grossesse (209). La présence de valépotriates, aux propriétés mutagènes, pose également problème. La valériane est néanmoins une option ponctuelle possible aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre dans les troubles du sommeil selon la revue Prescrire, en raison de l'absence d'effets indésirables décrits en dehors de la grossesse avec des formes exemptes de valépotriates (extrait aqueux ou hydroalcoolique de faible titre) (302).

En pratique à l'officine, il est difficile de conseiller la valériane ponctuellement à la femme enceinte souffrant de troubles du sommeil, car l'action sédatrice de la valériane est progressive et peut nécessiter plusieurs jours de traitement. De plus, l'infusion de valériane a un goût et une odeur souvent perçue comme désagréable.

**L'utilisation de valériane sous forme d'extrait sec** (solvant aqueux ou hydroalcoolique à faible titre d'alcool) **ne devrait pas être contre-indiquée chez la femme enceinte, mais on évitera de la conseiller en première intention.** La posologie recommandée dans l'insomnie est d'environ 400 mg d'extrait sec par jour (NATURACTIVE) ou d'environ 1 g de poudre

cryobroyée de racines par jour (ARKOGELULES) à condition que l'absence de valépotriates soit prouvée par analyse (306).

- Tilleul (*Tilia cordata*, famille des Malvacées) et Mélisse (*Melissa officinalis*, famille des Lamiacées)

Les inflorescences de tilleul et les feuilles de mélisse sont traditionnellement utilisées sous forme d'infusion dans les troubles mineurs du sommeil. Les inflorescences de tilleul contiennent notamment des flavonoïdes et une huile essentielle sédative, et les feuilles de mélisse contiennent des acides phénoliques (acide rosmarinique) et une huile essentielle sédative et antispasmodique (267).

L'efficacité des inflorescences de tilleul repose sur son utilisation traditionnelle, aucune étude clinique n'a démontré son efficacité dans les troubles du sommeil ou l'anxiété. L'utilisation d'un extrait de mélisse chez une vingtaine d'adultes souffrant d'anxiété et de troubles sommeil a mis en évidence une amélioration des symptômes dans une étude publiée en 2011 (309).

Leur utilisation pendant la grossesse n'est pas documentée, ces plantes ne sont donc pas recommandées chez la femme enceinte selon l'EMA.

Néanmoins, aucun effet toxique n'est attendu compte tenu d'un long recul d'utilisation (302). Ces plantes ne contiennent pas non plus de molécules problématiques pendant la grossesse, et n'ont pas de propriétés théoriques emménagogues ou hormonales. **On peut donc conseiller à la femme enceinte des infusions de tilleul** à raison d'1,5 g de fleurs séchées dans 150 mL d'eau bouillante, **ou des infusions de mélisse** à raison de 1,5 g dans 150 mL d'eau bouillante (286), surtout si les troubles du sommeil sont associés à des troubles digestifs comme des nausées ou des douleurs spasmodiques.

### *1.5.5 Aromathérapie*

**L'huile essentielle de Lavande officinale (*Lavandula angustifolia*)** peut être utilisée pour soulager les symptômes légers du stress psychique et de l'épuisement et pour aider à dormir, selon une utilisation traditionnelle de longue date. L'HE est obtenu par distillation à la vapeur

des sommités fleuries sèches. Elle contient majoritairement du linalol et de l'acétate de linalyle. Elle possède des propriétés calmantes, relaxantes, mais aussi sédatives et cicatrisantes (310). Une étude clinique versus placebo en double aveugle a retrouvé une diminution significative de l'anxiété suite à une prise orale de 2 gouttes d'HE de Lavande officinale par jour. Une amélioration de la qualité du sommeil a aussi été constatée (310).

Il n'y a pas d'études concernant l'utilisation de l'huile essentielle de lavande officinale pendant la grossesse, mais elle est bien tolérée et aucun effet indésirable n'a été signalé lors de son utilisation par voie orale à la dose recommandée (311).

On pourra donc autoriser son utilisation par la femme enceinte, à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. On peut conseiller une utilisation par voie respiratoire avant le coucher, en diffusion atmosphérique de 10 min, associée ou non aux HE de mandarine ou de petit grain bigarade, ou en inhalation sèche à raison de 2 gouttes sur un mouchoir ou l'oreiller, ou une utilisation par voie cutanée, diluée à 10% dans une huile végétale (60 gouttes dans 30 mL), à appliquer sur la face interne des poignets ou la voute plantaire (213).

## 2. Anxiété, angoisse

### 2.1 Définition et étiologies

L'anxiété est un état psychologique défini comme une sensation d'inquiétude associée à des sentiments de peur, d'appréhension et de crainte. L'anxiété peut également avoir des manifestations physiques comme une accélération du rythme cardiaque et respiratoire, une agitation, ou des troubles digestifs. Lorsqu'ils sont ponctuels, le stress et l'anxiété sont physiologiques et adaptatifs : ils permettent de maintenir l'organisme éveillé et concentré (312).

L'anxiété peut aussi être pathologique, on parle alors de troubles anxieux, qui concernent 5 à 15% des femmes enceintes. Ils peuvent se manifester sous la forme de trouble anxieux généralisé, de troubles paniques, des phobie sociale...L'anxiété peut aussi être associée à d'autres troubles psychiques comme la dépression.



L'angoisse est différente de l'anxiété dans le sens où la sensation de peur n'est plus associée à un événement particulier ou à une préoccupation déterminée, mais devient existentielle (peur de la mort, de la séparation) (312).

Chez la femme enceinte, l'anxiété et le stress sont des sensations normales en lien avec les modifications hormonales et corporelles. Au 1<sup>er</sup> trimestre, on note une ambivalence des sentiments avec la joie d'être enceinte mais aussi des peurs et des angoisses, comme la peur du changement, ou l'angoisse de faire une fausse couche, ainsi qu'une irritabilité. Au 2<sup>ème</sup> trimestre, la femme enceinte est généralement plus apaisée, alors qu'au 3<sup>ème</sup> trimestre, l'anxiété peut réapparaître avec la peur de l'accouchement ou la peur que l'enfant ne soit pas « normal » (264,313).

Selon l'enquête nationale périnatale, des troubles dépressifs étaient présents chez environ 30% des femmes enceintes en 2016. Elles ont déclaré qu'elles avaient vécu pendant leur grossesse une période d'au moins deux semaines pendant laquelle « elles se sentaient tristes, déprimées, sans espoir », ou « elles avaient perdu intérêt pour la plupart des choses comme les loisirs, le travail ou les activités qui leur donnent habituellement du plaisir ». Ces ressentis sont à rechercher systématiquement en cas de plainte d'anxiété ou de troubles du sommeil en pharmacie d'officine.

## 2.2 Impact pendant la grossesse

L'anxiété et le stress ponctuel n'ont pas de conséquence sur l'issue de la grossesse. Néanmoins la présence de troubles anxieux persistants pourrait être associée à un risque accru de contractions utérines prématurées (264). La persistance de troubles anxieux pendant la grossesse pourrait aussi majorer la survenue d'une dépression secondaire postnatale (313).

## 2.3 Limites du conseil

En cas de troubles de l'humeur associés, comme une perte d'intérêt ou d'énergie, ou des troubles comportementaux comme des phobies, des troubles obsessionnels compulsifs, ou encore si l'anxiété empêche la femme enceinte de réaliser ses activités quotidiennes, on orientera vers une consultation médicale.

## 2.4 Prise en charge

### 2.4.1 *Mesures non médicamenteuses*

L'écoute de la femme enceinte est importante car elle peut permettre de lui faire exprimer ses peurs. Il est important qu'elle puisse discuter de ses inquiétudes avec des proches de confiance ou des professionnels de santé. On peut aussi lui conseiller de respirer lentement et profondément lorsqu'elle sent l'anxiété ou l'angoisse arriver. Un repos suffisant et la pratique d'une activité physique peuvent également être conseillés.

Au cours des 4 premiers mois de grossesse, on peut lui rappeler l'intérêt de l'entretien prénatal précoce (EPP) afin qu'elle puisse exprimer son ressenti, ses peurs, son projet de naissance... Selon l'enquête nationale périnatale, seules 28% des femmes enceintes ont bénéficié de cet entretien en 2016. **Depuis le 1<sup>er</sup> mai 2020, l'EPP est devenu obligatoire** au cours du suivi de la grossesse. Il dure 45 minutes à 1h et peut être réalisé par une sage-femme, un gynécologue ou un médecin généraliste. Suite à cette consultation, des séances de psychothérapie peuvent être conseillées à la future mère. On peut aussi rappeler à la femme enceinte les 7 séances de préparation à la naissance et à la parentalité qui sont programmées suite à l'EPP et qui sont l'occasion d'échanger avec d'autres femmes enceintes, car ce sont souvent des séances collectives (50,314).

### 2.4.2 *Homéopathie et Fleurs de Bach®*

On peut utiliser différentes souches dans le traitement de l'anxiété à raison de 5 granules trois fois par jour (158,167,240,251,252).

*Actae racemosa 15CH* : en cas d'irritabilité, de peur de l'accouchement, de douleurs cervicales ou de contractions utérines

*Argentum nitricum 15CH* : en cas d'anxiété d'anticipation, de précipitation et d'agitation, appréhension du futur proche, de peur d'être en retard ou de trac avec diarrhées impérieuses et éructations bruyantes

*Gelsenium 15CH* : en cas d'anxiété d'anticipation entraînant une inhibition psychomotrice, de tremblements, de stress avant l'accouchement, ou de troubles du sommeil associés.

*Ignatia 15CH* : en cas d'hyperémotivité, de spasmes, de crampes, de boule à la gorge ou au ventre et d'amélioration par la distraction.

Les spécialités homéopathiques utilisées dans les troubles du sommeil (Sedatif PC<sup>®</sup>, Zenalia<sup>®</sup> et Biomag<sup>®</sup>) peuvent aussi être conseillées à la femme enceinte souffrant de stress ou de légère anxiété.

Le complexe Rescue<sup>®</sup> à base de plusieurs fleurs de Bach<sup>®</sup> ne dispose pas d'études d'efficacité ou de sécurité, mais son utilisation est rapporté en automédication, on peut le conseiller sous forme de pastilles ou de perles si la femme enceinte préfère cette thérapeutique.

### *2.4.3 Phytothérapie et Aromathérapie*

On peut conseiller les infusions de Camomille allemande, Tilleul ou de Mélisse utilisées dans le RGO et les troubles du sommeil, en privilégiant plusieurs prises au cours de la journée.

L'huile essentielle de Lavande officinale vue dans les troubles du sommeil peut aussi être conseillée en cas d'anxiété. En cas d'anxiété survenant au 1<sup>er</sup> trimestre et en journée, l'utilisation par voie olfactive (inhalation sèche) sera plus adaptée et sécuritaire. Les huiles essentielles de Camomille romaine ou d'Ylang Ylang peuvent éventuellement être conseillées, seules ou en association avec la lavande, en inhalation sèche, dès que l'anxiété ou l'angoisse survient, à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre (206,212). L'HE d'Ylang Ylang, issue des fleurs de la plante, ne contient pas de composants posant problème pendant la grossesse. Son action calmante est liée à la présence d'esters, notamment l'acétate de géranyl et l'acétate de benzyl (275).

### 3. Fiches conseil

## TROUBLES DU SOMMEIL de la femme enceinte

### Caractéristiques

Concerne au moins 60% des femmes enceintes au 3ème trimestre

Dus aux modifications hormonales, au RGO, aux douleurs, à la pollakiurie, oedèmes, position inconfortable ou à l'anxiété

Difficultés d'endormissements et/ou réveils nocturnes

### Consultation médicale

Insomnie qui dure depuis plus d'1 mois ou antérieure à la grossesse

Troubles dépressifs associés : baisse de moral, fatigue persistante

Suspicion d'apnée du sommeil : ronflements bruyants, sensation d'étouffement

### Mesures hygiéno-diététiques

Conservé un rythme de sommeil régulier : essayer de se lever à la même heure tous les jours, éviter les siestes tardives, se coucher si l'on a sommeil, se relever si le sommeil ne vient pas au bout de 20 minutes

Limiter les écrans au coucher, conserver une température fraîche dans la chambre, éviter les activités sportives le soir, favoriser la détente et utiliser des coussins pour rendre la position de sommeil plus confortable

Ne pas manger juste avant le coucher, proscrire les substances stimulantes après 16h

### Médicaments conventionnels

Doxylamine (Donormyl®) :  
ponctuellement, 7,5mg à 15mg le soir  
au coucher

### Phytothérapie

Fleurs de Tilleul ou feuilles de Mélisse  
en infusion pendant 10 minutes : 1,5g  
dans 150mL d'eau au coucher

HE de lavande officinale : en inhalation  
sèche, en diffusion, ou par voie  
cutanée, diluée à 10%, sur la face  
interne des poignets ou la voute  
plantaire, à partir du 2ème trimestre de  
grossesse

### Homéopathie

Difficultés d'endormissement : Coffea  
cruda 9CH, Gelsenium 15CH, Ignatia  
15CH

Réveils nocturnes : Nux vomica 15CH,  
Sepia 15 CH, Arsenicum album 15CH  
Cauchemars : Stramonium 9CH

→ 5 granules au coucher, à renouveler

Passiflora composé : 5 granules le soir,  
à renouveler dans la nuit

Sédatif PC®, Homeogene 46®, Biomag®  
: 2 comprimés 3 fois par jour

### A éviter

Mélatonine  
Eschscholtzia, Ballotte

Fiche réalisée par Laure Daoulatian dans le cadre de sa thèse du diplôme d'état de Docteur en pharmacie. Juin 2020

## ANXIETE de la femme enceinte

### Caractéristiques

Anxiété physiologique pendant la grossesse  
Peut concerner toutes les femmes enceintes  
Inquiétude associée à des sentiments de peur, d'appréhension et de crainte  
Possibilité d'accélération du rythme cardiaque et respiratoire, d'agitation, ou de troubles digestifs  
Plus fréquente aux 1er et 3ème trimestre

### Consultation médicale

Tristesse, perte d'espoir, perte d'intérêt ou d'énergie  
Apparition de phobies ou de troubles obsessionnels compulsifs  
Incapacité à réaliser les actions de la vie quotidienne

### Mesures non médicamenteuses

Parler de ses inquiétudes à des proches de confiance ou à des professionnels de santé.  
Respirer lentement et profondément lors des moments d'angoisse ou d'anxiété (exercices de relaxation si besoin)  
Se reposer suffisamment et pratiquer une activité physique régulière  
Réaliser l'entretien prénatal précoce et les séances de préparation à la naissance qui sont l'occasion d'échanger avec d'autres femmes enceintes.

### Médicaments conventionnels

Aucun en conseil

### Phytothérapie et aromathérapie

Fleurs de Tilleul ou feuilles de Mélisse en infusion pendant 10 minutes : 1,5 g dans 150mL d'eau au lever ou au coucher  
Fleurs de Camomille allemande : 1,5 g dans 150 mL d'eau matin et soir si besoin

HE de lavande officinale : en inhalation sèche (1er trimestre), en diffusion, ou par voie cutanée, diluée à 10%, sur la face interne des poignets ou la voute plantaire, à partir du 2ème trimestre de grossesse

HE de camomille romaine ou d'ylang ylang, en inhalation sèche à partir du 2ème trimestre

### Homéopathie et Fleurs de Bach®

Actae racemosa 15CH : en cas de peur de l'accouchement  
Argentum nitricum 15CH : en cas d'agitation, d'appréhension du futur  
Gelsenium 15CH : en cas d'anxiété d'anticipation  
Ignatia 15CH : en cas d'hyperémotivité

Sédatif PC®, Homeogene 46®, Biomag® : 2 comprimés 3 fois par jour

Rescue® en pastilles ou perles jusqu'à 6 fois par jour si besoin

### A éviter

Complexes de phytothérapie à base de plantes non recommandées (ballote...)

Fiche réalisée par Laure Daoulatian dans le cadre de sa thèse du diplôme d'état de Docteur en pharmacie. Juin 2020

## VI. TROUBLES CIRCULATOIRES

### 1. Insuffisance veineuse et sensation de jambes lourdes

#### 1.1 Définition

La sensation de jambes lourdes est généralement le signe d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs. Elle peut se traduire par une stagnation du sang au niveau des jambes, une dilatation de la paroi des veines, et un mauvais retour sanguin veineux par dysfonctionnement des valvules. Les signes cliniques de l'insuffisance veineuse sont des douleurs et des lourdeurs des jambes, des œdèmes au niveau des pieds, ou encore l'apparition de varices. La sensation de jambes lourdes, les douleurs et œdèmes disparaissent généralement le matin après une nuit en position allongée et sont aggravés en fin de journée (211).

#### 1.2 Etiologies

La grossesse aggrave ou favorise l'apparition d'une insuffisance veineuse. Les modifications hormonales, notamment l'imprégnation progestative, sont responsables d'une vasodilatation. L'augmentation du volume sanguin, par hypervolémie et rétention hydrosodée, et la compression de la veine cave et des vaisseaux iliaques au niveau du bassin par l'utérus, sont également à l'origine d'une stase veineuse (315).

D'autres facteurs de risques comme l'hérédité, la station debout prolongée, la chaleur, la prise de poids, la sédentarité ou des vêtements compressifs peuvent favoriser la survenue d'une insuffisance veineuse.

L'insuffisance veineuse concernerait 10 à 20% des femmes qui sont enceintes pour la première fois et 20 à 40% des femmes enceintes lors d'une seconde grossesse. Le risque d'apparition ou d'aggravation des troubles veineux augmente significativement à chaque nouvelle grossesse.

### 1.3 Impact pendant la grossesse

L'insuffisance veineuse n'a pas de conséquences sur l'issue de la grossesse, mais elle peut générer des douleurs, rendre difficile la marche et altérer la qualité de vie. L'insuffisance veineuse avec varices peut être un facteur de risque de survenue de thrombose veineuse superficielle, mais c'est surtout l'hypercoagulabilité qui est impliquée dans la survenue de thrombose veineuse profonde (316).

### 1.4 Limites du conseil

En cas de symptômes suggérant une phlébite notamment une douleur unilatérale associée à un gonflement, une chaleur ou une rougeur de la jambe, ou un durcissement du mollet, on conseillera une consultation médicale en urgence. Pendant la grossesse, le risque de survenue de thrombose veineuse superficielle et profonde est 2 à 5 fois plus élevé qu'en dehors de la grossesse (317). En cas d'antécédent de maladie thromboembolique ou de fièvre élevée, on orientera également vers une consultation médicale.

### 1.5 Prise en charge

La prise en charge symptomatique de l'insuffisance veineuse chez la femme enceinte repose en première intention sur des mesures non médicamenteuses, notamment des conseils hygiéno-diététiques. La prévention du risque thromboembolique pendant la grossesse nécessite le port d'une compression veineuse, qui améliore également la sensation de jambes lourdes et soulage les troubles circulatoires. Certains veinotoniques peuvent éventuellement être conseillés en deuxième intention.

#### *1.5.1 Mesures non médicamenteuses*

Des conseils d'hygiène de vie peuvent être délivrés dès le début de la grossesse afin d'améliorer le retour veineux et de diminuer les symptômes associés. On peut notamment conseiller d'éviter le port de vêtements trop serrés et de chaussures à talons hauts ou plates, de surélever les pieds du lit et les jambes en position assise, de limiter la station debout immobile et prolongée, et l'exposition continue des jambes au soleil ou à la chaleur, en privilégiant

notamment des douches tièdes ou fraîches. La pratique de la marche, de gymnastique douce ou de la natation permettent d'améliorer le retour veineux en propulsant le sang vers le cœur à chaque pas ou mouvement (289,315).

La compression veineuse devrait être conseillée à toutes les femmes enceintes dès le début de la grossesse. Elle agit en exerçant une pression active et dégressive de bas en haut sur les veines des jambes, selon différents degrés d'élasticité. Elle limite l'hyperpression, la dilatation et la stagnation veineuse en réduisant le diamètre des veines et en améliorant la circulation sanguine (318). Elle prévient l'apparition de caillots en limitant la stase veineuse et donc l'hyperagrégabilité (317). La HAS recommande notamment le port de compression veineuse lors de toute grossesse en prévention de la thrombose veineuse profonde (Figure 28).

Situation clinique	Dispositifs	Modalités
Grossesse ou <i>post-partum</i> <b>Cas général</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bas (chaussettes, bas-cuisse, collants) de 15 à 20 mmHg</li> </ul>	<p>► Port recommandé durant <b>toute la grossesse et 6 semaines après l'accouchement</b> (6 mois en cas de césarienne)</p>
Grossesse ou <i>post-partum</i> <b>En cas d'affection veineuse chronique associée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bas (chaussettes, bas-cuisse, collants) de 20 à 36 mmHg ou &gt; 36 mmHg selon la gravité de l'affection veineuse</li> </ul>	

Figure 28 : Compression et prévention de la thrombose veineuse dans la grossesse et le post-partum (HAS) (319)

La pression recommandée par la HAS dans le cas général (15-20 mmHg) équivaut à une compression veineuse de classe II. Les produits de compression veineuse sont des dispositifs médicaux. On peut conseiller des chaussettes, des bas-cuisses, ou des collants-maternité qui possèdent une ceinture extensible, et proposer des matières comme la microfibre, le lin ou la laine en fonction des préférences de la femme enceinte. Une taille adaptée grâce à une prise de mesures précise, des conseils d'entretien et d'enfilage, et un rappel sur les bénéfices du port de la compression veineuse, permettent de favoriser l'observance (315).



### 1.5.2 Traitement médicamenteux

Certains veinotoniques par voie orale peuvent être conseillés en association aux mesures d'hygiène de vie et à la compression veineuse. La diosmine, l'hésperidine, et le rutoside, présents dans des spécialités comme Daflon<sup>®</sup>, Bicirkan<sup>®</sup>, ou Esberiven<sup>®</sup> peuvent être utilisés pendant la grossesse selon le CRAT (320). Ce sont des flavonoïdes isolés à partir de plantes possédant des propriétés veinotoniques. Ils diminuent la perméabilité capillaire, et augmentent la résistance et le tonus des parois veineuses. Leur utilisation au cours de la grossesse n'a pas mis en évidence de complications maternelles ou fœtales (321). En pratique, mieux vaut privilégier les spécialités ne contenant qu'un ou deux principes actifs, comme la diosmine, à raison de 600 mg par jour, ou la fraction flavonoïque purifiée (diosmine, hésperidine), à raison de 1000 mg par jour, en deux prises, au moment du repas, en cure de 20 jours.

Les spécialités à base d'heptaminol sont susceptibles d'augmenter la pression artérielle, on évitera donc de les conseiller chez la femme enceinte, compte tenu des risques associés à l'HTA au cours de la grossesse. Les spécialités à base de troxurétine sont autorisées par le CRAT, mais deux études de faible qualité méthodologique suggèrent un risque malformatif au 1<sup>er</sup> trimestre. Au vu des alternatives disponibles, mieux vaut éviter de conseiller la troxurétine à la femme enceinte. La spécialité Ginkor fort<sup>®</sup> (ginkgo biloba, heptaminol, troxurétine) comporte notamment le pictogramme « Ce médicament + Grossesse = Interdit ».

### 1.5.3 Homéopathie

On peut conseiller, à raison de 5 granules matin et soir (158,167,240,251,252) :

*Apis mellifica 15CH* : pour son action antiœdémateuse, en cas d'œdème des jambes amélioré par le froid et aggravé par la chaleur.

*Arnica montana 5CH ou 9CH* : en cas de varices douloureuses, de sensation de courbatures et de jambes lourdes, avec une symétrie des lésions, mais aussi en cas de fragilité capillaire, pour ses propriétés vasculoprotectrices.

*Hamamelis 5CH* : en cas de veines douloureuses, sensibles au toucher, parfois avec sensation d'éclatement, d'aggravation par la chaleur, de tendance aux ecchymoses, et en cas de jambes gonflées en fin de journée.

*Sépie officinalis* 9CH : en cas de varices et de stase veineuse, de tendance aux hémorroïdes, et en cas d'amélioration par ce qui favorise la circulation veineuse (sport, danse, jambes surélevées)

*Vipera redi* 5CH : en cas de jambes enflées avec des veines dilatées et douloureuses, de douleurs nettement aggravées par la position assise, jambes pendantes, et améliorées par la surélévation des jambes, ou en cas d'œdème au niveau des chevilles laissant l'empreinte de la chaussette.

#### Complexes homéopathiques :

Hamamélis composé : contient *Hamamélis virginiana* 3CH, *Pulsatilla* 3CH, *Echinacea angustifolia* 3CH, *Fluoricum acidum* 3CH, *Virbunum prunifolium* 3CH, *Tussilago farfara* 3CH, *Corylus avellana* 3DH, *Aesculus hippocastanum* 3DH. On peut conseiller ce complexe à la femme enceinte souffrant de sensation de jambes lourdes à raison de 5 granules 3 fois par jour, voire plus si nécessaire.

#### 1.5.4 Phytothérapie

Aucune plante traditionnellement utilisée dans la sensation de jambes lourdes liée à des troubles veineux mineurs n'est recommandée pendant la grossesse selon l'EMA, en l'absence de données de sécurité suffisantes.

L'utilisation d'extrait de feuilles de *Ginkgo biloba* est notamment contre-indiquée pendant la grossesse, en raison de ses propriétés emménagogues et d'antiagrégant plaquettaire, qui pourraient potentiellement entraîner un saignement prolongé lors de l'accouchement (322). La graine et l'écorce du marronnier d'inde (*Aesculus hippocastanum*) et les fleurs du mélilot (*Melilotus officinalis*) sont déconseillés chez la femme enceinte, probablement en raison des propriétés anti-inflammatoires du marron d'inde, et des propriétés fluidifiantes de l'écorce du marronnier d'inde et des fleurs de mélilot, qui contiennent des coumarines (206,267,286).

- Vigne rouge (*Vitis vinifera*, famille des Vitacées)

La feuille de vigne rouge contient notamment des anthocyanes, des flavonoïdes et des tanins, responsables de son activité veinotonique et de protecteur capillaire.

L'extrait sec aqueux de feuille de vigne rouge est reconnu par l'EMA dans le traitement de l'insuffisance veineuse et de ses manifestations (jambes lourdes et douloureuses, varices...) selon un usage bien établi et à la dose de 360 à 720 mg par jour (323). Il existe un médicament à base de plantes (Antistax<sup>®</sup>) correspondant à la monographie de l'EMA.

La vigne rouge n'est pas tératogène chez l'animal, et son utilisation au cours de la gestation animale n'a pas mis en évidence d'effets toxiques. Néanmoins, il n'y pas de données cliniques d'exposition à la vigne rouge chez la femme enceinte. Selon certains travaux de synthèse et certains ouvrages, **la vigne rouge peut être conseillée à la femme enceinte** (206,324,325).

- Petit houx, Fragon (*Ruscus aculeatus*, famille des Liliacées)

Le rhizome du petit houx contient notamment des saponosides stéroïdiques (ruscogénine). Il possède des propriétés de vasoconstricteur veineux, de draineur lymphatique et de protecteur capillaire. Son action vasoconstrictrice veineuse reposerait sur une stimulation des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques post synaptiques de la paroi vasculaire veineuse, sans élévation de la pression artérielle (326).

L'extrait ou la poudre de rhizome de petit houx est reconnu par l'EMA pour soulager les symptômes d'inconfort et de lourdeur des jambes liés à des troubles circulatoires veineux mineurs, selon un usage traditionnel. L'extrait sec aqueux peut être utilisé à la posologie de 150 à 200 mg 2 fois par jour, ou la poudre sèche à la posologie de 350mg 3 fois par jour, correspondant à la consommation de 7 à 11mg de ruscogénine (327). L'utilisation du rhizome sous forme de tisane n'est pas recommandé (267).

Une étude portant sur l'utilisation par voie orale d'un veinotonique à base d'extrait de petit houx, d'hespéridine et d'acide ascorbique (Cyclo 3 fort<sup>®</sup>) chez 20 femmes enceintes au 2<sup>ème</sup> trimestre, à raison de 2 capsules par jour, n'a pas mis en évidence d'effet foetotoxique ou néonatal (328).

Selon certains travaux de synthèse et ouvrages, **il est possible de conseiller l'extrait sec de petit houx à la femme enceinte** (286,324,329). Le CRAT autorise également le recours à des spécialités veinotoniques contenant un extrait de petit houx au cours de la grossesse.

- Veinotoniques par voie locale

Quelques veinotoniques par voie cutanée peuvent être utilisés en traitement d'appoint chez la femme enceinte. Ils contiennent généralement des extraits de plantes et se présentent sous la forme de gel ou de crème. Leur effet est essentiellement rafraichissant, et le massage circulaire de bas en haut peut contribuer à soulager les symptômes de l'insuffisance veineuse. Devant la multiplicité des produits, on note que la crème Cyclo 3<sup>®</sup> (petit houx, mélilot), médicament à base de plante, est déconseillé pendant la grossesse faute de données suffisantes. A l'inverse, certains topiques veinotoniques ayant le statut de cosmétique sont autorisés pendant la grossesse par le fabricant, sans utilisation continue ou prolongée. Parmi eux, on trouve le Gel au cuivre<sup>®</sup> WELEDA (zeste de citron, iris) ou RAP Phytogel (petit houx, marron d'inde).

### *1.5.5 Aromathérapie*

Les huiles essentielles ayant des propriétés phlébotoniques comme le Cyprès toujours vert et le Génévrier de Virginie sont déconseillées chez les femmes enceintes en raison de leurs propriétés oestrogéniques, par voie orale et cutanée.

## 2. Hémorroïdes

### 2.1 Définition

Les troubles hémorroïdaires peuvent se manifester par des douleurs, des rectorragies, un prurit, un prolapsus ou des thromboses. Ils font généralement suite à une dilatation et un gonflement anormaux des veines de la muqueuse anale ou rectale. La crise hémorroïdaire peut concerner les hémorroïdes externes ou internes, selon leur localisation par rapport à la ligne pectinée (à l'orifice ou à l'intérieur de l'anus).

Les troubles hémorroïdaires concernent entre 10 et 35% des femmes enceintes (289,330). Ils peuvent être aggravés juste après l'accouchement, mais la gêne régresse généralement spontanément quelques semaines après (331).

## 2.2 Etiologies

L'augmentation de la sécrétion de progestérone dilate les veines et peut induire un relâchement du ligament suspenseur des hémorroïdes rattachés au canal anal. La constipation et les difficultés d'exonération peuvent entraîner une obstruction des vaisseaux hémorroïdaires internes. L'augmentation de la masse sanguine et la compression des vaisseaux par l'utérus sont responsables d'une augmentation de pression exercée sur les hémorroïdes. Tous ces éléments favorisent la survenue de troubles hémorroïdaires au cours de la grossesse (158,289).

## 2.3 Impact sur la grossesse

Les hémorroïdes n'ont pas d'effets sur la grossesse, mais perturbent la qualité de vie de la femme enceinte (264).

## 2.4 Limites du conseil

L'absence d'amélioration au bout de 2 jours de traitement symptomatique, un saignement rectal persistant, la sensation d'une boule qui sort de l'anus (prolapsus), des douleurs permanentes et intenses (thrombose hémorroïdaire), un écoulement purulent, ou une sensation de déchirure (suspicion de fissure anale) nécessitent une consultation médicale.

## 2.5 Prise en charge

### *2.5.1 Mesures non médicamenteuses*

On peut conseiller à la femme enceinte de lutter contre la constipation, en augmentant progressivement l'apport quotidien en fibres et en eau. L'éviction du café et des épices n'a pas démontré son efficacité mais peut être conseillée si la femme enceinte remarque que leur consommation aggrave la crise hémorroïdaire (52,289).

On peut aussi recommander de limiter la station assise prolongée, notamment sur les toilettes, d'éviter de forcer au moment de l'exonération, et de procéder à un nettoyage doux de la région anale après chaque selle, au moyen de papier toilette non irritant ou de lingettes spécifiques (Micro H<sup>®</sup>, Préparation H<sup>®</sup>) ou intimes.

Porter des sous-vêtements en coton, des vêtements peu serrés, et s'asseoir sur des coussins d'assise en forme de bouée, peut permettre de mieux supporter les crises hémorroïdaires. On peut aussi conseiller l'application d'une poche de froid pour soulager la douleur.

### *2.5.2 Traitement médicamenteux*

Certaines spécialités par voie locale indiquées dans le traitement symptomatique des manifestations douloureuses et prurigineuses anales de la crise hémorroïdaire peuvent être conseillées à la femme enceinte d'après le CRAT, même si le RCP mentionne que leur utilisation est à éviter par prudence. Il existe effectivement peu de données de sécurité d'emploi pendant la grossesse, mais l'absorption cutanée des substances est faible (264). Selon la HAS, l'application locale d'une crème à base d'anesthésiques locaux peut soulager les hémorroïdes au cours de la grossesse (52).

En pratique, on peut conseiller d'appliquer par voie locale, de la vaseline, un lubrifiant aqueux (331), ou un traitement médicamenteux topique avec ou sans anesthésique local (332). On privilégiera les crèmes pour les hémorroïdes externes, et les suppositoires pour les hémorroïdes internes.

La spécialité Titanoréine<sup>®</sup> (carraghénates, titane, zinc) disponible en crème et suppositoire, peut être conseillée à raison d'une application matin et soir sans dépasser 4 applications par jour pour la crème, ou 1 à 2 suppositoires par jour. On peut aussi choisir la crème Titanoréine à la lidocaine<sup>®</sup> 2%, à la même posologie, sans dépasser 7 jours de traitement. Ces spécialités possèdent un pictogramme « Ce médicament + Grossesse = Danger », nécessitant de rassurer la femme enceinte.

Les formes topiques contenant des corticoïdes requièrent une prescription médicale.

En cas de douleurs, un antalgique par voie orale, le paracétamol, est recommandé, à la posologie usuelle. Certains veinotoniques à base de diosmine ou d'héspéridine peuvent aussi éventuellement être conseillés. Par exemple, la spécialité Daflon<sup>®</sup> peut être conseillée à la posologie de 1000 mg 3 fois par jour les 4 premiers jours, puis 1000 mg 2 fois par jour pendant 3 jours (206,330).

### 2.5.3 Homéopathie

On peut conseiller, parmi les principales souches homéopathiques utilisées (158,167) :

*Aesculus hippocastanum* 5CH : en cas de sensation de plénitude rectale et d'aiguilles dans le rectum, et si les hémorroïdes saignent peu

*Arnica montana* 9CH : en cas de sensations de meurtrissures au niveau des veines hémorroïdaires

*Collinsonia canadensis* 5CH : en cas d'hémorroïdes saillantes et prurigineuses, qui piquent comme des aiguilles, ou ayant tendance à saigner, associées à une constipation avec des selles volumineuses et difficultés à expulser

*Muriaticum acidum* 9CH : en cas de prolapsus hémorroïdaire aigu avec hémorroïdes gonflées, bleutées, saillantes et hyperalgiques

*Nux vomica* 9CH : en cas d'hémorroïdes douloureuses internes, de constipation dans un contexte d'abus alimentaire, et d'amélioration des douleurs par le froid

*Sépia officinalis* 9CH : en cas d'hémorroïdes prolabées, améliorées par la marche, associées à d'autres troubles de la grossesse (constipation, insuffisance veineuse des membres inférieurs)

#### Spécialités et complexes homéopathiques :

Aesculus composé : *Aesculus hippocastanum* TM, *Hamamélis virginiana* TM, *Hydrastis canadensis* TM, *Virburnum prunifolium* TM. On peut conseiller 5 granules 3 à 4 fois par jour.

Avenoc<sup>®</sup> suppositoire : *Paeonia officinalis* 1DH, *Ratanhia* 3CH, *Aesculus hippocastanum* 3CH, *Hamamélis virginiana* 1DH. On peut conseiller cette spécialité homéopathique à la femme enceinte à raison d'un suppositoire matin et soir.

La spécialité Avenoc<sup>®</sup> en pommade contient *Ficaria verna* TM, *Paeonia officinalis* TM, *Adrenalinum* 3DH, et *Amyleini hydrochloridum* 1DH. Cette spécialité porte la mention « ce médicament ne peut pas être utilisé chez la femme enceinte » en raison de l'absence de dilution de différentes substances. Néanmoins, plusieurs auteurs estiment que le recours à ce médicament est possible pendant la grossesse, à raison d'une application 2 fois par jour (315).

La crème C178 du laboratoire WELEDA peut aussi être conseillée. Elle contient *Aesculus hippocastanum D1*, *Antimonium metallicum D1* et *Hamamelis folium TM* (206).

#### 2.5.4 Phytothérapie et Aromathérapie

La vigne rouge ou le petit houx sont traditionnellement utilisés pour le soulagement symptomatique des démangeaisons et des brûlures associés aux hémorroïdes. La vigne rouge peut être conseillée en infusion à raison de 5 à 10 g dans 250 mL d'eau, 2 fois par jour, ou sous forme de poudre de plante à raison de 350 mg 3 à 5 fois par jour. Le petit houx peut être conseillé à la même posologie que dans l'insuffisance veineuse (323,327).

Il n'y a pas d'huiles essentielles pouvant être conseillées sans risque.



### 3. Fiches conseil

## INSUFFISANCE VEINEUSE DES MEMBRES INFÉRIEURS chez la femme enceinte

### Caractéristiques

Concerne 10 à 50% des femmes enceintes, en fonction du nombre de grossesses antérieures  
Due à l'imprégnation progestative entraînant une dilatation des veines, à l'augmentation du volume sanguin, et à la compression des vaisseaux par l'utérus  
Sensation de jambes lourdes, oedèmes, douleurs, dilatation des veines (varices)

### Consultation médicale

Douleur unilatérale associée à un gonflement, une rougeur ou une chaleur de la jambe, ou encore un durcissement du mollet  
Fièvre  
Antécédents de maladie thrombo-embolique

### Mesures hygiéno-diététiques

Eviter le port de vêtements trop serrés, de chaussures plates ou à talons hauts  
Surrélever les pieds du lit et les jambes lorsque l'on est assis  
Limiter la station debout immobile et prolongée, le piétinement  
Prendre des douches fraîches ou tièdes, appliquer un jet d'eau fraîche sur les jambes de bas en haut  
Conseiller une compression veineuse de classe II adaptée

### Médicaments conventionnels

Veinotoniques oraux : diosmine, hespéridine, rutoside, cure de 20 jours  
Diosmine : 600mg/j  
Diosmine, hespéridine (Daflon®) : 1000mg /j en deux prises  
Veinotoniques locaux type Rap phytogel®

### Homéopathie

Souches principales :  
Hamamélis 5CH : en cas de sensation d'éclatement des veines et de jambes gonflées en fin de journée  
Vipera redi 5CH : en cas de douleurs aggravées par la position assise  
Arnica montana 9CH : en cas de veines douloureuses et de fragilité capillaire  
→ 5 granules 2 à 3 fois par jour  
Hamamelis compose : 5 granules 3 fois par jour, et plus si nécessaire

### Phytothérapie

Vigne rouge, extrait sec aqueux (Antistax®) : 360mg soit 1 cpr par jour  
Petit houx, extrait sec ou poudre de plante (150 mg 2 fois par jour ou 350mg 3 fois par jour)

### A éviter

Veinotoniques à base d'heptaminol et de troxérutine  
Ginkgo biloba

Fiche réalisée par Laure Daoulatian dans le cadre de sa thèse du diplôme d'état de Docteur en pharmacie. Juin 2020

## HEMORROÏDES chez la femme enceinte

### Caractéristiques

Concernent 10 à 35% des femmes enceintes  
Dues à l'imprégnation progestative entraînant une dilatation des veines hémorroïdaires, à l'augmentation du volume sanguin, à la compression des vaisseaux par l'utérus et à la constipation gravidique  
Douleurs, prurit, légers saignements

### Consultation médicale

Absence d'amélioration après 2 jours de traitement symptomatique  
Sensation de boule sortant de l'anus  
Douleurs permanentes et intenses  
Écoulement purulent  
Sensation de déchirure

### Mesures hygiéno-diététiques

Lutter contre la constipation en augmentant les apports hydriques et les fibres.  
Réduire la consommation de café et d'épices s'ils aggravent les symptômes  
Limiter la station assise prolongée, éviter de forcer au moment de l'exonération  
Nettoyer la région anale après chaque selle à l'aide d'un papier toilette non irritant ou de lingettes spécifiques  
S'asseoir sur des coussins en forme de bouée, appliquer une poche de froid en cas de douleur, et porter des sous-vêtements en coton et des vêtements peu serrés

### Médicaments conventionnels

Application locale de vaseline ou d'anti-hémorroïdaires topiques:  
Par exemple Titanoreïne® avec ou sans lidocaïne : une application jusqu'à 4 fois/j ou 1 à 2 suppositoires par jour.  
Si douleurs, paracétamol : 1g toutes les 4 à 6h  
Veinotoniques par voie orale : Daflon®, 1000mg 3 fois/j les 4 premiers jours, puis 1000 mg 2 fois/j pendant 3 jours

### Homéopathie

Souches principales :  
Aesculus hippocastanum et Collinsonia canadensis en 5CH, Arnica montana, Muriaticum acidum, Nux vomica et Sepia officinalis en 9CH  
→ 5 granules 2 à 3 fois par jour  
Aesculus composé : 5 granules 3 à 4 fois par jour  
Avenoc® suppositoire : 1 suppositoire matin et soir ou Avenoc® crème : une application 2 fois par jour

### Phytothérapie

Vigne rouge, feuilles en infusion (5 à 10g dans 250mL d'eau 2 fois/j) ou poudre de plante (350mg 3 à 5 fois/j)  
Petit houx, extrait sec ou poudre de plante (150 mg 2 fois par jour ou 350mg 3 fois/j)

### A éviter

Veinotoniques à base d'heptaminol et de troxérutine  
Huiles essentielles

## VII. TROUBLES CUTANES

### 1. Acné

#### 1.1 Définition, étiologie et impact sur la grossesse

L'acné est caractérisée par une hyperséborrhée, une hyperkératose et des lésions plus ou moins inflammatoires. Elle est multifactorielle. Les facteurs de risques principaux sont le stress, l'hérédité, les modifications hormonales et l'adolescence. L'acné concerne environ 20% des femmes entre 25 et 45 ans (333).

Au cours de la grossesse, l'activité des glandes sébacées est augmentée, certaines femmes enceintes peuvent donc avoir de l'acné pour la première fois ou voir leur acné s'aggraver (264). Pour d'autres femmes enceintes, l'hyperestrogénie peut être bénéfique.

L'acné a surtout des conséquences esthétiques mais n'a pas d'impact sur la grossesse. C'est pourquoi il est préférable de différer le traitement de l'acné en cas de sévérité légère (présence de lésions rétentionnelles, comme des comédons) ou si la femme enceinte n'est pas gênée par les lésions (264).

On peut orienter vers une consultation spécialisée (dermatologue), en cas d'acné étendue ou modérée à sévère (présence de macules ou pustules), ou si les lésions sont mal vécues par la femme enceinte.

#### 1.2 Prise en charge

On peut néanmoins conseiller des mesures non médicamenteuses comme des soins d'hygiène, qui consistent à nettoyer le visage avec un gel moussant ou une crème lavante sans savon, d'hydrater la peau avec une crème matifiante ou séborégulatrice, et de protéger la peau du soleil en cas d'exposition. On peut aussi recommander d'éviter la manipulation des lésions d'acné et l'utilisation de maquillage comédogène.

Parmi les traitements médicamenteux conventionnels, le peroxyde de benzoyle, un antibactérien kératolytique, peut être utilisé par voie locale pendant la grossesse selon le CRAT, bien que le RCP des différentes spécialités (Cutacnyl<sup>®</sup>, Curaspot<sup>®</sup>) mentionne que son utilisation à éviter par précaution. En effet, il y a peu de données d'exposition animales ou

humaines, mais le peroxyde de benzoyle est faiblement absorbé (environ 5% passe dans la circulation sanguine), et aucun cas inquiétant n'a été signalé (334).

Le zinc (Effizinc<sup>®</sup>, Rubozinc<sup>®</sup>) possède une efficacité modérée sur la composante inflammatoire de l'acné et les données cliniques ne montrent pas d'effets tératogènes aux posologies de l'acné. Si le traitement de l'acné inflammatoire ne peut être reporté après la grossesse, un traitement par gluconate de zinc peut être envisagé après le 1<sup>er</sup> trimestre, en tenant compte des autres apports en zinc, si la femme enceinte utilise des compléments alimentaires multivitaminés.

Concernant les traitements de l'acné nécessitant une prescription médicale, l'érythromycine par voie locale (Erythrogel<sup>®</sup>, Eryfluid<sup>®</sup>) peut être utilisée quel que le terme de la grossesse (334). Les rétinoïdes locaux et oraux, ainsi que les tétracyclines à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre sont contre-indiqués chez la femme enceinte (193).

En homéopathie, il est possible de conseiller *Eugenia jambosa* 5CH, en cas d'acné avec comédons ouverts (points blancs) ou *Kalium bromatum* 5CH en cas d'acné s'étendant sur le dos ou la poitrine, à raison de 5 granules matin et soir (167,211).

En phytothérapie, par voie orale, la racine de bardane (*Arctium lappa*, Astéracées) est déconseillée pendant la grossesse, en raison de propriétés théoriques ocytociques, c'est-à-dire qu'elle pourrait provoquer ou stimuler des contractions utérines, bien qu'aucun cas n'ait été recensé (286). Les fleurs de pensée sauvage (*Viola tricolor*, Violacées) ont été peu étudiées et seront également évitées chez la femme enceinte par précaution.

En aromathérapie, l'huile essentielle d'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*, Myrtacées) est obtenue à partir de la distillation des feuilles. Elle contient majoritairement un alcool terpénique qui lui confère des propriétés antibactériennes à large spectre. L'huile essentielle d'arbre à thé par voie cutanée en dilution à 5% a fait l'objet d'essais cliniques dans le traitement de l'acné, et diminuerait le nombre de lésions cutanées et leur gravité (*Enshaieh et al*) (335,336). Elle peut être conseillée à la femme enceinte, à partir du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse, en dilution à 5% dans une huile végétale de jojoba ou de noisette (environ 20 gouttes dans 30 mL), et appliquée sur les lésions d'acné ponctuellement.

## 2. Masque de grossesse

### 2.1 Définition, étiologies, et impact sur la grossesse

Le chloasma ou mélasma, aussi nommé « masque de grossesse » se présente sous la forme de taches pigmentaires de couleur brune, plus ou moins foncées. Les taches se situent essentiellement sur le visage, au niveau du front, du nez, des joues et de la lèvre supérieure. L'hyperpigmentation peut aussi concerner les aréoles des seins et la ligne médiane du ventre. Les taches sont généralement irrégulières.

Le masque de grossesse apparaît au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre. Cette hyperpigmentation concerne entre 45 et 75% des femmes enceintes. Elle est liée à l'hyperestrogénie qui stimule la production de mélanine en excès dans certaines zones du visage. L'exposition au soleil est également un facteur favorisant (264,337,338).

Le chloasma gravidique n'a que des conséquences esthétiques. Il régresse généralement 6 mois après l'accouchement. Après un premier épisode d'hyperpigmentation au cours de la grossesse, le risque de récurrence est augmenté.

### 2.2 Prise en charge

La prise en charge repose sur des mesures non médicamenteuses préventives. On peut recommander à la femme enceinte de protéger son visage et son cou au quotidien, et toutes les zones découvertes en cas d'exposition solaire, en portant un chapeau et en appliquant une crème solaire d'indice élevée toutes les 2h, même sous un parasol (338).

On peut aussi conseiller, en prévention, la prise de la souche homéopathique *Sepia officinalis* en 9CH, en association à la photoprotection, à raison de 5 granules le matin jusqu'à la fin de la grossesse (206,252).

On ne traite pas le chloasma pendant la grossesse. Les spécialités à base d'hydroquinone ou d'acide glycolique ne sont pas recommandées chez la femme enceinte (264). Si les taches persistent après la grossesse, on peut proposer une consultation dermatologique pour traiter les taches au laser ou au peeling chimique, ou encore par des agents dépigmentants.

## 3. Vergetures

### 3.1 Définition, étiologies et impact sur la grossesse

Les vergetures sont des lésions cutanées linéaires ou concentriques dues à une atteinte de l'élasticité et de l'épaisseur du derme. Elles se présentent sous la forme de stries colorées qui ressemblent à des zébrures. Dans le derme, les fibres de collagène et d'élastine sont notamment altérées (339,340). Les vergetures sont d'abord rouges ou violacées au stade inflammatoire, puis deviennent blanches et irréversibles au stade cicatriciel (235). Elles peuvent être présentes sur le ventre, les cuisses, les hanches, les fesses et les seins.

Les vergetures affectent entre 60 et 90% des femmes enceintes et apparaissent généralement entre le 6<sup>ème</sup> et le 8<sup>ème</sup> mois de grossesse (264). Les vergetures gravidiques sont dues aux modifications hormonales, notamment l'hypercortisolémie qui inhibe la synthèse de collagène et d'élastine au niveau du derme. Elles sont aussi dues aux tensions mécaniques liées à la distension cutanée abdominale et à une prise de poids rapide, entraînant une perte et une rupture de l'élasticité de la peau. L'obésité, des prédispositions héréditaires aux vergetures ou un traitement par corticoïdes sont également des facteurs de risques.

### 3.2 Prise en charge

La prise en charge repose essentiellement sur des mesures préventives, notamment une prise de poids modérée au cours de la grossesse, l'utilisation d'un produit lavant non détergent et d'une hydratation adaptée de la peau. Pour cela, on peut conseiller l'application d'huiles, crèmes ou gels hydratants réputés anti-vergetures, sur les zones du corps concernées, en massage, deux fois par jour.

Les actifs sont essentiellement hydratants et nourrissants, certains revendiquent des propriétés stimulantes du renouvellement cellulaire et cicatrisantes, notamment l'hydrocotyle (*Centella asiatica*, Apiacées). Plusieurs spécialités peuvent être conseillées à la femme enceinte, comme celles à base d'huile d'amande douce, d'huile de carthame, de beurre de karité, d'huile de germe de blé... (Huile de massage vergetures WELEDA<sup>®</sup>, BEPANTHEN vergetures<sup>®</sup>, ELANCYL crème prévention vergetures<sup>®</sup>...). L'huile végétale de rose musquée peut aussi être conseillée (340).

En cas de vergetures déjà installées, aucun traitement curatif ne peut les faire disparaître, mais on peut conseiller de travailler les vergetures plusieurs fois par jour afin de les atténuer. Certaines huiles essentielles par voie cutanée (Géranium rosat, Bois de rose...) peuvent éventuellement être conseillées après l'accouchement (340).

L'efficacité clinique des spécialités cosmétiques hydratantes anti-vergetures est peu évaluée et semble limitée selon une méta-analyse de la revue Cochrane (341). Néanmoins, leur application est généralement associée à un massage cutané, qui peut être bénéfique dans la prévention des vergetures.

En homéopathie, si la femme enceinte le souhaite ou en cas d'antécédents lors de précédentes grossesses, on peut conseiller *Calcarea fluorica* en 7CH, à raison de 5 granules par jour en prévention de l'apparition des vergetures.

#### 4. Autres troubles cutanés

D'autres troubles cutanés, comme un prurit généralisé associé ou non à des éruptions sur la peau, nécessitent une consultation médicale. En effet, bien que le prurit isolé puisse être traité avec des antihistaminiques, il est nécessaire d'éliminer une cholestase intra-hépatique, une maladie auto-immune (*Pemphigoïde gestationnis*) ou un psoriasis spécifique à la grossesse (8).

## 5. Fiche conseil

### TROUBLES CUTANES de la femme enceinte

#### Caractéristiques

Acné : peut apparaître ou s'aggraver pendant la grossesse  
Masque de grossesse (melasma) : concerne 45 à 75% des femmes enceintes  
Vergetures : concerne 60 à 90% des femmes enceintes  
Dus à l'hyperprogestéronémie stimulant les glandes sébacées (acné), à l'hyperestrogénie stimulant la synthèse de mélanine (melasma), et à l'hypercortisolémie et à la distension abdominale (vergetures)

#### Consultation médicale

Prurit inexplicé ou généralisé, associé ou non à des éruptions cutanées  
Altération de l'état général, fièvre  
Acné étendue et mal vécue par la femme enceinte

#### Mesures non médicamenteuses

Pour l'acné et le masque de grossesse :  
Photoprotection : port d'un chapeau, application d'une crème solaire d'indice élevé sur le visage et les autres parties exposées toutes les 2h  
Pour l'acné : ne pas triturer les boutons, nettoyer son visage avec des produits sans savon (syndet), des gels moussants ou des eaux micellaires, utiliser si besoin des soins dermocosmétiques hydratants et traitants  
Pour les vergetures : prise de poids modérée, produit d'hygiène lavant non détergent et hydratation biquotidienne de la peau

#### Médicaments et produits cosmétiques conventionnels

Acné légère : soins dermocosmétiques séborégulateurs ou kératorégulateurs  
Si insuffisants et de préférence après une consultation dermatologique : Peroxyde de benzoyle local 5% (Curaspot<sup>®</sup>), et/ou gluconate de zinc par voie orale (Effizinc<sup>®</sup>) à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre  
Vergetures : actifs hydratants et cicatrisants (huile d'amande douce, de carthame, de germe de blé, ou de rose musquée, hydrocotyle). Application en massage en prévention et en travaillant la peau en cas de vergetures récentes

#### Homéopathie et Phytothérapie

Acné : Eugenia jambosa 5CH, Kalium bromatum 5CH, 5 granules 2 fois/j  
HE d'arbre à thé par voie locale, à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre, diluée à 5% dans une HV  
Masque de grossesse : en prévention, Sepia officinalis 9CH, 5 granules/j  
Vergetures : en prévention, Calcearia flurica 7CH, 5 granules/j

#### A éviter

Tous les dérivés de la vitamine A  
Hydroquinone et autres agents dépigmentants

Fiche réalisée par Laure Daoulatian dans le cadre de sa thèse du diplôme d'état de Docteur en pharmacie. Juin 2020



## CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mme Laure DAOULATIAN

L'organisme de la femme enceinte pendant la grossesse subit de nombreuses modifications physiologiques nécessaires au développement embryofœtal. Ces modifications sont hormonales, organiques et métaboliques. De ce fait, la grossesse requiert un suivi clinique et biologique particulier. Des troubles bénins spécifiques relevant du conseil officinal peuvent aussi survenir chez la femme enceinte, et le choix d'un traitement n'est pas toujours évident.

On a pu voir que le placenta, organe transitoire indispensable à la grossesse, assure les échanges foetomaternels et les transferts de micronutriments à l'origine de besoins spécifiques chez la femme enceinte. Si certains sont couverts par une alimentation équilibrée, d'autres nécessitent une supplémentation ciblée ou systématique, impliquant le pharmacien d'officine. L'objectif de supplémenter toutes les femmes enceintes en acide folique n'est pas encore atteint en France, alors que de nombreux compléments alimentaires multivitaminés destinés à la grossesse sont commercialisés mais pas toujours nécessaires.

Lors du suivi de grossesse, le pharmacien intervient dans la prévention des risques liés au tabac et à l'alcool, ainsi que dans la prévention du risque infectieux. Ses connaissances en infectiologie et hématologie peuvent aussi l'amener à expliquer à la femme enceinte l'intérêt des nombreux examens biologiques demandés en début de grossesse.

La prise en charge officinale des troubles bénins de la femme enceinte requiert de prendre en compte les risques embryofœtaux associés aux médicaments et aux plantes en fonction de la période de grossesse. Les données de sécurité clinique chez la femme enceinte sont cependant limitées, amenant à un principe de précaution réglementaire et pratique, ainsi qu'à un recours à l'homéopathie, considérée comme sans risque. Les pictogrammes apposés sur le conditionnement extérieur des médicaments tératogènes ou foetotoxiques devaient permettre de mieux informer les femmes enceintes, mais leur généralisation à 60% des médicaments existants peut entraîner des confusions. Les aides à la pratique clinique comme le Centre de référence sur les agents tératogènes sont précieuses pour le pharmacien, mais ne sont pas exhaustives et n'étudient pas les plantes médicinales.

Au cours de cette thèse la prise en charge de certains troubles bénins de la femme enceinte par le pharmacien d'officine a été synthétisée au moyen de fiches conseils, afin de proposer à l'équipe officinale une vue d'ensemble des possibilités thérapeutiques (médicaments conventionnels, phytothérapie, homéopathie), les situations nécessitant une consultation médicale, ainsi que les mesures non médicamenteuses à proposer en première intention. Une fiche conseil récapitulant l'intérêt des différentes supplémentations micronutritionnelles a également été réalisée.

A l'heure où le recours à l'automédication et à la phytothérapie devient plus fréquent pendant la grossesse, le pharmacien d'officine doit demeurer un interlocuteur privilégié de la femme enceinte. Sa proximité et ses connaissances lui permettent en effet de l'informer, de l'orienter et de la conseiller efficacement sans lui faire prendre de risque inutile. A l'avenir, on peut souhaiter que des études épidémiologiques plus poussées permettent d'évaluer précisément la sécurité d'emploi de certains médicaments, plantes médicinales, ou encore des huiles essentielles pendant la grossesse, afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique de la femme enceinte en pharmacie d'officine.

## CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR: Mme DAOULATIAN LAURE

L'organisme de la femme enceinte pendant la grossesse subit de nombreuses modifications physiologiques nécessaires au développement embryofœtal. Ces modifications sont hormonales, organiques et métaboliques. De ce fait, la grossesse requiert un suivi clinique et biologique particulier. Des troubles bénins spécifiques relevant du conseil officinal peuvent aussi survenir chez la femme enceinte, et le choix d'un traitement n'est pas toujours évident.

On a pu voir que le placenta, organe transitoire indispensable à la grossesse, assure les échanges foeto-maternels et les transferts de micronutriments à l'origine de besoins spécifiques chez la femme enceinte. Si certains sont couverts par une alimentation équilibrée, d'autres nécessitent une supplémentation ciblée ou systématique, impliquant le pharmacien d'officine. L'objectif de supplémer toutes les femmes enceintes en acide folique n'est pas encore atteint en France, alors que de nombreux compléments alimentaires multivitaminés destinés à la grossesse sont commercialisés mais pas toujours nécessaires.

Lors du suivi de grossesse, le pharmacien intervient dans la prévention des risques liés au tabac et à l'alcool, ainsi que dans la prévention du risque infectieux. Ses connaissances en infectiologie et hématologie peuvent aussi l'amener à expliquer à la femme enceinte l'intérêt des nombreux examens biologiques demandés en début de grossesse.

La prise en charge officinale des troubles bénins de la femme enceinte requiert de prendre en compte les risques embryofœtaux associés aux médicaments et aux plantes en fonction de la période de grossesse. Les données de sécurité clinique chez la femme enceinte sont cependant limitées, amenant à un principe de précaution réglementaire et pratique, ainsi qu'à un recours à l'homéopathie, considérée comme sans risque. Les pictogrammes apposés sur le conditionnement extérieur des médicaments tératogènes ou foetotoxiques devaient permettre de mieux informer les femmes enceintes, mais leur généralisation à 60% des médicaments existants peut entraîner des confusions. Les aides à la pratique clinique comme le Centre de référence sur les agents tératogènes sont précieuses pour le pharmacien, mais ne sont pas exhaustives et n'étudient pas les plantes médicinales.

Au cours de cette thèse la prise en charge de certains troubles bénins de la femme enceinte par le pharmacien d'officine a été synthétisée au moyen de fiches conseils, afin de proposer à l'équipe officinale une vue d'ensemble des possibilités thérapeutiques (médicaments conventionnels, phytothérapie, homéopathie), les situations nécessitant une consultation médicale, ainsi que les mesures non médicamenteuses à proposer en première intention. Une fiche conseil récapitulant l'intérêt des différentes suppléments micronutritionnelles a également été réalisée.

A l'heure où le recours à l'automédication et à la phytothérapie devient plus fréquent pendant la grossesse, le pharmacien d'officine doit demeurer un interlocuteur privilégié de la femme enceinte. Sa proximité et ses connaissances lui permettent en effet de l'informer, de l'orienter et de la conseiller efficacement sans lui faire prendre de risque inutile. A l'avenir, on peut souhaiter que des études épidémiologiques plus poussées permettent d'évaluer précisément la sécurité d'emploi de certains médicaments, plantes médicinales, ou encore des huiles essentielles pendant la grossesse, afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique de la femme enceinte en pharmacie d'officine.

Le Président de la thèse,  
C Ferraro-Peyret



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 01 juillet 2020  
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeure C. VINCIGUERRA

## BIBLIOGRAPHIE

1. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Le cycle menstruel [En ligne]. 2015 [cité en févr 2019]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>
2. Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019. 341 p.
3. Dolisi G. Gestation. [En ligne]. 2017 [cité en févr 2019]. Disponible sur: [https://www.biotope.net/Transmission\\_vie/8\\_gestation.htm](https://www.biotope.net/Transmission_vie/8_gestation.htm)
4. Goerke K. Atlas de poche d'obstétrique. Paris: Editions Flammarion; 2004. 305 p.
5. Wilcox AJ, Dunson D, Baird DD. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *Br Med J*. nov 2000;321(7271):1259-62.
6. Université Virtuelle Francophone. Embryogénèse : Deuxième semaine de développement. [En ligne]. 2014 [cité en avr 2019]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/embryo\\_3/site/html/1.html](http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/embryo_3/site/html/1.html)
7. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Gil S, Tsatsaris V. Le placenta humain. *EMC - Obstétrique*. 2015;10(2):1-18 [Article 5-005-A-10].
8. Lansac J, Magnin G, Sentilhes L, et al. Obstétrique pour le praticien. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2013. 563 p.
9. Marpeau L. Traité d'obstétrique. Elsevier Masson; 2010. 657 p.
10. Université Virtuelle de Maïeutique Francophone (UVMAF). Le placenta : anatomie et physiologie [En ligne]. 2011 [cité en mai 2018]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/placenta/site/html/cours.pdf>
11. What-when-how.com. Normal Pregnancy (Maternal and Newborn Nursing). [En ligne]. [cité en avr 2019]. Disponible sur: <http://what-when-how.com/nursing/normal-pregnancy-maternal-and-newborn-nursing-part-2/>
12. Courbière B, Carcopino X. Gynécologie Obstétrique. Paris, France: Vernazobres-Grego; 2016. 626 p.
13. Kohler C, Kolopp-Sarda M-N. La tolérance immunologique fœto-placentaire. *Rev Francoph Lab*. mars 2008;(402):33-8.
14. Evain-Brion D, Berveiller P, Gil S. Le passage transplacentaire des médicaments. *Thérapie*. janv 2014;69(1):3-11.
15. Armessen C, Faure S. La physiologie de la grossesse. *Actual Pharm*. juin 2009;(486):10.
16. UVMAF. Modifications physiologiques de la grossesse. [En ligne]. 2011 [cité en mai 2018]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/modificationsphysiologiques/site/html/cours.pdf>
17. Tal R, Taylor HS, Burney RO, Moneys SB, Giudice LC. Endocrinology of Pregnancy. Dans : Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., éditeurs. *Endotext* [En ligne]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2015 [cité en janv 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278962/>
18. Morel Y, Roucher F, Ploton I, Goursaud C, Tardy V, Mallet D. Evolution of steroids during pregnancy: Maternal, placental and fetal synthesis. *Ann Endocrinol*. juin 2016;77(2):82-9.
19. Poupon C, Burtin-Curutchet ML, Cano Y, Guibourdenche J, Khalfon D, Merlin M, et al. Les techniques de dosage immunologique de l'hCG sérique. *Spectra Biol*. nov 2005;148:60-1.
20. Biomnis. hCG et sous unité  $\beta$  hCG libre. Dans : *Précis de biopathologie - Analyses médicales spécialisées* [En ligne]. 2012 [cité en juin 2019]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HCG.pdf>
21. Benachi A, Luton D, Picone O. Pathologies maternelles et grossesse. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2014. 467 p.
22. Million E. Supplémentation et grossesse. Montpellier : Sauramps médical; 2008. 396 p.

23. Saidi A, Delaporte V, Lechevallier E. Problèmes urologiques rencontrés au cours de la grossesse. [En ligne]. 2005 [cité en juin 2019]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/problemes-urologiques-rencontres-au-cours-de-la-grossesse>
24. Schlienger J-L. Besoins nutritionnels au cours de la grossesse. EMC - Endocrinologie-Nutrition. 2016;13(3):1-9 [Article 10-308-A-20].
25. Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES). Le guide nutrition pendant et après la grossesse - Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé [En ligne]. 2007 [cité en mai 2018]. Disponible sur : [https://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/Livret\\_accompagnement\\_grossesse.pdf](https://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/Livret_accompagnement_grossesse.pdf)
26. Stotland NE, Cheng YW, Hopkins LM, Caughey AB. Gestational Weight Gain and Adverse Neonatal Outcome Among Term Infants. *Obstet Gynecol.* sept 2006;108(3):635-643.
27. Ayoubi J-M, Hirt R, Badiou W, Hininger-Favier I, Favier M, Zraik-Ayoubi F, et al. Nutrition et femme enceinte. EMC - Obstétrique. 2012;7:1-13 [Article 5-042-A-10].
28. Institute of Medicine and National Research Council. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines [En ligne]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009 [cité en juin 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32813/>
29. Berthélémy S. Apports nutritionnels nécessaires chez la femme enceinte. *Actual Pharm.* déc 2011;50(511):12-8.
30. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Avis de l'ANSES relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les femmes enceintes ou allaitantes [En ligne]. 2019 [cité en juil 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2017SA0141.pdf>
31. Santé Canada. Lignes directrices sur la nutrition pendant la grossesse à l'intention des professionnels de la santé - Renseignements relatifs au Guide alimentaire canadien [En ligne]. 2009 [cité en janv 2020]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/publications/aliments-et-nutrition/lignes-directrices-nutrition-pendant-grossesse-intention-professionnels-sante-renseignements-relatifs-guide-alimentaire-canadien-2009.html>
32. Bianchi CM, Mariotti F, Verger EO, Huneau J-F. Pregnancy Requires Major Changes in the Quality of the Diet for Nutritional Adequacy: Simulations in the French and the United States Populations. *PLoS ONE* [En ligne]. 2016;11(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4784858/>
33. Bougherara L, Hanssens S, Subtil D, Vambergue A, Deruelle P. Diabète gestationnel. EMC - Obstétrique. 2017;12(4):1-10 [Article 5-042-C-20].
34. UVMAF. Nutrition de la femme enceinte [En ligne]. 2011 [cité en juin 2018]. Disponible sur: [http://www.uvmaf.org/UE-nutrition/nutrition\\_enceinte/site/html/](http://www.uvmaf.org/UE-nutrition/nutrition_enceinte/site/html/)
35. Santé Publique France. Nouvelles recommandations adultes. En un coup d'oeil [En ligne]. 2019 [cité en janv 2020]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/pro/sante/alimentation-19/nouvelles-recommandations-adultes/1111-test-sous-rubrique/rubrique-2-article.html>
36. ANSES. Table de composition nutritionnelle des aliments Ciqual 2017. [En ligne]. 2017 [cité en juil 2019]. Disponible sur: <https://ciqual.anses.fr/>
37. Lapillonne A. Acides gras oméga-3 et oméga-6 au cours de la grossesse et de la petite enfance. *Cah Nutr Diététique.* févr 2007;42:38-42.
38. Carlson SE, Colombo J, Gajewski BJ, Gustafson KM, Mundy D, Yeast J, et al. DHA supplementation and pregnancy outcomes. *Am J Clin Nutr.* avr 2013;97(4):808-15.
39. Saccone G, Saccone I, Berghella V. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and fish oil supplementation during pregnancy: which evidence? *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2016;29(15):2389-97.
40. Middleton P, Gomersall J, Gould J, Shepherd E, Olsen S, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(11):CD003402.
41. Winer N, Parnet P, Darmaun D. Quelle nutrition et quelles suppléments pour les femmes enceintes ? [En ligne]. 2013 [cité en juin 2018]. Disponible sur: [http://www.cngof.fr/formations-hors-dpc/aperçu?path=Journes%2Bnationales%25FMAJ%2Ben%2BGO%25F2013%25F2013\\_GO%25Fobstetrique%25FQuelle\\_nutrition\\_et\\_quelles\\_supplémentations\\_pour\\_les\\_femmes\\_enceintes\\_.pdf&i=1405](http://www.cngof.fr/formations-hors-dpc/aperçu?path=Journes%2Bnationales%25FMAJ%2Ben%2BGO%25F2013%25F2013_GO%25Fobstetrique%25FQuelle_nutrition_et_quelles_supplémentations_pour_les_femmes_enceintes_.pdf&i=1405)

42. Champ M, Hoebler C. Functional food for pregnant, lactating women and in perinatal nutrition: a role for dietary fibres? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. nov 2009;12(6):565-74.
43. Berkane N, Uzan S. Supplémentation de la femme enceinte. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. févr 2004;33(1):33-6.
44. Salgues M, Damase-Michel C, Montastruc J-L, Lacroix I. Connaissance des femmes en âge de procréer sur l'acide folique : des progrès à faire ! *Thérapie*. juin 2017;72(3):339-43.
45. Danet S, Olier L, Moisy M, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Risques de déficit en folates. Dans : *La santé des femmes en France*. Paris: Documentation française; 2010. p. 113-4.
46. Harvey T. La supplémentation préconceptionnelle en folates ou pourquoi l'échec du concept depuis 15 ans dans l'Hexagone ! *Lett Gynécologue*. nov 2011;(367):3.
47. Molloy AM, Mills JL, Kirke PN, Weir DG, Scott JM. Folate status and neural tube defects. *BioFactors Oxf Engl*. 1999;10(2-3):291-4.
48. Spina Bifida Ressource Center. 2013 [cité en avr 2019]. Disponible sur: <http://www.spinabifida.net/spina-bifida-pictures-images.html/>
49. Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES). Folates et désir de grossesse : informer et prescrire au bon moment. [En ligne]. 2012 [cité en juin 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1430.pdf>
50. INSERM. Enquête nationale périnatale, synthèse du rapport de 2016, naissances et établissements situations et évolutions depuis 2010 [En ligne]. 2017 [cité en juin 2018]. Disponible sur: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese-enp2017.pdf>
51. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD007950.
52. Haute Autorité de Santé (HAS). Comment mieux informer les femmes enceintes? Recommandations pour les professionnels de santé [En ligne]. 2005 [cité en avr 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/infos\\_femmes\\_enceintes\\_rap.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/infos_femmes_enceintes_rap.pdf)
53. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Supplémentation quotidienne en fer et en acide folique pendant la grossesse [En ligne]. 2005 [cité en juin 2018]. Disponible sur: [http://www.who.int/elena/titles/daily\\_iron\\_pregnancy/fr/](http://www.who.int/elena/titles/daily_iron_pregnancy/fr/)
54. Direction Générale de la Santé (DGS). Recommandations pour la prevention des anomalies de la fermeture du tube neural [En ligne]. 2000. [cité en juil 2018]. Disponible sur: [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Recommandations\\_pour\\_la\\_prevention\\_des\\_anomalies\\_de\\_la\\_fermeture\\_du\\_tube\\_neural.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Recommandations_pour_la_prevention_des_anomalies_de_la_fermeture_du_tube_neural.pdf)
55. Shere M, Bapat P, Nickel C, Kapur B, Koren G. The Effectiveness of Folate-Fortified Oral Contraceptives in Maintaining Optimal Folate Levels to Protect Against Neural Tube Defects: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. juin 2015;37(6):527-33.
56. Fugain P, Jacquot A. Hypovitaminose D pendant la grossesse : prévalence et facteurs de risque. Étude prospective observationnelle au CHRU de Montpellier. *Rev Sage-Femme*. juin 2015;14(3):85-93.
57. OMS. Supplémentation en vitamine D pendant la grossesse [En ligne]. 2019. [cité en févr 2020]. Disponible sur: [http://www.who.int/elena/titles/vitamind\\_supp\\_pregnancy/fr/](http://www.who.int/elena/titles/vitamind_supp_pregnancy/fr/)
58. Hashemipour S, Lalooha F, Zahir Mirdamadi S, Ziaee A, Dabaghi Ghaleh T. Effect of vitamin D administration in vitamin D-deficient pregnant women on maternal and neonatal serum calcium and vitamin D concentrations: a randomised clinical trial. *Br J Nutr*. nov 2013;110(9):1611-6.
59. Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(7):CD008873.
60. CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique - Supplémentations au cours de la grossesse [En ligne]. 1997 [cité en juin 2018]. Disponible sur: [http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/apercu?path=RPC%2BCOLLEGE%252F1997%252FRPC\\_suppl\\_97.pdf&i=21978](http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/apercu?path=RPC%2BCOLLEGE%252F1997%252FRPC_suppl_97.pdf&i=21978)
61. Brucker-Davis F. Carence iodée et grossesse. *Médecine Thérapeutique Endocrinol*. sept 2004;6(5):293-9.

62. Lepoutre-lussey C. Faut-il supplémenter en iode pendant la grossesse? *Réal En Nutr En Diabétologie*. sept 2011;(35):37-9.
63. Caron P. Prévention des désordres thyroïdiens au cours de la grossesse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. nov 2009;38(7):574-9.
64. Caron P, Glinoeur D, Lecomte P, Orgiazzi J, Wémeau J-L. Apport iodé en France : prévention de la carence iodée au cours de la grossesse et l'allaitement. *Ann Endocrinol*. févr 2008;67(4):281-6.
65. Caron P. Neurocognitive outcomes of children secondary to mild iodine deficiency in pregnant women. *Ann Endocrinol*. juil 2015;76(3):248-52.
66. ANSES. Risques endocriniens et métaboliques relatifs à l'apport au cours de la grossesse de vitamine D et d'iode par des compléments alimentaires impliqués dans des cas de Nutrivigilance : avis et rapport du comité d'expertise [En ligne]. 2016. [cité en mai 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2013SA0240Ra.pdf>
67. Martin A. Besoins nutritionnels et apports conseillés : valeurs de référence pour l'énergie, les macronutriments et les micronutriments. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*. 2018;15(1):1-24 [Article 10-308-A-15]
68. Raverot V, Bournaud C, Sassolas G, Orgiazzi J, Claustrat F, Gaucherand P, et al. Pregnant French Women Living in the Lyon Area Are Iodine Deficient and Have Elevated Serum Thyroglobulin Concentrations. *Thyroid*. mai 2012;22(5):522-8.
69. Beucher G, Grossetti E, Simonet T, Leporrier M, Dreyfus M. Anémie par carence martiale et grossesse. Prévention et traitement. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. mai 2011;40(3):185-200.
70. Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG, Casasbuenas A. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(10):CD003094
71. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD004736.
72. Favier M, Hininger-Favier I. Faut-il supplémenter en fer les femmes enceintes ? *Gynécologie Obstétrique Fertil*. mars 2004;32(3):245-50.
73. Ziaei S, Norrozi M, Faghihzadeh S, Jafarbegloo E. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin  $\geq 13.2$  g/dl. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. juin 2007;114(6):684-8.
74. OMS. Supplémentation quotidienne en fer chez la femme adulte et l'adolescente [En ligne]. 2019. [cité en avr 2019]. Disponible sur: [http://www.who.int/elena/titles/daily\\_iron\\_women/fr/](http://www.who.int/elena/titles/daily_iron_women/fr/)
75. Société française de pédiatrie, Comité de nutrition. Fer et grossesse. *Arch Pédiatrie*. déc 1995;2(12):1209-18.
76. Zhou SJ, Gibson RA, Crowther CA, Makrides M. Should we lower the dose of iron when treating anaemia in pregnancy? A randomized dose-response trial. *Eur J Clin Nutr*. févr 2009;63(2):183-90.
77. Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg K-E, Graudal N, Pedersen P, et al. Iron prophylaxis during pregnancy : how much iron is needed? A randomized dose- response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. mars 2005;84(3):238-47.
78. Peignot J. Supplémentation en fer des femmes non anémiées pendant la grossesse: étude des pratiques professionnelles rétrospective réalisée à l'Hôpital Couple Enfant de Grenoble. [Mémoire de Sage-femme]. Grenoble, France : Université Joseph Fourier; 2014.
79. Chevalier S. Dépistage et prise en charge de l'anémie par carence martiale chez la femme enceinte: étude des pratiques professionnelles auprès de 58 sages-femmes de la métropole grenobloise. [Mémoire de Sage-Femme] Grenoble, France : Université Grenoble Alpes; 2017
80. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy: Guideline. *Br J Haematol*. mars 2012;156(5):588-600.
81. Demers H, Lapierre M. L'anémie ferriprive : comment « fer » pour bien la traiter? *Médecin Quebec*. nov 2013;48(11):79-82.
82. De Vernejoul M-C. Métabolisme phosphocalcique lors de la grossesse et de la lactation. *Rev Rhum*. sept 2005;72(8):695-7.

83. Centre de Recherche et d'Informations Nutritionnelles (CERIN). L'alimentation de la femme enceinte : recommandations et conseils pratiques. [En ligne]. 2010. [cité en juil 2018]. Disponible sur : <https://www.cerin.org/wp-content/uploads/2010/09/brochure-femme-enceinte.pdf>
84. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(10):CD001059.
85. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2006;194(3):639-49.
86. OMS. Supplémentation en calcium pendant la grossesse pour la prévention et le traitement de la pré-éclampsie et de l'éclampsie [En ligne]. 2019. [cité en juin 2019]. Disponible sur: [http://www.who.int/elena/titles/calcium\\_pregnancy/fr/](http://www.who.int/elena/titles/calcium_pregnancy/fr/)
87. Lewis J. Hypomagnésémie. Dans : Édition professionnelle du Manuel MSD. [En ligne]. 2018. [cité en juin 2018]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/troubles-%C3%A9lectrolytiques/hypomagn%C3%A9s%C3%A9mie>
88. Badran AM, Crenn P. Les sels de magnésium oraux. *Nutr Clin Métabolisme.* mars 2009;23(1):9-15.
89. Chiarello DI, Marín R, Proverbio F, Coronado P, Toledo F, Salsoso R, et al. Mechanisms of the effect of magnesium salts in preeclampsia. *Placenta.* sept 2018;69:134-139
90. Makrides M, Crosby DD, Bain E, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Review.* 2014;(4):CD000937
91. Zhou K, West HM, Zhang J, Xu L, Li W. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD010655.
92. Favier M, Hininger-Favier I. Zinc et grossesse. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* avr 2005;33(4):253-8.
93. Castillo-Durán C, Weisstaub G. Zinc Supplementation and Growth of the Fetus and Low Birth Weight Infant. *J Nutr.* mai 2003;133(5):1494-97.
94. Ota E, Mori R, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Miyazaki C, et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD000230.
95. ANSES. Que sont les compléments alimentaires ? [En ligne]. 2019. [cité le 23 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-compl%C3%A9ments-alimentaires>
96. Courrier D, Villier C, Jourdan S, Hoffmann P. Automédication et grossesse : enquête auprès de 740 femmes enceintes dans le réseau périnatal Alpes-Isère. *Rev Sage-Femme.* sept 2015;14(4):131-41.
97. Pineau M. État des lieux de la consommation de compléments alimentaires chez la femme enceinte : une étude descriptive au sein d'un centre hospitalier de type III. [Mémoire de Sage-femme]. Clermont-Ferrand, France : Université de Clermont-Auvergne, 2017
98. Hurault-Delarue C, Lacroix I, Vidal S, Montastruc J-L, Damase-Michel C. Médicaments et grossesse : étude dans la base de données EFEMERIS 2004–2008. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* oct 2011;39(10):554-8.
99. Pouchieu C, Lévy R, Faure C, Andreeva VA, Galan P, Hercberg S, et al. Socioeconomic, Lifestyle and Dietary Factors Associated with Dietary Supplement Use during Pregnancy. *PLoS ONE.* août 2013;8(8)
100. Code de la santé publique - Article R2122 [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006190389&cidTexte=LEGITEXT000006072665>
101. HAS. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées [En ligne]. 2008 [cité en avr 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi\\_des\\_femmes\\_enceintes\\_-\\_recommandations\\_23-04-2008.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_des_femmes_enceintes_-_recommandations_23-04-2008.pdf)
102. Pons J-C, Perrouse-Menthonnex K. Soigner la femme enceinte. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2005. 205 p.
103. La revue Prescrire. Signes à la loupe - signes de début de grossesse. Examiner le col de l'utérus. *Prescrire.* févr 2016;36(388):123-5.

104. Ordre National des Pharmaciens. Autotests et tests rapides d'orientation diagnostic (TROD) - Synthèse. [En ligne]. 2016. [cité en juil 2018]. Disponible sur: <https://www.sjbm.fr/images/PDF/annexe-autotests.pdf>
105. Billaud S, Coulot D, Faure S. Les tests de grossesse : quelle valeur ajoutée pour la dispensation officinale ? Actual Pharm. déc 2015;54(551, Suppl):S13-20.
106. Martel L. Mise à jour sur les tests de grossesse. Cah Form Contin Actual Pharm. juin 2013;8.
107. Saah AJ, Hoover DR. « Sensitivity » and « specificity » reconsidered: the meaning of these terms in analytical and diagnostic settings. Ann Intern Med. janv 1997;126(1):91-4.
108. Miller KE. Accuracy of Early Results with Home Pregnancy Test Kits. Am Fam Physician. oct 2004;70(7):1370.
109. Cole LA, Sutton-Riley JM, Khanlian SA, Borkovskaya M, Rayburn BB, Rayburn WF. Sensitivity of over-the-counter pregnancy tests: comparison of utility and marketing messages. J Am Pharm Assoc. oct 2005;45(5):608-15.
110. Syndicat National des Gynécologues Obstétriciens de France (SYNGOF). Roulette obstétricale de suivi de grossesse [En ligne]. 2013. <https://syngof.fr/wp-content/uploads/2013/11/roulette-1.jpg>
111. Dépistage de la trisomie 21 : valeur de l'échographie et des marqueurs sériques, approche combinée. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. mars 2008;30(1):11-27.
112. Fauvel J-P. Hypertensions et grossesse : aspects épidémiologiques, définition. Presse Médicale. juill 2016;45(7-8):618-21.
113. Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA). Consensus d'experts : HTA et grossesse [En ligne]. 2015 [cité en mars 2019]. Disponible sur: <http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2017/03/Consensus-dexperts-HTA-et-Grossesse-de-la-SFHTA-D%C3%A9c.-2015.pdf>
114. Amar J. Hypertension de la grossesse. EMC - Cardiol. 2018;14(2):1-19 [Article 11-302-K-10].
115. INSERM. Pré-éclampsie [En ligne]. 2018 [cité en avr 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/pre-eclampsie>
116. Sananes N, Gaudineau A. Hypertension artérielle et grossesse. EMC - Obstétrique. 2016;11(1):1-14 [Article 5-036-A-10].
117. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Tsatsaris V. Physiopathologie de la pré-éclampsie. Presse Médicale. juil 2016;45(7-8):631-7.
118. Magee LA, Von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E et al. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. N Engl J Med. janv 2015; 372:407-417
119. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Antihypertenseurs et grossesse [En ligne]. 2018 [cité en avr 2019]. Disponible sur: [http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=895](http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=895)
120. Laplane C, Carbonne B. Allo-immunisation fœtomaternelle érythrocytaire. EMC - Gynécologie-Obstétrique. 2018;13(3):1-8 [Article 5-020-A-20].
121. La Maladie Hémolytique du Nouveau-Né [En ligne]. 2011 [cité en avr 2019]. Disponible sur: <https://www.toutsurlatransfusion.com/immuno-hematologie/medicale/incompatibilite-foeto-maternelle.php>
122. Emile C. Détermination prénatale du génotype RHD fœtal à partir du sang maternel. Option/Bio. mars 2018;29(575-576):26-8.
123. HAS. Rhophylac - Avis de la Commission de la Transparence [En ligne]. 2010 [cité le 11 juil 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_944568/fr/rhophylac](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_944568/fr/rhophylac)
124. Meddispar. Rhophylac [En ligne]. [cité en juill 2018]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/RHOPHYLAC-300-B-1/\(type\)/letter/\(value\)/R/\(cip\)/3400936397194](http://www.meddispar.fr/Medicaments/RHOPHYLAC-300-B-1/(type)/letter/(value)/R/(cip)/3400936397194)
125. Nizard J, Benoist G. Syphilis et grossesse. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 9 avr 2008;37(1):29-33.
126. Santé publique France. Syphilis [En ligne]. 2019 [cité en mars 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/syphilis/donnees/#tabs>



127. HAS. Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de recherche du *Treponema pallidum* (bactérie responsable de la syphilis). [En ligne]. 2014 [cité en juil 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2021758/fr/modification-de-la-nomenclature-des-actes-de-biologie-medicale-pour-les-actes-de-recherche-du-treponema-pallidum-bacterie-responsable-de-la-syphilis](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2021758/fr/modification-de-la-nomenclature-des-actes-de-biologie-medicale-pour-les-actes-de-recherche-du-treponema-pallidum-bacterie-responsable-de-la-syphilis)
128. Benhaddou-Mihoubi N, Grange P, Dupin N. Syphilis congénitale. *Rev Francoph Lab.* févr 2019;2019(509):60-6.
129. Kiss H, Widhalm A, Geusau A, Husslein P. Universal antenatal screening for syphilis: is it still justified economically?: A 10-year retrospective analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* janv 2004;112(1):24-8.
130. Emile C. Toxoplasmose et grossesse : évolutions. *Option/Bio.* janv 2018;29(573-574):19-21.
131. Berthélémy S. Toxoplasmose et grossesse. *Actual Pharm.* déc 2014;53(541):43-5.
132. Bessières M-H, Cassaing S, Fillaux J, Berrebi A. Toxoplasmose et grossesse. *Rev Francoph Lab.* mai 2008;402:39-50.
133. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie. Toxoplasmose [En ligne]. 2014 [cité en juin 2018]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/toxoplasmose/site/html/cours.pdf>
134. Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 1999;(3):CD001684.
135. Direction Générale de la Santé. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire - Facteurs de risque d'acquisition de la toxoplasmose chez les femmes enceintes en France [En ligne]. 1996. [cité en juin 2018]. Disponible sur: <http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Invs/Beh/1996/16/16.pdf>
136. ANAES. Synthèse actualisée des recommandations de prévention de la toxoplasmose chez la femme enceinte [En ligne]. 2005. [cité en juin 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC-Fi-RecoToxo.pdf>
137. Grangeot-Keros L, Vauloup-Fellous C. Rubéole et grossesse. *EMC - Gynécologie-Obstétrique.* 2013;8(1):1-7 [Article 5-018-A-50].
138. HAS. Grossesse : surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole [En ligne]. 2012 [cité en juil 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1165635/fr/grossesse-surveillance-serologique-et-prevention-de-la-toxoplasmose-et-de-la-rubeole](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1165635/fr/grossesse-surveillance-serologique-et-prevention-de-la-toxoplasmose-et-de-la-rubeole)
139. Grangeot-Keros L, Bouthry E, Vauloup-Fellous C. La rubéole : une question d'actualité? *Presse Médicale.* juin 2014;43(6):698-705.
140. Fouquet A, Jambon A-C, Canva V, Bocket-Mouton L, Gottrand F, Subtil D. Hépatite B et grossesse. Treize questions pratiques en période anténatale. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* juin 2016;45(6):531-9.
141. Hépatite B : actualités: Hépatite B et grossesse. *Option/Bio.* mars 2014;25(504):13-4.
142. Huissoud C, Boisson C, Rudigoz R-C, du Mesnildot P. Surveillance biologique de la grossesse : le point de vue du clinicien. *Rev Francoph Lab.* mai 2008;2008(402):23-31.
143. Virally M, Laloi-Michelin M. Méthodes du dépistage et du diagnostic du diabète gestationnel entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2010;39(8):S220-38.
144. Mandelbrot L, Berrébi A, Matheron S, Blanche S, Tubiana R, Rouzioux C, et al. Infection par le VIH et grossesse : nouvelles recommandations 2013 du groupe d'experts français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* sept 2014;43(7):534-48.
145. Morin M, Potin J, Perrin C, Thiercelin N, Perrotin F. Dépistage anténatal du VIH : connaissances, attitudes, croyances et comportements des femmes enceintes. Analyse des pratiques actuelles et impact de la mise en place d'un dépliant informatif. *Rev Sage-Femme.* juin 2011;10(3):104-12.
146. HAS. Trisomie 21 – Un dépistage plus performant et moins invasif [En ligne]. 2019. [cité en nov 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2974232/fr/trisomie-21-un-depistage-plus-performant-et-moins-invasif](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974232/fr/trisomie-21-un-depistage-plus-performant-et-moins-invasif)
147. Mattuizzi A, Madar H, Froeliger A, Brun S, Sarrau M, Bardy C, et al. Infection urinaire et grossesse. *EMC - Obstétrique.* 2018;13(3):1-19 [Article n° 5-047-A-10].

148. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Recommandations de bonne pratique : infections urinaires au cours de la grossesse. [En ligne] déc 2015 [cité en juin 2019]. Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-grossesse-spilf-2015.pdf>
149. Clere N. Prise en charge officinale des infections urinaires chez la femme. *Actual Pharm.* janv 2017;56(562):39-41.
150. HAS. Femme enceinte : colonisation urinaire et cystite [En ligne]. 2016 [cité en juin 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2722927/fr/femme-enceinte-colonisation-urinaire-et-cystite?xtmc=&xtcr=3](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2722927/fr/femme-enceinte-colonisation-urinaire-et-cystite?xtmc=&xtcr=3)
151. Le Moniteur des Pharmacies. Dépistage du diabète en pharmacie : résultats d'une expérimentation dans le Grand-Est [En ligne] nov 2017 [cité en avr 2019]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/171115-depistage-du-diabete-en-pharmacie-resultats-d-une-experimentation-dans-le-grand-est.html>
152. Froger J, Prieur C, Rimbert D, Thibault N. Rôle du pharmacien dans le dépistage du diabète gestationnel. *Actual Pharm.* mai 2012;51(516):15-6.
153. Regnault N, Salavane B, Castetbon K, Cosson E, Vambergue A et al. Diabète gestationnel en France en 2012 : dépistage, prévalence et modalités de prise en charge pendant la grossesse. *Bull Epidem Hebd.* mars 2016;(9):164-173
154. Jacqueminet S, Jannot-Lamotte M-F. Prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2010;39(8(S2)):S251-63.
155. Demiguel V, Bonnet C, Andler R, Saurel-Cubizolles M, Regnault N. Evolution de la consommation de tabac à l'occasion d'une grossesse en France en 2016. *Bull Epidémiol Hebd.* oct 2018;694-703.
156. ANAES. Conférence de consensus : grossesse et tabac - texte des recommandations [En ligne]. 2004. [cité en nov 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Grossesse\\_tabac\\_long.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Grossesse_tabac_long.pdf)
157. HAS. Dépistage du tabagisme et prévention des maladies liées au tabac [En ligne]. 2015 [cité en mars 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/referentiel\\_tabac.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/referentiel_tabac.pdf)
158. Boiron M, Roux F, Charvet C. Homéopathie : les dossiers de l'expert à l'officine. *Gynécologie et Obstétrique. Le Moniteur des Pharmacies*; 2013. 191 p.
159. Mautrait C. Sevrage tabagique : le conseil à l'officine. Puteaux; Le Moniteur des Pharmacies 2013. 112 p.
160. Borgne A, Grangé G. Peut-on aider les femmes enceintes qui fument ? *J Gynecol Obstet Biol Repro.* 2003;32(S1):41-5.
161. HAS. Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours [En ligne]. 2014 [cité en févr 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/recommandations\\_-\\_arret\\_de\\_la\\_consommation\\_de\\_tabac.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/recommandations_-_arret_de_la_consommation_de_tabac.pdf)
162. Adler M, Dautzenberg E, Garelik D, Nguyen P. Modalités de mise en œuvre des différentes techniques efficaces d'aide à l'arrêt du tabac. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* avr 2005;34:194-205.
163. Cespharm. Fiche pratique - Prise en charge de l'arrêt du tabac. [En ligne]. 2018 [cité en mars 2018]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Prise-en-charge-de-l-arret-du-tabac-conseiller-et-accompagner-role-du-pharmacien-brochure>
164. Améli. La prise en charge du sevrage tabagique [En ligne]. [cité en avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/sage-femme/exercice-liberal/prescription-prise-charge/regles-exercice-formalites/prise-en-charge-sevrage-tabagique>
165. Delaloye J-F, Panchaud A. Médicaments, Grossesse et Lactation. Chêne-Bourg, Suisse: Editions Médecine et Hygiène; 2015. 252 p.
166. Ministère des Solidarités et de la Santé. Les médicaments homéopathiques [En ligne]. 2019 [cité en avr 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>
167. Horvilleur A, Pigeot C-A, Rérolle F. Homéopathie : connaissances et perspectives. Elsevier Masson; 2012. 552 p.

168. Richard J-B. La consommation d'alcool chez les adultes en France en 2017. *Bull Epidemiol Hebd.* fev 2019;5-6:89-96.
169. Chassevent-Pajot A, Guillou-Landréat M, Grall-Bronnec M, Wainstein L, Philippe H-J, Lombrail P, et al. Étude de prévalence des conduites addictives chez les femmes enceintes dans une maternité universitaire. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* mai 2011;40(3):237-45.
170. Dumas A, Simmat-Durand L, Lejeune C. Grossesse et usage de substances psychoactives en France. Synthèse de la littérature. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* nov 2014;43(9):649-56.
171. Dano C, Fournié A, Le Geay F, Lefebvre-Lacoeuille C, Fanello S, Descamps P. Alcool et grossesse. *EMC - Obstétrique.* oct 2012;7(4):1-8 [Article 5-048-M-20].
172. INSERM. Alcool : Effets sur la santé [En ligne]. Les éditions Inserm; 2001 [cité en avr 2019]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/168>
173. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Alcool : Grossesse et Allaitement. [En ligne]. 2018 [cité en avr 2019]. Disponible sur: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=140](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=140)
174. Easey KE, Dyer ML, Timpson NJ, Munafò MR. Prenatal alcohol exposure and offspring mental health: A systematic review. *Drug Alcohol Depend.* avr 2019;197:344-53.
175. Kesmodel US, Nygaard SS, Mortensen EL, Bertrand J, Denny CH, Glidewell A, et al. Are low to moderate average alcohol consumption and isolated episodes of binge drinking in early pregnancy associated with facial features related to fetal alcohol syndrome in five-year-old children? *Alcohol Clin Exp Res.* juin 2019;43(6):1199-1212
176. Mamluk L, Edwards HB, Savović J, Leach V, Jones T, Moore THM, et al. Low alcohol consumption and pregnancy and childhood outcomes: time to change guidelines indicating apparently 'safe' levels of alcohol during pregnancy? A systematic review and meta-analyses. *BMJ Open.* août 2017;7(7).
177. Prescrire. Grossesse et alcool. Consommation minimale et irrégulière : peut-être sans risque. *Rev Prescrire.* 2011;31(337):837-44.
178. Raimond E, Graesslin O, Gabriel R. Listériose au cours de la grossesse. *EMC - Obstétrique.* oct 2012;7(4):1-6 [Article 5-039-E-10].
179. ANSES. Listériose [En ligne]. [cité le 15 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/list%C3%A9riose>
180. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussièrès L, Stirnemann J, Magny J-F, Couderc S, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2016;215(4):1-10.
181. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier A-G, Parent-du-Châtelet I, Senat M-V, Frydman R, et al. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* déc 2009;46 Suppl 4:S49-53.
182. Poudevigne MS, O'Connor PJ. A review of physical activity patterns in pregnant women and their relationship to psychological health. *Sports Med Auckl NZ.* 2006;36(1):19-38.
183. Rodríguez-Blanque R, Sanchez-Garcia JC, Manuel Sanchez-Lopez A, Expósito-Ruiz M, Jose Aguilar-Cordero M. Randomized Clinical Trial of an Aquatic Physical Exercise Program During Pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* mai 2019;48(3):321-331
184. Verdière S, Guinhouya BC, Salerno D, Deruelle P. Should physical activity be contraindicated during pregnancy in relation to its potentially related risks? *Gynecol Obstet Fertil Senol.* févr 2017;45(2):104-11.
185. Institut National de Veille Sanitaire (INVS). Malformations congénitales et anomalies chromosomiques - Données. [En ligne]. 2018 [cité en avr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Donnees>
186. Bellet F, Joannet B, Marsille F, Mounier G, Guy C, Beyens M-N. Médicaments et grossesse : ce que doit savoir le pharmacien d'officine. *Actual Pharm.* oct 2013;52(529):18-25.
187. Rothuizen L, Centre Hospitalo-Universitaire Vaudois. Médicaments, grossesse & allaitement : Principes de base [En ligne]. 2013 [cité en mars 2019]. Disponible sur: [https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/documents/vd-ge-rothuizen.pdf](https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/vd-ge-rothuizen.pdf)

188. Jonville-Béra A-P, Vial T. Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012. 277 p.
189. Blin A, Pillon F. Médicaments et grossesse, application à l'exercice officinal. Actual Pharm. déc 2017;56(571):33-7.
190. Abraham J. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [En ligne]. Brill; 2009 [cité en avr 2019]. Disponible sur: <http://booksandjournals.brillonline.com/content/books/10.1163/ej9789004163300.i-1081.897>
191. Collège National de Pharmacologie Médicale. Essais pré-cliniques des futurs médicaments [En ligne]. [cité en avr 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/25-essais-pre-cliniques-des-futurs-medicaments>
192. ANSM. Médicaments et grossesse [En ligne]. 2017 [cité en sept 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Medicaments-et-grossesse/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Medicaments-et-grossesse/(offset)/0)
193. CRAT. Les médicaments dangereux pendant la grossesse. [En ligne]. 2019 [cité en avr 2019]. Disponible sur: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=742](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=742)
194. Ordre National des Pharmaciens. Médicaments à effets tératogènes ou foetotoxiques : généralisation d'un pictogramme sur le conditionnement externe [En ligne]. mai 2017 [cité en avr 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Medicaments-a-effets-teratogenes-ou-foetotoxiques-generalisation-d-un-pictogramme-sur-le-conditionnement-externe>
195. Décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits. Légifrance [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034429407&categorieLien=id>
196. Arrêté du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits. Légifrance [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/5/5/AFSP1713086A/jo>
197. Jonville-Béra AP. Le pictogramme « médicament et grossesse » : de bonnes intentions mais des difficultés en perspective. Gynécologie Obstétrique Fertilité Sénologie. mai 2018;46(5):455-7.
198. Parent G, Mottet N, Mairiot P, Baudier F, Carel D, Goguy M, et al. Médicaments prescrits et dispensés au cours du troisième trimestre de grossesse : quelles pratiques et quels risques ? J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2016;45(7):754-9.
199. Ministère des Solidarités et de la Santé. Questions-réponses sur le pictogramme « femmes enceintes » [En ligne]. 2019 [cité en avr 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/questions-reponses-sur-le-pictogramme-femmes-enceintes/>
200. Prescrire. Un pictogramme sur les boîtes des médicaments tératogènes ou foetotoxiques. Rev Prescrire. déc 2017;37(410):903-4.
201. Bertrand D, Piedeloup I, Mattoug S, Liabeuf S, Gras-Champel V. Évaluation et impact des pictogrammes « grossesse » apposés sur les conditionnements extérieurs des médicaments : enquête auprès de 281 femmes. Therapies. nov 2019
202. Les Entreprises du Médicament (LEEM). Qu'est-ce que l'automédication ? [En ligne]. juil 2017 [cité en mai 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/quest-ce-que-lautomedication>
203. France Assos Santé. Automédication [En ligne]. [cité en mai 2019]. Disponible sur: [https://www.france-assos-sante.org/publication\\_document/a-13-automedication/](https://www.france-assos-sante.org/publication_document/a-13-automedication/)
204. Ordre National des Pharmaciens. Cahier thématique : Le pharmacien et les plantes [En ligne]. 2014 [cité en janv 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/160923/784735/version/4/file/Cahier+th%C3%A9matique+5+-+Le+pharmacien+et+les+plantes.pdf>
205. ANSM. Les médicaments à base de plantes [En ligne]. [cité en mai 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-medicaments-a-base-de-plantes/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-medicaments-a-base-de-plantes/(offset)/0)
206. Minker C. Se soigner au naturel pendant la grossesse et l'allaitement: homéopathie, phytothérapie, compléments alimentaires, acupuncture. Paris: Larousse; 2015.

207. Lamassiaude-Peyramaure S. Nouvelles thérapeutiques à l'officine : Homéopathie et Aromathérapie. *Actual Pharm.* juin 2008;47(475):27-8.
208. Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029254516&categorieLien=id>
209. Wiesner J, Knöss W. Herbal medicinal products in pregnancy, which data are available? *Reprod Toxicol.* sept 2017;72:142-52.
210. Belew C. Herbs and the childbearing woman - Guidelines for midwives. *J Nurse Midwifery.* Juin 1999;44(3):231-52
211. Ferey D. *Conseils du pharmacien en homéopathie, phytothérapie, aromathérapie et nutrithérapie.* Maloine; 2017. 299 p.
212. Festy D. *Se soigner avec les huiles essentielles pendant la grossesse.* Paris:Éditions Leduc.s; 2016. 274 p.
213. Baudoux D. *Aromathérapie.* Malakoff: Dunod; 2017. 534 p.
214. Yavari kia P, Safajou F, Shahnazi M, Nazemiyeh H. The Effect of Lemon Inhalation Aromatherapy on Nausea and Vomiting of Pregnancy: A Double-Blinded, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J.* mars 2014;16(3).
215. Joulaerad N, Ozgoli G, Hajimehdipoor H, Ghasemi E, Salehimoghaddam F. Effect of Aromatherapy with Peppermint Oil on the Severity of Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Single-blind, Randomized, Placebo-controlled trial. *J Reprod Infertil.* 2018;19(1):32-8.
216. International Federation of Professional Aromatherapists. *Pregnancy Guidelines - Guidelines for Aromatherapists working with pregnant clients* [En ligne]. 2011 [cité en févr 2019]. Disponible sur: <https://naha.org/assets/uploads/PregnancyGuidelines-Oct11.pdf>
217. Code de la santé publique - Article L5121-1. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000037950971&cidTexte=LEGI TEXT000006072665&dateTexte=20190101>
218. IPSOS. Quelles sont les pratiques des Français en terme d'automédication ? [En ligne]. [cité en mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ipsos.com/fr-fr/quelles-sont-les-pratiques-des-francais-en-terme-dautomedication>
219. MEDIAPRISM. Les Français et l'automédication [En ligne]. 2015 [cité en mai 2019]. Disponible sur: <https://www.60millions-mag.com/2015/12/03/les-francais-et-l-automedication-9942>
220. ODOXA. Baromètre 360 : les médecines alternatives et complémentaires [En ligne]. 2019 [cité en mai 2019]. Disponible sur: <http://www.odoxa.fr/sondage/homeopathie-autres-medecines-alternatives-complementaires-patients-medecins-a-front-renverse/>
221. IPSOS. Etat des lieux du marché des traitements naturels [En ligne] 2019 [cité en mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ipsos.com/fr-fr/etat-des-lieux-du-marche-des-traitements-naturels>
222. Hassoun-Barhamji R, Barjat TR, Chauleur C. À l'ère de l'automédication, que savent les femmes enceintes des anti-inflammatoires ? *Thérapie.* juill 2015;70(4):369-76.
223. Cabut S, Marie C, Vendittelli F, Sauvart-Rochat M-P. Intended and actual use of self-medication and alternative products during pregnancy by French women. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* févr 2017;46(2):167-73.
224. Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Moly C, Fournié A. Consommation de médicaments pendant la grossesse : enquête auprès de 250 femmes en consultation dans un Centre Hospitalier Universitaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2000;29(1):77-85
225. Mikou S, Buire A-C, Trenque T. Automédication chez la femme enceinte. *Thérapie.* nov 2008;63(6):415-8.
226. Guérin A, Rieutord A, Cuhe L, Lupattelli A, Nordeng H. Médicaments et grossesse : une enquête menée auprès de 374 femmes en France. *Thérapie.* déc 2016;71(6):613-23.
227. Holst L, Wright D, Haavik S, Nordeng H. Safety and efficacy of herbal remedies in obstetrics—review and clinical implications. *Midwifery.* févr 2011;27(1):80-6.

228. Kennedy DA, Lupattelli A, Koren G, Nordeng H. Safety classification of herbal medicines used in pregnancy in a multinational study. *BMC Complement Altern Med.* mars 2016;15(16):102
229. Orief YI, Farghaly NF, Ibrahim MIA. Use of herbal medicines among pregnant women attending family health centers in Alexandria. *Middle East Fertil Soc J.* mars 2014;19(1):42-50.
230. Nordeng H, Bayne K, Havnen GC, Paulsen BS. Use of herbal drugs during pregnancy among 600 Norwegian women in relation to concurrent use of conventional drugs and pregnancy outcome. *Complement Ther Clin Pract.* août 2011;17(3):147-51.
231. Pallivalapila AR, Stewart D, Shetty A, Pande B, Singh R, McLay JS. Use of Complementary and Alternative Medicines During the Third Trimester: *Obstet Gynecol.* janv 2015;125(1):204-11.
232. Pellerin P, Elefant E. Un rôle difficile pour le pharmacien d'officine, le conseil en matière de médicament et grossesse. *Ann Pharm Fr.* juill 2004;62(4):253-9.
233. Damase-Michel C, Vié C, Lacroix I, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Drug counselling in pregnancy: an opinion survey of French community pharmacists. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13(10):711-5.
234. ANSM. Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : ces médicaments ne pourront plus être présentés en libre accès [En ligne]. 2019 [cité en mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Bon-usage-du-paracetamol-et-des-anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-ces-medicaments-ne-pourront-plus-etre-presentes-en-libre-acces-Point-d-Information>
235. Thoulon J-M. Petits maux de la grossesse. *EMC Obstétrique.* 2011;1-9 [Article 5-012-A-20].
236. Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy - What's new? *Auton Neurosci.* janv 2017;202:62-72.
237. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD007575.
238. Armessen C, Faure S. Les nausées et vomissements de la grossesse. *Actual Pharm.* juin 2009;48(486):11-3.
239. Chan RL, Olshan AF, Savitz DA, Herring AH, Daniels JL, Peterson HB, et al. Maternal Influences on Nausea and Vomiting in Early Pregnancy. *Matern Child Health J.* janv 2011;15(1):122-7.
240. Collège National des Sages Femmes de France. Sages-femmes et « petits maux » de la grossesse : autre regard, autres pratiques. [En ligne]. 2012. [cité en juin 2019]. Disponible sur: <https://static.cnsf.asso.fr/wp-content/uploads/2017/11/cnsf-dossiers-thematiques-2012-sage-femme-et-petits-maux-de-la-grossesse-autre-regard-autres-pratiques.pdf>
241. Battu C. Troubles digestifs et grossesse. *Actual Pharm.* nov 2015;54(550):19-22.
242. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 189 : Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* janv 2018;131(1):e15-30.
243. Campbell K, Rowe H, Azzam H, Lane CA. Prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse. *J Obstet Gynaecol Can.* déc 2016;38(12):1138-49.
244. Entreprise Duchesnay. Monographie du Diclectin® [En ligne]. 2016 [cité en mai 2019]. Disponible sur: [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00034088.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00034088.PDF)
245. Koren G, Clark S, Hankins GDV, Caritis SN, Miodovnik M, Umans JG, et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2010;203(6):571-77.
246. Prescrire. Nausées ou vomissements bénins liés à une grossesse. *Rev Prescrire.* avr 2018;37(405):522-5.
247. CRAT. Doxylamine [En ligne]. 2018 [cité en mai 2019]. Disponible sur: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=56](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=56)
248. Vutyavanich T, Wongtra-ngan S, Ruangsri R. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* sept 1995;173(3):881-4.
249. Balaj B, Beniguiet A-H, Drouadaine A. La grossesse : cas pratiques. *Monit Pharm.* févr 2019;(3259):1-16.
250. CRAT. Métopimazine [En ligne]. éàéà [cité en mars 2020]. Disponible sur: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=58](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=58)

251. Lamassiaude-Peyramaure S. Troubles de la grossesse : l'homéopathie en toute sécurité. *Actual Pharm.* fev 2010;49(493):37-40.
252. Collin A-H, Bontemps F. Homéopathie et Grossesse. *Monit Pharm.* janv 2015;3064(222):16.
253. EurekaSanté. Gingembre. [En ligne]. 2012 [cité en mai 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gingembre-zingiber-officinalis.html>
254. EMA. Assessment report on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma. 2012. [cité en mai 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-zingiber-officinale-roscoe-rhizoma\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-zingiber-officinale-roscoe-rhizoma_en.pdf)
255. Huang Y, Patil MJ, Yu M, Liptak P, Udem BJ, Dong X, et al. Effects of ginger constituent 6-shogaol on gastroesophageal vagal afferent C-fibers. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* juin 2019;31(6):e13585.
256. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J.* mars 2014;13:20.
257. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, Pittler MH, Izzo AA. Effectiveness and Safety of Ginger in the Treatment of Pregnancy-Induced Nausea and Vomiting: *Obstet Gynecol.* avr 2005;105(4):849-56.
258. OMS. Recommandations de l'OMS concernant les soins prénatals pour que la grossesse soit une expérience positive. [En ligne]. 2016. [cité en avril 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250801/WHO-RHR-16.12-fre.pdf?sequence=1>
259. Lobstein A, Marinier F. Huile essentielle de Citron. *Actual Pharm.* déc 2016;55(561):57-60.
260. Hajagos-Tóth J, Hódi Á, Seres AB, Gáspár R. Effects of d- and l-limonene on the pregnant rat myometrium in vitro. *Croat Med J.* oct 2015;56(5):431-8.
261. Institut national de recherche et de sécurité. Fiche toxicologique : Dipentène ou d,l-Limonène. [En ligne]. 2010 [cité en mai 2019]. Disponible sur: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_227&section=pathologieToxicologie#tab\\_toxiExperi](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_227&section=pathologieToxicologie#tab_toxiExperi)
262. Prescrire. Patientes enceintes ayant un reflux gastr-oesophagien. *Rev Prescrire.* juill 2015;35(381):520-6.
263. Armessen C, Faure S. Le reflux gastro-oesophagien chez la femme enceinte. *Actual Pharm.* juin 2009;48(486):14-5.
264. Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement: guide thérapeutique. Montréal, Canada: Editions du CHU Saint Justine; 2013. 1000 p.
265. Quartarone G. Gastroesophageal reflux in pregnancy: a systematic review on the benefit of raft forming agents. *Minerva Ginecol.* oct 2013;65(5):541-9.
266. CRAT. Reflux gastro-oesophagien – Grossesse et allaitement [En ligne]. 2018 [cité en mars 2019]. Disponible sur: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=1049](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1049)
267. Fleurentin J, Hayon J-C. Du bon usage des plantes qui soignent. Rennes: Ouest-France; 2018. 378p
268. McKay DL, Blumberg JB. A Review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytother Res.* juill 2006;20(7):519-30.
269. EMA. Assessment report on *Matricaria recutita*, flos and *Matricaria recutita*, aetheroleum. 2015 [cité en mai 2019]. Disponible le : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-matricaria-recutita-l-flos-matricaria-recutita-l-aetheroleum\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-matricaria-recutita-l-flos-matricaria-recutita-l-aetheroleum_en-0.pdf)
270. Srivastava JK, Pandey M, Gupta S. Chamomile, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity. *Life Sci.* nov 2009;85(19-20):663-9.
271. Strandberg TE, Andersson S, Järvenpää A-L, McKeigue PM. Preterm birth and licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol.* nov 2002;156(9):803-5.
272. Räikkönen K, Martikainen S, Pesonen A-K, Lahti J, Heinonen K, Pyhälä R, et al. Maternal Licorice Consumption During Pregnancy and Pubertal, Cognitive, and Psychiatric Outcomes in Children. *Am J Epidemiol.* janv 2017;185(5):317-28.

273. EMA. Assessment report on *Glycyrrhiza glabra*, radix [En ligne]. 2010. [cité en juin 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-glycyrrhiza-glabra-l/glycyrrhiza-inflata-bat/glycyrrhiza-uralensis-fisch-radix\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-glycyrrhiza-glabra-l/glycyrrhiza-inflata-bat/glycyrrhiza-uralensis-fisch-radix_en.pdf)
274. Franchomme P, Jollois R, Pénéol D. L'aromathérapie exactement : encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles. Limoges: Roger Jollois; 2012. 490p
275. Baudoux D. Les cahiers pratiques d'aromathérapie selon l'école française : Vol. 5, Grossesse. Bruxelles: Editions Amyris; 2006. 318p
276. Le Craz S. Fiche ingrédient : l'HE de camomille noble. *Monit Pharm.* août 2012;(2945).
277. Trottier M, Erebara A, Bozzo P. Treating constipation during pregnancy. *Can Fam Physician.* août 2012;58(8):836-8.
278. Ponce J, Martínez B, Fernández A, Ponce M, Bastida G, Plá E, et al. Constipation during pregnancy: a longitudinal survey based on self-reported symptoms and the Rome II criteria. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* janv 2008;20(1):56-61.
279. Bradley CS, Kennedy CM, Turcea AM, Rao SSC, Nygaard IE. Constipation in pregnancy: prevalence, symptoms, and risk factors. *Obstet Gynecol.* déc 2007;110(6):1351-7.
280. Armessen C, Faure S. La constipation au cours de la grossesse. *Actual Pharm.* juin 2009;48(486):16-8.
281. Prescrire. Patientes enceintes constipées. *Rev Prescrire.* aout 2013;33(358):629-36.
282. Rungsiprakarn P, Laopaiboon M, Sangkomkarn US, Lumbiganon P, Pratt JJ. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD011448.
283. VIDAL. Constipation : Prise en charge [En ligne]. 2019 [cité en avr 2019]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/recos/details/2484/constipation/prise\\_en\\_charge#d3542e224](https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/recos/details/2484/constipation/prise_en_charge#d3542e224)
284. EMA. Community herbal monograph on *Plantago afra* et *Plantago indica*, semen. [En ligne]. mai 2013 [cité en mai 2019]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-plantago-afra-l-et-plantago-indica-l-semen\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-plantago-afra-l-et-plantago-indica-l-semen_en.pdf)
285. CRAT. Constipation [En ligne]. 2018 [cité en avr 2019]. Disponible sur: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=10](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=10)
286. Raynaud J. Prescription et conseil en phytothérapie. Paris; Éditions Médicales internationales: Cachan : Editions Tec & Doc ; 2005. 215 p.
287. Timsit M-A. Grossesse et douleurs rhumatologiques lombaires basses et de la ceinture pelvienne. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mai 2004;32(5):420-6.
288. Battu C. Quels antalgiques pour soulager les lombalgies au cours de la grossesse? *Actual Pharm.* nov 2015;54(550):16-8.
289. Lacroix D, Bontemps F. Médication familiale et Grossesse. *Monit Pharm.* déc 2012;2959(172):1-14.
290. Chambers C. Over-the-counter medications: Risk and safety in pregnancy. *Semin Perinatol.* nov 2015;39(7):541-4.
291. CRAT. Paracétamol - Grossesse et Allaitement [En ligne]. 2018 [cité en mars 2019]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=PARACETAMOL>
292. Prescrire. A écarter pendant la grossesse : Antinflammatoires non stéroïdiens. *Rev Prescrire.* 2013;33(358):604-5.
293. ANSM. Rappel : Jamais d'AINS à partir du début du 6ème mois de grossesse [En ligne]. 2017 [cité en juin 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappel-Jamais-d-AINS-a-partir-du-debut-du-6eme-mois-de-grossesse-Point-d-Information>
294. Le Craz S. L'HE d'eucalyptus citronné. *Monit Pharm.* mai 2015;(3081):48.
295. Supakatisant C, Phupong V. Oral magnesium for relief in pregnancy-induced leg cramps: a randomised controlled trial. *Matern Child Nutr.* avr 2015;11(2):139-45.
296. Vasson M-P, Goudable J, Hininger-Favier I. Conseil en compléments alimentaires. Rueil-Malmaison: Groupe Liaisons; 2007. 141p



297. Jehotte J. Contractions de Braxton-Hicks : comment les reconnaître ? [En ligne]. 2018 [cité en juin 2019]. Disponible sur: <https://www.gynandco.fr/contractions-de-braxton-hicks-reconnaitre/>
298. Neau J-P, Paquereau J, Meurice J-C. Sommeil et grossesse. *Médecine Sommeil*. oct 2009;6(4):119-25.
299. Buron J, Denais V, Lucas B. Le sommeil de la femme enceinte. *Rev Sage-Femme*. nov 2011;10(5):199-207.
300. Román-Gálvez RM, Amezcua-Prieto C, Salcedo-Bellido I, Martínez-Galiano JM, Khan KS, Bueno-Cavanillas A. Factors associated with insomnia in pregnancy: A prospective Cohort Study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. févr 2018;221:70-5.
301. Clere N, Taillez J. Perturbations du sommeil chez la femme enceinte. *Actual Pharm*. mai 2015;54(546):38-41.
302. Prescrire. Femmes enceintes gênées par un mauvais sommeil. *Rev Prescrire*. mai 2018;38(415):354-60.
303. Plancoulaine S, Flori S, Bat-Bitault F, Patural H, Lin J-S, Franco P. Étude longitudinale du sommeil des femmes enceintes et son impact sur le terme et le poids de naissance dans la cohorte AuBE. *Médecine Sommeil*. janv 2015;12(1):3.
304. Chang JJ, Pien GW, Duntley SP, Macones GA. Sleep Deprivation during Pregnancy and Maternal and Fetal Outcomes: Is There a Relationship? *Sleep Med Rev*. avr 2010;14(2):107-14.
305. CRAT. Hypnotiques et Grossesse [En ligne]. 2018 [cité en mai 2019]. Disponible sur: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=112](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=112)
306. Vasson M-P. Compléments alimentaires: les clés pour les conseiller à l'officine. Paris: Éditions Le Moniteur des pharmacies; 2015. 241p
307. EMA. Assessment report on *Valeriana officinalis*, radix and *Valeriana officinalis*, aetheroleum [En ligne]. 2016 [cité en mai 2018]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-valeriana-officinalis-l-radix-valeriana-officinalis-l-aetheroleum\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-valeriana-officinalis-l-radix-valeriana-officinalis-l-aetheroleum_en.pdf)
308. Holst L, Nordeng H, Haavik S. Use of herbal drugs during early pregnancy in relation to maternal characteristics and pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. févr 2008;17(2):151-9.
309. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Mediterr J Nutr Metab*. déc 2011;4(3):211-8.
310. Lobstein A, Couic-Marinier F. Huile essentielle de Lavande officinale. *Actual Pharm*. avr 2017;56(565):57-60.
311. EMA. Assessment report on *Lavandula angustifolia* Mill., aetheroleum and *Lavandula angustifolia* Mill., flos. [En ligne]. 2012 [cité en mai 2019]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-lavandula-angustifolia-miller-aetheroleum-lavandula-angustifolia-miller-flos\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-lavandula-angustifolia-miller-aetheroleum-lavandula-angustifolia-miller-flos_en.pdf)
312. Belon J-P. L'anxiété et les troubles anxieux. *Actual Pharm*. nov 2019;58(590):18-22.
313. Dayan J, Gerardin P, Rosenblum O. Troubles psychiques de la grossesse et du post-partum. *EMC - Obstétrique*. 2014;9(2):1-7 [Article 5-110-B-10].
314. Améli. Se préparer à l'arrivée de bébé tout au long de la grossesse [En ligne]. 2019 [cité en juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/grossesse/preparation-parentalite>
315. Battu C. Accompagnement d'une femme enceinte présentant des troubles circulatoires. *Actual Pharm*. nov 2015;54(550):23-6.
316. INSERM. Thrombose veineuse (Phlébite) [En ligne]. [cité en mai 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/thrombose-veineuse-phlebite>
317. Horellou M-H, Plu-Bureau G, Lepercq J. Maladie thrombo-embolique veineuse et grossesse. *Rev Médecine Interne*. févr 2015;36(3):219-24.
318. Allaert F-A. Éduquer le patient pour accroître l'efficacité de la compression veineuse. *Actual Pharm*. juin 2015;54(547, Suppl 1):S1-7.

319. HAS. Compression medicale en prevention de la thrombose veineuse. [En ligne]. 2010 [cité en:: mai 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche\\_de\\_bon\\_usage\\_-\\_compression\\_medicale\\_en\\_prevention\\_de\\_la\\_thrombose\\_veineuse.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche_de_bon_usage_-_compression_medicale_en_prevention_de_la_thrombose_veineuse.pdf)
320. CRAT. Veinotoniques et Grossesse. [En ligne]. 2017 [cité en juin 2019]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=dafilon>
321. Lacroix I, Beau A-B, Hurault-Delarue C, Bouilhac C, Petiot D, Vayssière C, et al. First epidemiological data for venotonics in pregnancy from the EFEMERIS database. *Phlebology*. juin 2016;31(5):344-8.
322. Dugoua J-J, Mills E, Perri D, Koren G. Safety and efficacy of ginkgo (*Ginkgo biloba*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol J Can Pharmacol Clin*. 2006;13(3):277-284.
323. EMA. European Union herbal monograph on *Vitis vinifera* L., folium. [En ligne]. 2017 [cité en avril 2019]. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vitis-vinifera-l-folium-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vitis-vinifera-l-folium-first-version_en.pdf)
333. Guillot L. Maux bénins de la grossesse : conseil en phytothérapie à l'officine [Thèse d'exercice]. Lyon: Université Claude Bernard; 2017.
334. Monfort M. L'utilisation de plantes médicinales lors de la grossesse ; réalisation de fiches conseils pratiques [Tnèse d'exercice]. Nantes: Université de Nantes; 2016.
326. Ollier C, Collin A-H. Les jambes lourdes. *Monit Pharm*. mai 2017;279(3179):1-16.
327. EMA. European Union herbal monograph on *Ruscus aculeatus* L., rhizoma. [En ligne]. 2018 [cité en mai 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monograph-ruscus-aculeatus-l-rhizoma-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monograph-ruscus-aculeatus-l-rhizoma-revision-1_en.pdf)
328. Baudet H, Collet D, Aubard Y. Therapeutic test of *Ruscus* extract in pregnant women. Dans : *Return Circulation and Norepinephrine, an Update : Proceedings of the 3rd International Symposium Held in Cairo (Egypt)*. Paris, France: John Libbey Eurotext; 1991. p. 63-71.
329. Clere N. Prise en charge officinale des maux bénins durant la grossesse. *Actual Pharm*. févr 2019;58(583):41-3.
330. Staroselsky A, Nava-Ocampo AA, Vohra S, Koren G. Hemorrhoids in pregnancy. *Can Fam Physician*. févr 2008;54(2):189-90.
331. Prescrire. Hémorroïdes : Premiers Choix Prescrire. *Rev Prescrire*. 2019;39(427):367.
332. CRAT. Hémorroïdes et Grossesse. [En ligne]. 2017 [cité en mai 2019]. Disponible sur: [http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=861](http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=861)
333. Poli F, Dreno B, Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. nov 2001;15(6):541-5.
334. CRAT. Antiacnéiques - Grossesse et Allaitement [En ligne]. 2018 [cité en mai 2019]. Disponible sur: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=920](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=920)
335. Laurain-Mattar D, Couic-Marinier F. Huile essentielle d'Arbre à thé ou de Tea tree. *Actual Pharm*. févr 2019;58(583):59-61.
336. Enshaieh S, Jooya A, Siadat AH, Iraj F. The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. févr 2007;73(1):22-5.
337. Vora RV, Gupta R, Mehta MJ, Chaudhari AH, Pilani AP, Patel N. Pregnancy and Skin. *J Fam Med Prim Care*. 2014;3(4):318-24.
338. Galan G. Questions de comptoir : un mélasma. *Monit Pharm*. sept 2012;(2947).
339. Cohen-Letessier A, Roos N. Vergetures. *EMC - Cosmétologie Dermatol Esthét*. oct 2013;8(1):1-7 [Article 50-450-B-10].
340. Beylot G. Le soin des vergetures. *Actual Pharm*. déc 2011;50(511):49-52.
341. Brennan M, Young G, Devane D. Topical preparations for preventing stretch marks in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(11):CD000066.

« L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs »

« L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation de méthodes de recherche de similitudes »

**DAOULATIAN Laure**

Modifications physiologiques de la grossesse et rôle du pharmacien d'officine dans le suivi, les suppléments et la prise en charge de troubles bénins chez la femme enceinte

Th. D.Pharm., Lyon 1, 2020, 251 p.

**RESUME**

La grossesse induit des modifications physiologiques nécessaires au développement embryofœtal et nécessite une surveillance clinique et biologique particulière. De plus, des troubles bénins relevant du conseil officinal peuvent survenir chez la femme enceinte.

Le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé, intervient dans plusieurs situations liées à la grossesse, notamment les suppléments micronutritionnels, le bon usage des tests de grossesse, mais aussi dans la prévention du risque infectieux, chimique (tabac, alcool) et médicamenteux.

Des études épidémiologiques suggèrent que le recours à l'automédication et aux thérapies naturelles (phytothérapie, homéopathie) devient plus fréquent chez la femme enceinte pour soulager certains « petits maux de la grossesse ». Leur prise en charge officinale nécessite d'informer sur les risques de certains médicaments disponibles sans ordonnance, mais aussi de proposer des conseils hygiéno-diététiques ou des solutions thérapeutiques sûres. Cette prise en charge requiert un juste équilibre, entre proposer un traitement pour éviter une aggravation, et ne pas faire prendre de risques inutiles.

Des fiches conseils synthétiques destinés aux pharmaciens ont donc été réalisées pour les suppléments micronutritionnels, ainsi que pour la prise en charge officinale des troubles digestifs (nausées, RGO, constipation), douloureux, circulatoires (insuffisance veineuse, hémorroïdes), psychiques (sommeil, anxiété) et cutanés de la femme enceinte.

**MOTS CLES**

Femme enceinte  
Pharmacie d'officine  
Conseils  
Supplémentations  
Troubles bénins de la grossesse

**JURY**

Mme FERRARO-PEYRET Carole, Maître de Conférences – Praticien Hospitalier, Habilitation à Diriger des Recherches

Mme PRUNET-SPANNO Céline, Maître de Conférences

Mme BLOND Emilie, Maître de Conférences – Praticien Hospitalier

Mme INIGO-PILLET Aline, Pharmacienne d'officine, enseignante associée

**DATE DE SOUTENANCE**

Jeudi 02 juillet 2020

**ADRESSE DE L'AUTEUR**

36, rue saint philippe - 69003 Lyon