

**LES MEDICAMENTS AUTORISES
CHEZ LA FEMME ENCEINTE DANS
LES PATHOLOGIES LES PLUS COURANTES**

T H E S E

POUR LE

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

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 7 Avril 1993

par

Sylvie MOULAY

née le 4 Juillet 1969 à Roubaix (Nord)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur BUXERAUD Jacques PRESIDENT
Monsieur CHABLE Claude JUGE
Monsieur COMBY Francis JUGE
Madame LARTIGUE Martine JUGE

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E P H A R M A C I E

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **RABY**
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur **GHESTEM** (1er Assesseur)
 Monsieur **DREYFUSS**, Maître de Conférences (2ème Assesseur)

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEUR DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BOSGIRAUD Claudine	Microbiologie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie
LEFORT DES YLOUSES Daniel	Pharmacie galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

Je tiens à remercier

le Professeur BUXERAUD

Madame LARTIGUE

Monsieur COMBY

et Monsieur CHABLE,

pour l'honneur qu'ils me
font d'accepter de juger cet
ouvrage.

à ma famille,

à mes amis.

SOMMAIRE

Introduction

A / Rappels sur la grossesse

- 1 - L'ovulation
- 2 - La fécondation
- 3 - La nidation de l'oeuf
- 4 - Développement et morphologie de l'oeuf
- 5 - Le placenta

B / Modifications de l'organisme maternel

- 1 - Les modifications locales
- 2 - Les modifications d'ordre général
- 3 - Les modifications d'ordre physiologique

C / Le passage du médicament chez le foetus et les risques encourus

- 1 - Les différents facteurs mis en jeu
- 2 - Les différents mécanismes de transfert des médicaments
- 3 - Risques encourus par le foetus en fonction de l'âge de la gestation

D / Médicaments autorisés chez la femme enceinte dans les pathologies les plus courantes

I / Pathologies digestives :

- 1 - constipation
- 2 - diarrhée
- 3 - nausées et vomissements
- 4 - pyrosis et reflux gastro-oesophagien
- 5 - ulcère

II / Pathologies respiratoires

- 1 - infections broncho-pulmonaires
- 2 - sinusite
- 3 - rhume
- 4 - toux
- 5 - grippe
- 6 - asthme

III / Pathologies gynécologiques et urinaires

- 1 - infections des voies génitales basses
- 2 - infections des voies génitales hautes, salpingite
- 3 - infections urinaires
- 4 - toxémie gravidique

IV / La douleur

Les analgésiques autorisés chez la femme enceinte.

- 1 / céphalée, migraine
- 2 / douleurs dentaires
- 3 / douleurs pelviennes et contractions utérines
- 4 / douleurs rhumatismales

V / Les maladies vasculaires

- 1 - varices
- 2 - phlébite gravidique
- 3 - hémorroïdes
- 4 - hypertension gravidique

VI / L'anémie

VII / Le diabète

VIII / L'insomnie

IX / La vaccination

X / Les médicaments de la grossesse

XI / Les vitamines

Conclusion

INTRODUCTION

La consommation de médicaments par la femme enceinte est importante avec ou sans prescription médicale, malgré la sensibilisation de l'opinion publique aux risques de cette prise médicamenteuse.

Rappelons le drame de la thalidomide survenu au début des années 60 qui a donné naissance à plusieurs milliers d'enfants phocomèles. Ce médicament anxiolytique était souvent prescrit en début de grossesse du fait de sa bonne tolérance chez la femme enceinte.

Riche de cette expérience, le monde médical a ouvert les yeux sur la tératogénicité potentielle des médicaments administrés au cours de la grossesse. A partir de cette date, les protocoles d'étude de tératogénicité d'un produit devinrent obligatoires avant toute demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M.).

La meilleure solution, mais elle reste très théorique, serait de supprimer toute prise médicamenteuse chez une femme pendant toute la durée de la grossesse. Malheureusement, cette hypothèse reste illusoire pour plusieurs raisons :

- La grossesse est souvent méconnue à son début et la femme peut être sous traitement.

- En cas d'affection grave, l'absence de traitement peut mettre la mère en danger, mais aussi son enfant.

- Certaines maladies sont elles-mêmes tératogènes et doivent donc être parfaitement maîtrisées pendant la grossesse (diabète, épilepsie, infections...).

- Certains traitements ne peuvent être interrompus brutalement (antiépileptiques, antihypertenseurs, psychotropes...)

- Le maintien de la grossesse nécessite parfois un traitement spécifique.

Autant de raisons qui amènent le monde médical à s'interroger sur le rapport risques/bénéfices d'une prise médicamenteuse.

L'étude de la tératogénicité présente de nombreuses difficultés. En effet plusieurs facteurs interviennent :

- > l'embryologie : elle permet de comprendre la relation entre le stade de développement du foetus et les effets qu'une substance aura sur le foetus à ce stade.

- > la physiologie maternelle subit de profondes modifications pendant la grossesse. Son organisme sera donc différemment réceptif aux agents extérieurs que sont les médicaments.

--> la difficulté d'extrapoler à l'homme les résultats des expériences menées sur les animaux.

--> les caractéristiques chimiques et la dose du médicament.

Il n'est donc pas facile d'apprécier les risques d'une prise médicamenteuse chez une femme enceinte.

Il est certain que des erreurs évidentes peuvent être évitées grâce à une information donnée à la fois par le prescripteur, le pharmacien ou tout autre membre du corps médical. La femme enceinte ne doit pas hésiter à les questionner.

Au cours de cette thèse, nous débuterons par quelques rappels sur la grossesse, les modifications physiologiques qu'elle entraîne chez la mère, les différents mécanismes de passage du médicament chez le fœtus.

Puis nous envisagerons l'étude de différentes pathologies en citant, chaque fois, les médicaments pouvant être prescrits sans risque pour l'enfant. Nous verrons successivement :

- certaines pathologies digestives
- certaines pathologies respiratoires
- certaines pathologies gynécologiques et urinaires
- la douleur
- certaines maladies vasculaires
- l'anémie
- le diabète
- l'insomnie

Et nous terminerons par quelques réflexions sur :

- la vaccination
- les médicaments spécifiques de la grossesse
- les vitamines

N.B.

Le symbole >>> placé devant le nom d'une spécialité thérapeutique signifie que ce médicament peut être délivré sans ordonnance.

A / RAPPELS sur la GROSSESSE

La grossesse évolue en plusieurs étapes : l'ovulation, la fécondation, la nidation de l'oeuf, et son développement jusqu'au terme.

1 / L'ovulation

Elle a lieu sous l'influence de gonado-stimulines : la FSH (folliculo stimulating hormone), et la LH (hormone lutéinisante). Elle survient entre le 13ième et le 15ième jour du cycle menstruel, 36 à 40 heures après le pic de LH. Elle ne libère qu'un ovule. Cet ovule transite ensuite dans la trompe de Fallope vers l'ampoule tubaire grâce aux battements de l'épithélium cilié (figure 0). C'est dans le tiers externe de la trompe qu'a lieu la fécondation.

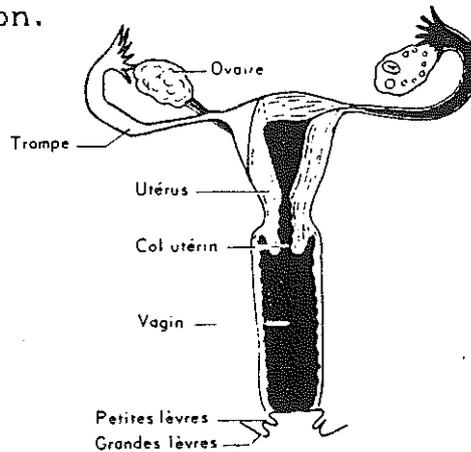


Figure 0 d'après référence 1

2 / La fécondation

C'est la fusion du spermatozoïde, gamète mâle, avec l'ovule, gamète femelle. Elle survient dans les heures qui suivent l'ovulation. De cette fusion, résulte l'oeuf ou zygote. Ce dernier entre immédiatement dans un processus de mitoses successives.

3 / La nidation de l'oeuf

Elle a lieu environ entre le 6ième et le 13ième jour après la fécondation. La nidation sépare 2 grandes phases distinctes de la vie de l'oeuf.

* La progestation : caractérisée par un stade de vie libre de l'oeuf pendant lequel s'effectuent la migration et la segmentation de l'oeuf.

* La gestation : qui débute quand l'oeuf est implanté dans la cavité utérine. Cette implantation a lieu dans la couche superficielle de l'endomètre préparé à cet effet. A la fin de cette étape, l'oeuf est complètement enfoui dans l'endomètre et la brèche utérine est obstruée par un bouchon fibrineux.

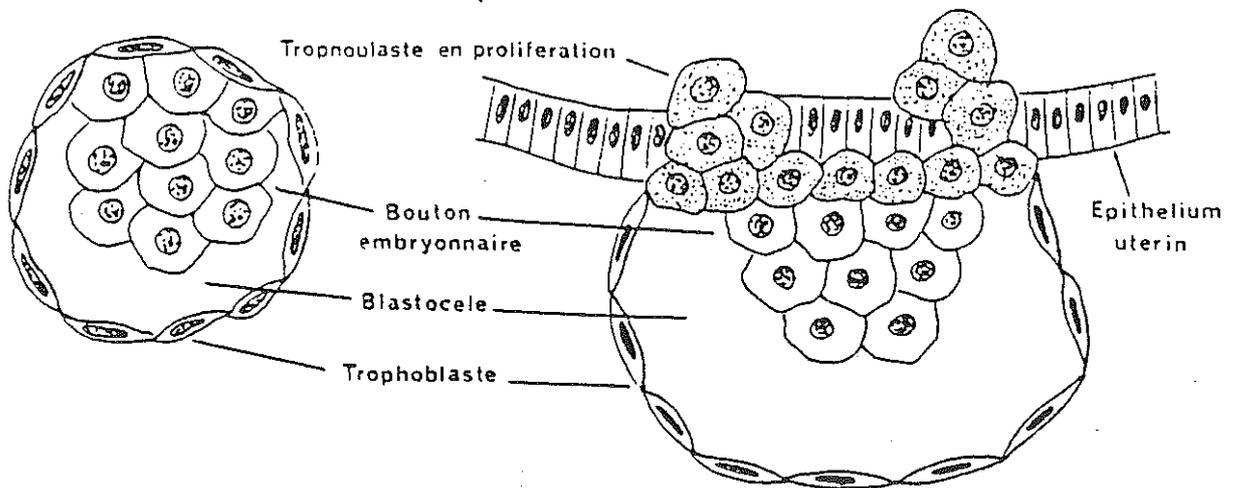
Sur le plan physiologique, cette nidation correspond au début des relations privilégiées entre la mère et l'oeuf. Cet oeuf, jusqu'ici sans réserve nutritive, va avoir besoin de puiser dans l'organisme maternel les éléments indispensables à son développement.

4 / Développement et morphologie de l'oeuf

Lors de la nidation, l'oeuf est au stade de blastocyste (figure 1) : il est creusé d'une cavité, le blastocèle, dans lequel fait saillie un amas de cellules, le bouton embryonnaire. Le tout est entouré du trophoblaste : futur placenta.

1 BLASTOCYSTE LIBRE

2 FIXATION DE L'ŒUF A L'ENDOMETRE (vers le 6ème jour après la fécondation)



le blastocyste

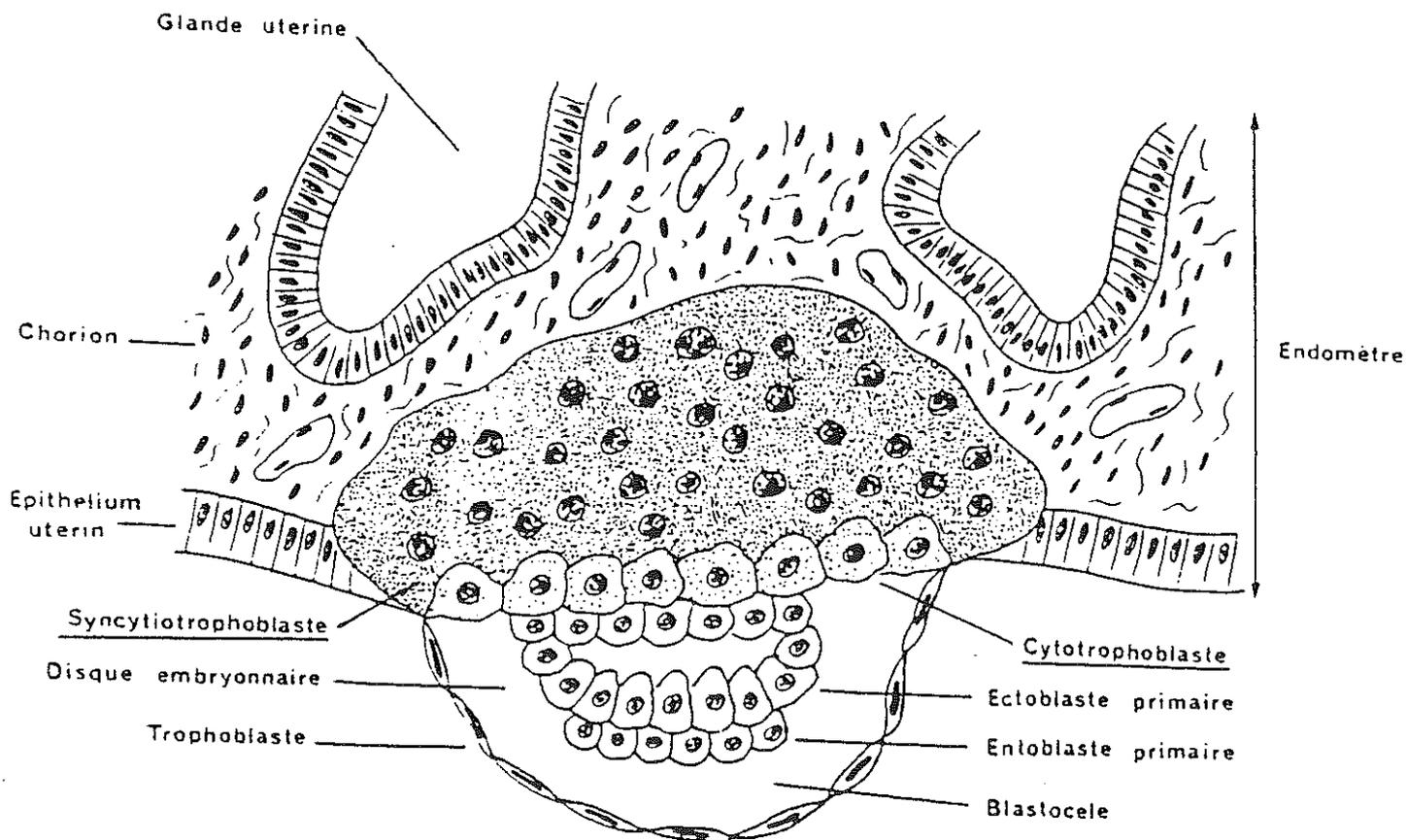
Figure 1 d'après référence 46

. Le bouton embryonnaire va se répartir en 3 feuillets fondamentaux (figure 2) : l'ectoblaste, l'entoblaste, et le mésoblaste : c'est la gastrulation.

. Tandis que le trophoblaste se différencie en 2 couches cellulaires bien distinctes : le cytotrophoblaste (cellules internes), et le syncytiotrophoblaste (cellules externes).

. Dans ce syncytiotrophoblaste apparaissent alors des vacuoles qui grossissent pour former des lacunes. Le sang maternel se répand dans ces lacunes.

. Entre le trophoblaste et le bouton embryonnaire apparaît la cavité amniotique.



Pénétration de l'oeuf dans l'endomètre
Figure 2 d'après référence 46

* Etape embryofœtale :

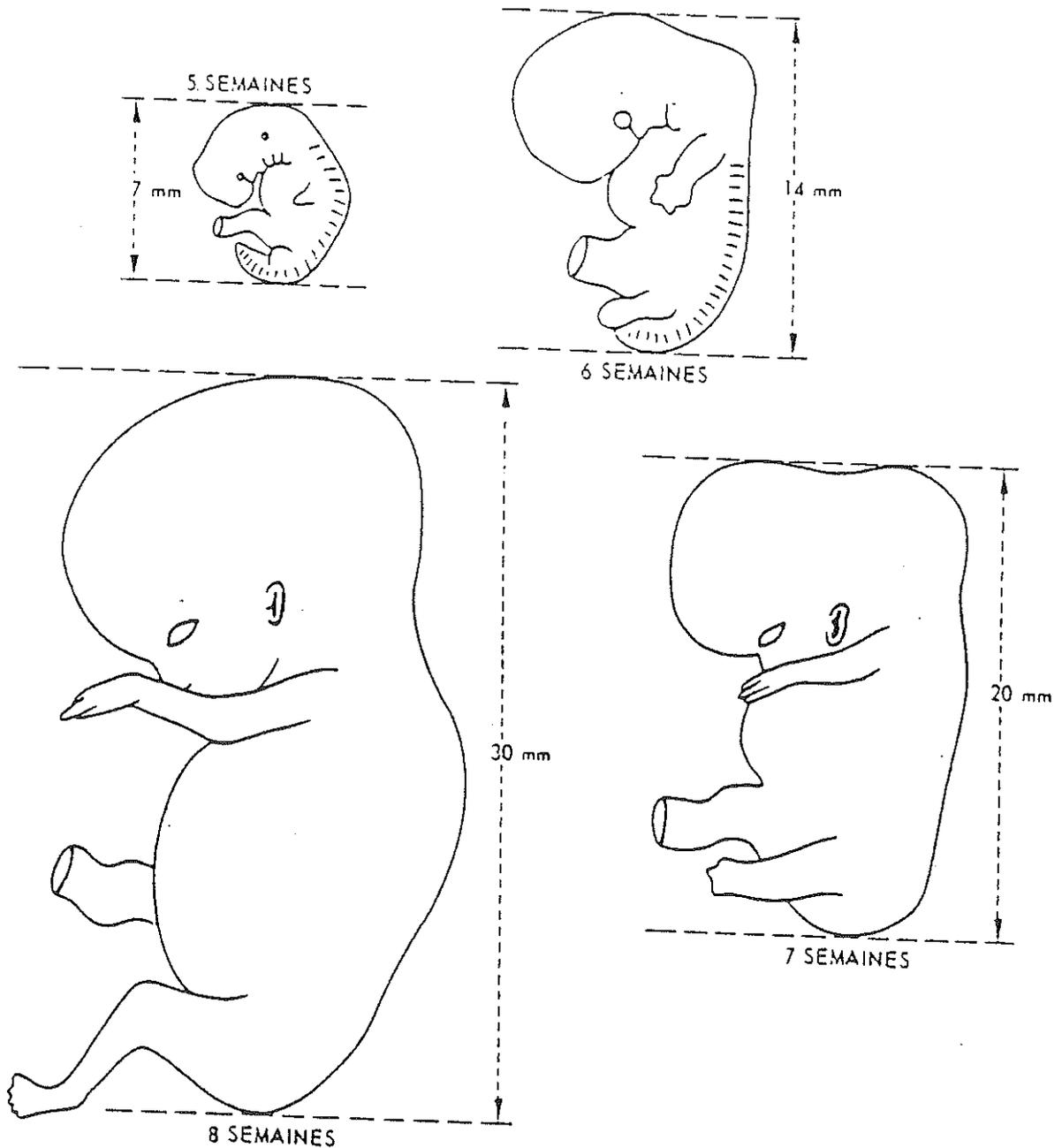
Jusqu'à la fin de la 3^{ème} semaine, l'embryon a l'allure d'un disque, puis il se transforme en un tube en s'enroulant sur lui-même autour d'un axe transversal; il s'isole de ses annexes auxquelles il n'est plus relié que par un mince pédicule : futur cordon ombilical.

Ce tube montre à son extrémité antérieure l'ébauche de la tête, à son extrémité postérieure une "queue", (figure 3).

Dès la 4^{ème} semaine, les ébauches des différents organes apparaissent.

Puis vers la 5^{ème} semaine, apparaissent les bourgeons dont le développement ultérieur formera les membres.

A la fin de la 8^{ème} semaine, l'embryon mesure environ 3 cm, et possède une morphologie humaine. Dès lors, le terme d'embryon laisse place à celui de fœtus.



Taille du fœtus à différents stades de développement.
Figure 3 d'après référence 1

L'ébauche et le développement des organes sont rassemblés dans un tableau chronologique.

TEMPS	TAILLE	FORME	EMBRYOGENESE/ORGANOGENESE
1 sem.	150u	Blastocyste	.nidation
2 sem.	1,5mm	Disque	.gastrulation
2,5 sem.	1,5mm	Disque embryonnaire	.plaque neurale .ébauche du coeur
3,5 sem.	2,5mm	Corps cylindrique	.intestin .tube neural .lers vaisseaux, .ébauches olfactives .cupule optique en formation
4 sem.	5mm	Flexion du corps en C	.bourgeons des membres .estomac .voies hépatiques .trachées et bourgeons pulmonaires .pancréas .dilatation du tube cardiaque .nerfs et ganglions en formation
5 sem.	8mm		.condensation du myocarde .cerveau et vésicules
6 sem.	12mm	La tête est la plus grande partie du corps. Membres identifiables	.lobes pulmonaires définitifs .coeur : forme définitive .oreilles .méninges .main
7 sem.	17mm	Formation de la face et du cou Régression de la queue	.enveloppe de l'oeil
8 sem	23mm	Début du stade foetal	.foie développé .ossification .bourgeons du goût

10 sem.	40mm	Tête dans l'axe du corps	.cordes vocales .moëlle épinière
12 sem.	56mm		.organes génitaux externes .oeil terminé
16 sem.	112mm	Face humaine	.cheveux .cervelet .articulations .rein .utérus .vagin

EMBRYOGENESE ET ORGANOGENESE
d'après TUCHMANN-DUPLESSIS et AREY
(2)

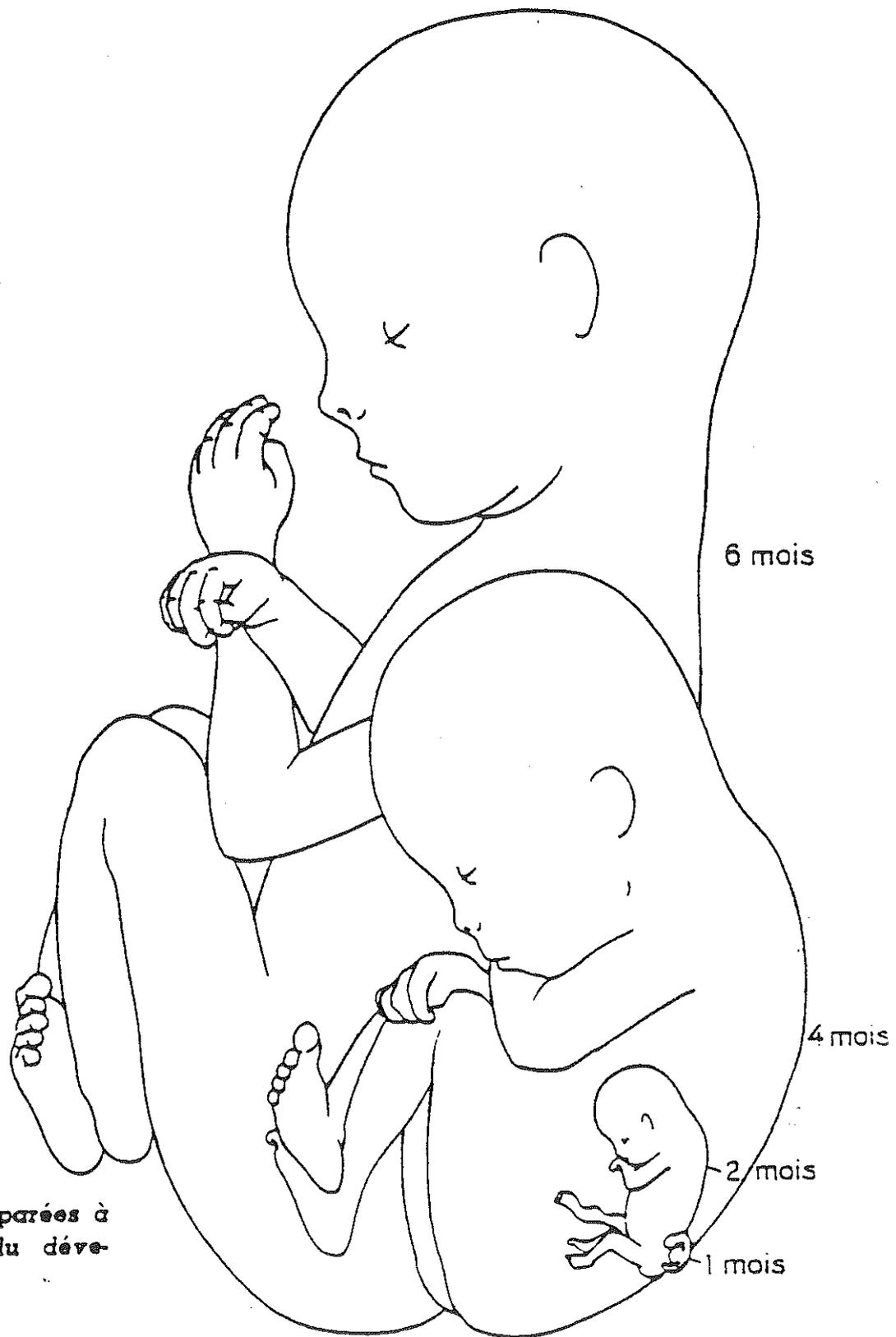


figure 4-

— Tailles comparées à différents stades du développement.

5 / Le placenta

C'est l'annexe embryofœtale la plus importante. Son origine est double, embryonnaire et maternelle. Le placenta est un des principaux organes de la gestation. Sa structure est telle que les circulations maternelle et foetale sont en contact sur une très grande surface (environ 10 m² à terme), tout en restant distinctes et non communicantes. Il a pour rôle d'assurer les échanges entre ces 2 circulations distinctes. Ces échanges se font à travers l'épithélium de revêtement des villosités.

A terme, le placenta est un disque d'environ 20 cm de diamètre, 3 à 5 cm d'épaisseur, et pèse environ 500 g.

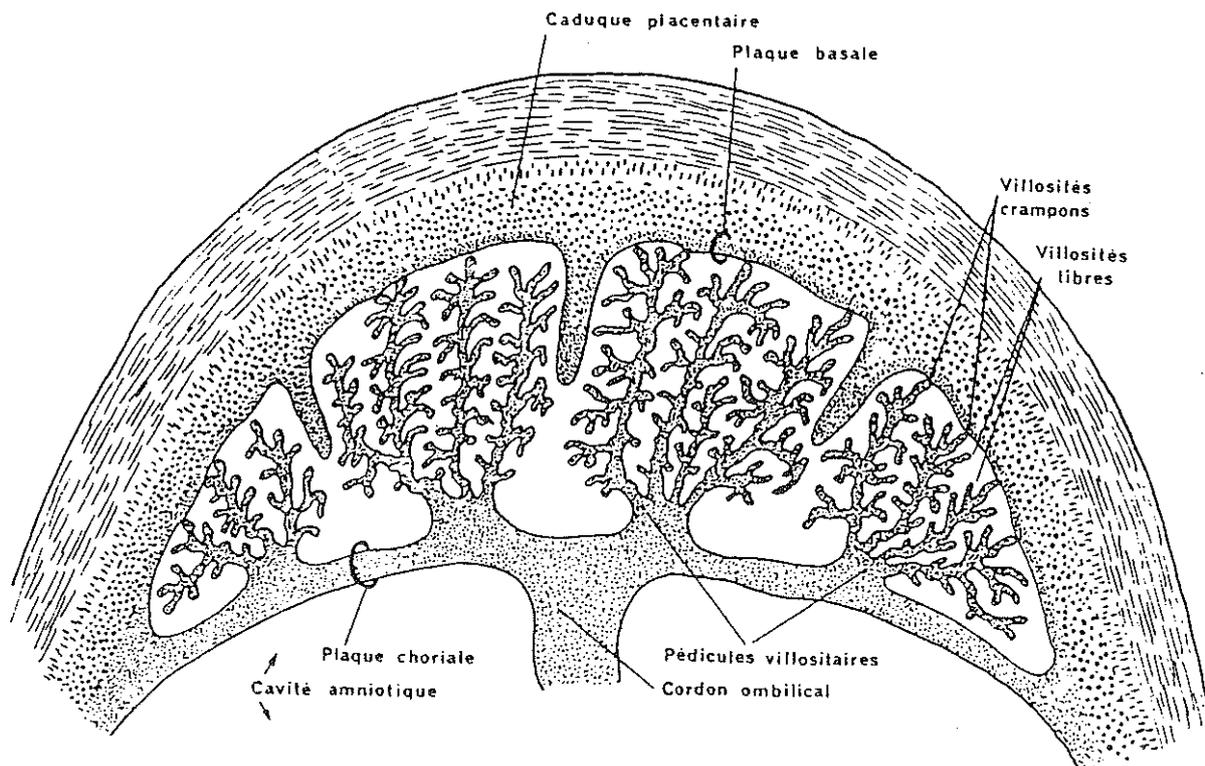
La membrane placentaire varie au cours de la gestation en structure et en épaisseur. Elle passe de 25 µm à 2 à 6 µm en fin de grossesse et sa surface atteint alors 10 m².

Structure et formation :

On distingue 3 zones :

- la plaque chorale
- la plaque basale
- la chambre intervillieuse

Des colonnes de tissu syncytial pénètrent le tissu maternel, ce sont les villosités. Grâce à leurs propriétés protéolytiques, elles ouvrent les vaisseaux maternels dont le contenu se répand alors dans les lacunes du syncytiotrophoblaste. Ces lacunes confluent pour former la chambre intervillieuse. Cette chambre a pour plafond l'assise cellulaire provenant de l'embryon : la plaque chorale, et pour plancher l'assise cellulaire maternelle, la plaque basale, (figure 5).



vue générale du placenta
Figure 5 d'après référence 46

Les caduques :

L'endomètre se modifie : sa couche superficielle constitue la caduque dans laquelle on distingue 3 parties.

- La caduque basale (ou caduque placentaire) : située entre l'oeuf et le myomètre, dans laquelle le placenta se délimite.

- La caduque ovulaire (ou caduque réfléchie) : recouvrant l'oeuf du côté de la cavité utérine.

- La caduque pariétale (ou caduque vraie) : tapissant le reste de la cavité utérine, (figure 6).

Les rôles du placenta :

Ils sont multiples - rôle nutritif : site d'échanges
 - rôle de barrière protectrice
 - rôle de glande endocrine

a/ placenta : un lieu d'échanges

* Fonction respiratoire :

L'oxygène passe du sang maternel au sang foetal.
 Le gaz carbonique du foetus est rejeté dans le sang de la mère.

Ceci constitue en quelque sorte la fonction respiratoire du placenta.

* Fonction digestive :

L'eau et les sels minéraux traversent par osmose.
 Les protéines sont d'abord réduites à l'état d' Acides Aminés (AA) avant d'atteindre le foetus, (sauf les anticorps).
 Les lipides ne traversent pas à l'état de triglycérides. Le foie foetal est le siège d'une synthèse d'Acides Gras (AG), à partir de glucides. Seuls certains AG libres peuvent traverser tels quels.

Les glucides diffusent facilement à travers la barrière placentaire.

Les vitamines traversent aussi le placenta, (mais la vitamine C est stockée dans la placenta jusqu'au 7ième mois).

b/ placenta : barrière de protection

Le placenta présente une perméabilité sélective :

. Les anticorps franchissent intacts la barrière placentaire ce qui explique la relative immunité de l'enfant jusqu'à 3 mois.

. Parmi les agents des maladies infectieuses, les virus franchissent aisément le placenta, ce qui n'est pas le cas des parasites et bactéries, exceptions faites du Tréponème, du Toxoplasme, du Pneumocoque, du Streptocoque et d'Escherichia coli. (1)

. Quant aux médicaments et toxiques, leur perméabilité placentaire est très variable :

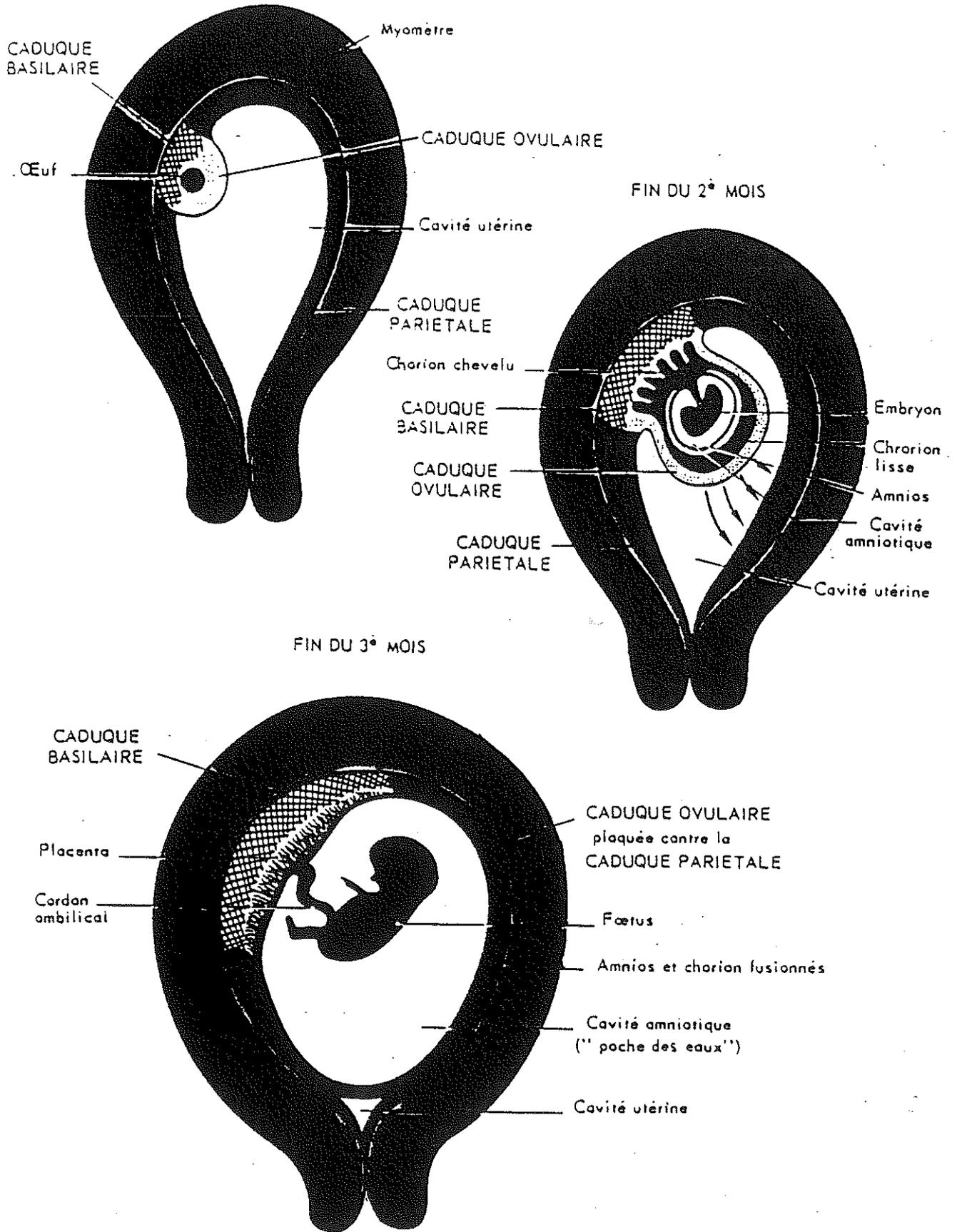


figure 6-

- les barbituriques
- les opiacés
- la pénicilline
- les antithyroïdiens de synthèse
- les anticoagulants
- la streptomycine
- l'iode
- l'arsenic
- le bismuth
- les sulfamides
- les antibiotiques

... traversent le placenta.

c/ placenta : glande endocrine :

Le placenta élabore et sécrète des hormones nécessaires au maintien de la gestation et au développement foetal.

- HCG (hormone gonadotrophine chorionique)
- HCS (hormone somatotrophine chorionique)
- Progestérone
- Oestrogènes.

B / LES MODIFICATIONS DE L'ORGANISME MATERNEL

L'organisme maternel subit dès le début de la grossesse et tout au long de celle-ci des modifications physiques et physiologiques qui sont sous la dépendance directe d'une imprégnation hormonale massive.

1 / Les modifications locales (53)

* Les muqueuses génitales

Les muqueuses génitales prennent un aspect violacé d'abord au niveau du col utérin, puis du vagin, enfin de la vulve.

* L'utérus

Il y a un ramollissement progressif du col utérin surtout net en fin de grossesse. Le volume de l'utérus croît progressivement pendant la grossesse, proportionnellement à la durée de la gestation. L'utérus gravide est souple mais présente des contractions physiologiques irrégulières tout au long de la grossesse.

* Les seins

Les seins augmentent très précocément de volume. Ils deviennent lourds et tendus. Le réseau veineux devient visible sous la peau. L'aréole fait saillie en verre de montre et se pigmente, les tubercules de Montgomery deviennent plus proéminents (petites glandes sébacées situées dans l'aréole des seins). Une sécrétion de colostrum à la pression des seins peut apparaître vers le 2^{ème} ou le 3^{ème} mois, elle est normalement plus tardive.

2 / Les modifications d'ordre général (52)

* L'aménorrhée

C'est la première manifestation constatée. Elle n'est cependant pas forcément synonyme de grossesse : ce signe est notamment difficile à interpréter chez les femmes présentant des cycles irréguliers.

* Le poids

La prise de poids est liée au poids du fœtus et de ses annexes (enveloppes, placenta, liquide amniotique), de la masse sanguine de l'utérus, d'une mise en réserve de graisse (environ 2

à 3 Kg) et d'une rétention d'eau de l'ordre de 2 litres. Cette prise de poids varie de 9 à 12 Kg, en moyenne.

* La courbe thermique

La température monte en plateau au delà de 37°C puis redescend en dessous de 37°C au bout de quelques semaines.

* La tension artérielle

On note pendant la grossesse une légère baisse de la tension artérielle. La valeur de 14/9 est considérée comme la limite supérieure au delà de laquelle on parlera d'hypertension gravidique.

3 / Les modifications physiologiques

a / La fonction digestive (53)

- Les habitudes alimentaires :

L'appétit est souvent augmenté en début de grossesse, puis diminue à l'approche du terme. Le sens du goût est émoussé, ce qui explique une certaine attirance vers les mets salés et épicés, et un certain dégoût pour d'autres aliments.

- La bouche :

On note fréquemment l'apparition d'un oedème gingival physiologique. Une gingivite peut survenir en cas de carence en vitamine C. Il y a augmentation de la fréquence des caries.

- L'oesophage :

Le pyrosis de fin de grossesse est relativement fréquent, en raison d'une diminution du tonus du cardia : la régurgitation de liquide gastrique est plus fréquente et peut aboutir à une véritable oesophagite de grossesse.

- L'estomac :

Les sécrétions acides sont diminuées. La sécrétion du mucus protecteur est augmentée. Ceci expliquerait la rareté et la guérison rapide des ulcères chez la femme enceinte. La motilité et la tonicité de l'estomac sont diminuées, ce qui entraîne les nausées de la femme enceinte.

- Le grêle :

Le transit y est ralenti mais l'absorption ne semble pas être améliorée sauf pour le fer.

- Le côlon :

La diminution de sa motilité et l'augmentation de la réabsorption de l'eau expliquent la fréquence de la constipation chez la femme enceinte.

- La vésicule biliaire :

Elle contient une bile épaisse. Son évacuation est lente ce qui favorise la formation de lithiase biliaire.

- Le foie :

Les modifications subies par le foie sont encore mal connues. Mais il y aurait cholestase intrahépatique, augmentation des phosphatases alcalines et du cholestérol.

b / La fonction rénale (2)

* Sur le plan anatomique, il y a dilatation des uretères, ce qui expliquerait la fréquence des pyélonéphrites gravidiques.

* *Le débit plasmatique :*

Le débit plasmatique augmente jusqu'au 8ième mois : de 500 ml/mn, il passe à 700 ml/mn. Ce chiffre diminue en fin de grossesse en raison de la compression de la veine cave par l'utérus, qui diminue le débit cardiaque.

* *La filtration glomérulaire :*

La filtration glomérulaire est augmentée de 50% du fait de l'augmentation du débit plasmatique. Il en résulte une augmentation de la clairance de la créatinine, de l'urée, de l'acide urique, donc une diminution de la créatininémie, de l'urée sanguine et de l'uricémie (amélioration de la goutte pendant la grossesse).

* *L'eau et le sodium :*

La quantité totale de sodium dans l'organisme est considérablement augmentée, en particulier dans le secteur extracellulaire. Ceci est favorisé par l'aldostérone et les oestrogènes dont les taux sont augmentés lors de la grossesse.

De même, la rétention d'eau chez la femme enceinte est considérable. Cependant, la diurèse reste élevée pendant les 2 premiers trimestres.

Il y a parallèlement diminution de la pression oncotique, liée à un abaissement de la concentration des protéines circulantes, qui est responsable d'une augmentation de l'eau extracellulaire et des oedèmes.

La rétention d'eau peut être évaluée en fin de grossesse à 4 à 6 litres (dont 1,5 l dans le secteur plasmatique).

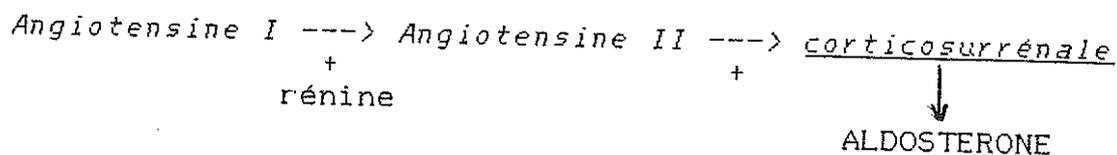
Les mécanismes évoqués sont multiples:

- augmentation de l'aldostérone
- diminution des protéines plasmatiques
- rôle du système rénine-angiotensine

* *Le système rénine-angiotensine :*

Il est fortement stimulé : son activité est multipliée par 5 à 10 pendant la grossesse. Cependant, le rôle de l'angiotensine n'est pas prouvé dans la genèse de l'hypertension gravidique. En effet, on observe une destruction très rapide de l'angiotensine II chez la femme enceinte.

Cette augmentation d'activité aurait pour principal effet d'accroître la production d'aldostérone.



* *Excrétion des composants plasmatiques :*

On retrouve souvent une glycosurie transitoire, une hausse considérable des AA excrétés, ainsi que des taux plus élevés de vitamine B12, d'acide folique (vitamine B9) et d'acide ascorbique (vitamine C) dans les urines.

Cette richesse en éléments de l'urine gravidique explique en partie la fréquence des infections urinaires.

c / La fonction pulmonaire (2)

Une augmentation du volume respiratoire est nécessaire pour favoriser les échanges gazeux à travers le placenta et assurer les besoins en oxygène du fœtus. La consommation d'oxygène augmente d'environ 15% chez les femmes enceintes.

Il y a accroissement de la capacité résiduelle pulmonaire et le rythme respiratoire est inchangé.

Mais il peut y avoir une hyperventilation avec hypocapnie (diminution de la pression en CO₂).

Cette hypocapnie induite par l'action de la progestérone sur les centres respiratoires permet au fœtus d'éliminer plus facilement son gaz carbonique (par gradient de pression).

d / La fonction cardiovasculaire (2)

Le débit cardiaque :

Le débit cardiaque moyen est de 6 l/mn. Au cours des

10 premières semaines de grossesse, il s'élève à 7,5 l/mn et s'y maintient jusqu'au terme.

La fréquence cardiaque :

La fréquence cardiaque est augmentée de 10 à 20 battements / minute.

La pression artérielle :

La pression artérielle dépend beaucoup de la posture de la femme (elle est plus basse quand la femme est couchée). Elle baisse de 10 à 15 mm de mercure pendant les 2 premiers trimestres de la grossesse pour reprendre progressivement des valeurs normales. On accepte comme limite supérieure la valeur 14/9.

Les résistances périphériques :

Les résistances périphériques sont considérablement diminuées.

La pression veineuse périphérique :

La pression veineuse périphérique est peu modifiée au niveau des membres supérieurs, mais elle est par contre très augmentée au niveau des membres inférieurs. Les veines de la femme enceinte sont très dilatées, et l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs est très fréquente.

L'irrigation périphérique :

L'irrigation périphérique est augmentée, particulièrement au niveau des mains et des pieds. On note ainsi une amélioration de la maladie de Raynaud chez les femmes enceintes, une élévation de la chaleur cutanée de plus de 1°C, les mains sont moites.

e / Valeurs et composition du sang (2)

- le volume plasmatique augmente jusqu'à 50% pendant les 10 premières semaines.

- Le volume globulaire augmente aussi entre la 10ième et la 20ième semaine, mais dans des proportions moindres que le volume plasmatique; il s'en suit une chute de l'hématocrite et du nombre de globules rouges / mm³ : c'est l'anémie physiologique de la grossesse.

- Les globules rouges sont au nombre de 3,7 millions/mm³ (normale = 4,5 millions/mm³).

- Les globules blancs sont au nombre de 9 à 16.000/mm³ (normale = 6 à 8.000/mm³).

- Le fer sérique : il est augmenté en valeur absolue mais abaissé de 35% en concentration.

- Les ions : Calcium abaissé
Magnésium abaissé
Potassium augmenté

- Les glucides : La glycémie est légèrement diminuée mais les variations restent discutées.

- Les protéines : leur concentration diminue : 65 à 70 g/l (normale = 80 g/l).

- Les lipides : il y a augmentation des lipides totaux (triglycérides, cholestérol, phospholipides et lipoprotéines).

- La vitesse de sédimentation : elle est augmentée, ce qui la rend inutilisable pendant la grossesse.

- Les facteurs de la coagulation : leur taux augmente en même temps qu'il y a diminution de l'activité fibrinolytique, ce qui entraîne un certain degré hypercoagulabilité sanguine.

f / Les sécrétions hormonales (2)

* rappels sur le cycle menstruel :

Les phénomènes hormonaux du cycle menstruel sont la résultante d'un équilibre entre l'antéhypophyse et l'ovaire : une sécrétion hormonale hypophysaire entraîne une sécrétion hormonale ovarienne. Une augmentation du taux d'hormones ovariennes va freiner la sécrétion hormonale hypophysaire : mécanisme de rétrocontrôle.

- La 1ère phase est la phase folliculinique :

L'hypophyse sécrète l'hormone folliculo-stimulante (la FSH). Ceci va induire la sécrétion d'oestrogènes par le follicule de DE GRAAF ovarien.

- Vers le 14ième jour du cycle :

L'ovulation a lieu. Elle est sous la dépendance d'un pic de sécrétion de l'hormone lutéinisante (la LH) par l'hypophyse.

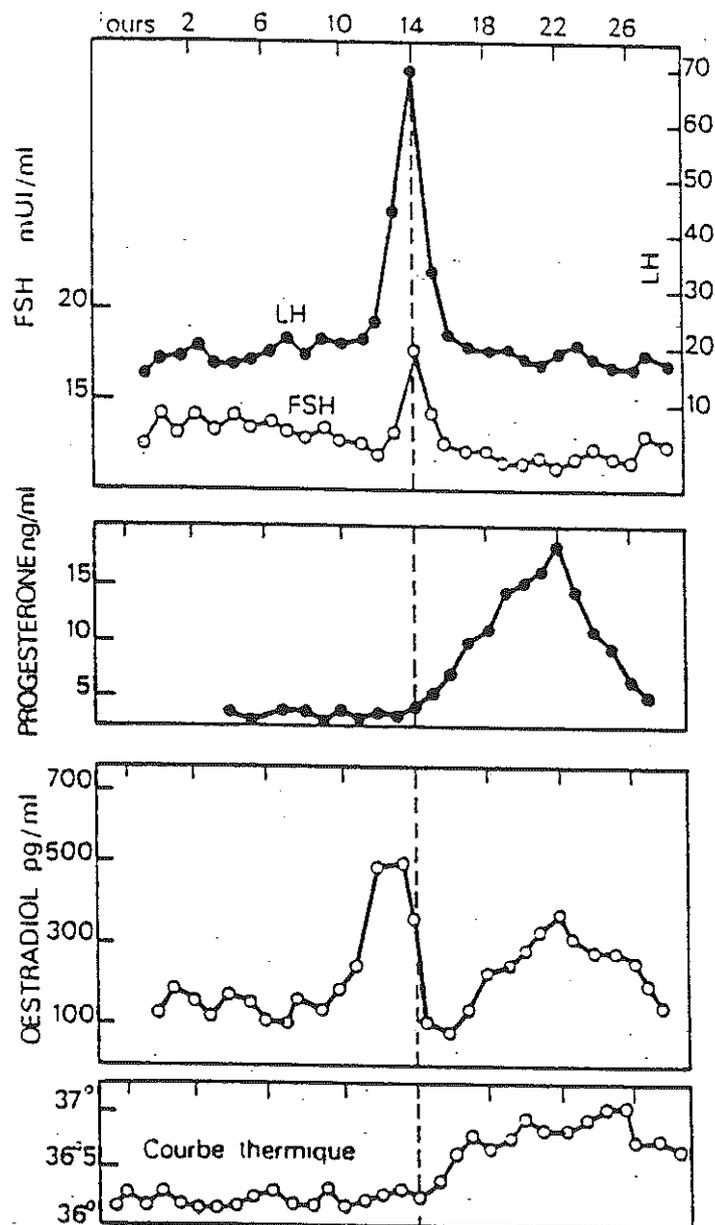
Remarque : pour que l'ovulation se produise, l'hypophyse doit continuer à sécréter la FSH. La synergie des 2 hormones FSH et LH est nécessaire.

- La 2ième phase est la phase lutéale :

L'augmentation du taux d'oestrogènes freine la sécrétion de FSH. LH est alors sécrétée en plus grande quantité que FSH et provoque le développement du corps jaune. Ce dernier sécrète la progestérone.

Au fur et à mesure de l'évolution de la phase lutéale, le corps jaune dégénère et le taux de progestérone s'effondre, en même temps que le taux d'oestrogènes. Cette suppression d'imprégnation oestrogénique déclenche la menstruation.

Les variations des taux plasmatiques hormonaux au cours du cycle sont résumés dans les diagrammes ci-dessous.



variations des taux plasmatiques hormonaux
au cours du cycle menstruel
figure 7 d'après référence 2

La régulation de la production hormonale résulte d'un feed-back entre l'hypophyse et l'ovaire; l'hypophyse est elle-même sous le contrôle de l'hypothalamus par l'intermédiaire des "releasing hormones" : FSH-RH et LH-RH.

* Hormonologie de la grossesse

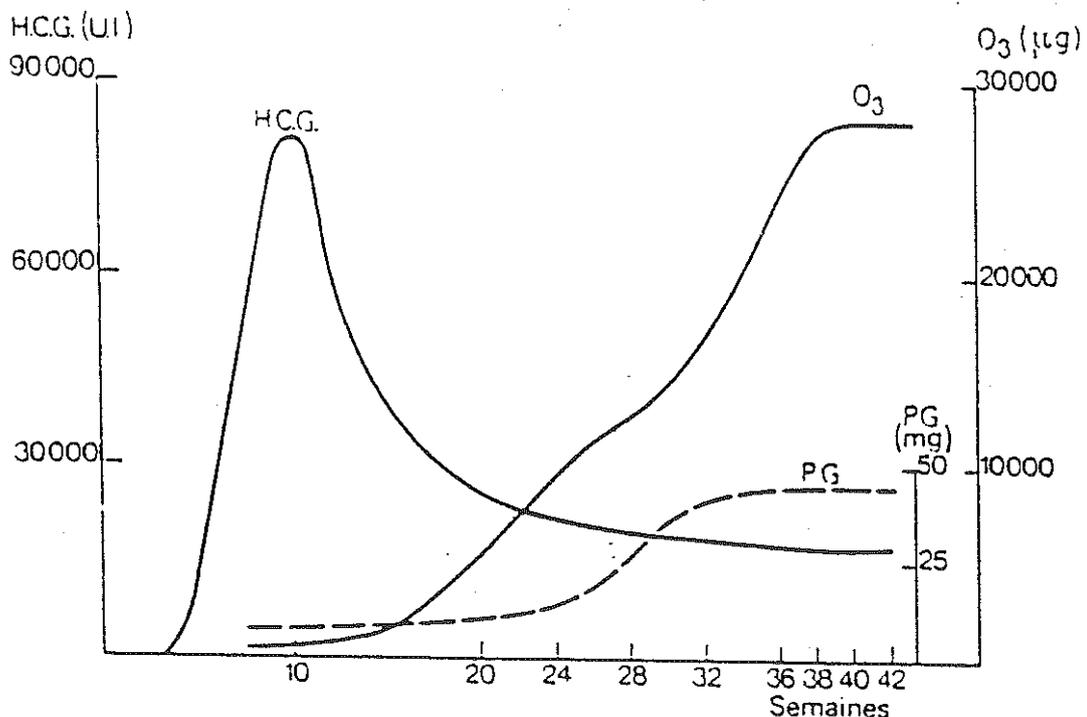
Elle est différente de celle du cycle menstruel normal, ceci pour 2 raisons : le corps jaune persiste et s'hypertrophie et le placenta sécrète également des hormones.

1 - Les hormones peptidiques

- *L'hormone gonadotrope chorionique : HCG* (taux sanguin : 20 à 180 UI/ml)

L'origine de l'HCG est placentaire (syncytiotrophoblaste). Elle apparaît 8 jours après la fécondation. C'est une glycoprotéine de haut poids moléculaire possédant des propriétés antigéniques qui permettent le diagnostic très précoce de la grossesse.

Le taux d'HCG augmente rapidement dans le sang et les urines de la mère. Il atteint un maximum à 2 mois et demi, diminue jusqu'au début du 4ième mois et se maintient ensuite en plateau (figure 8). Son rôle précis reste encore assez mal connu. L'HCG a une activité proche de celle de la LH, et jouerait un rôle dans la persistance du corps jaune. L'HCG a aussi une action sur les gonades embryonnaires en entraînant la production d'ovocytes et de spermatoocytes par le tissu germinatif.



Courbe d'élimination urinaire d'HCG, d'oestriol, de prégnanediol pendant la grossesse (par 24 heures)

Figure 8 d'après référence 2

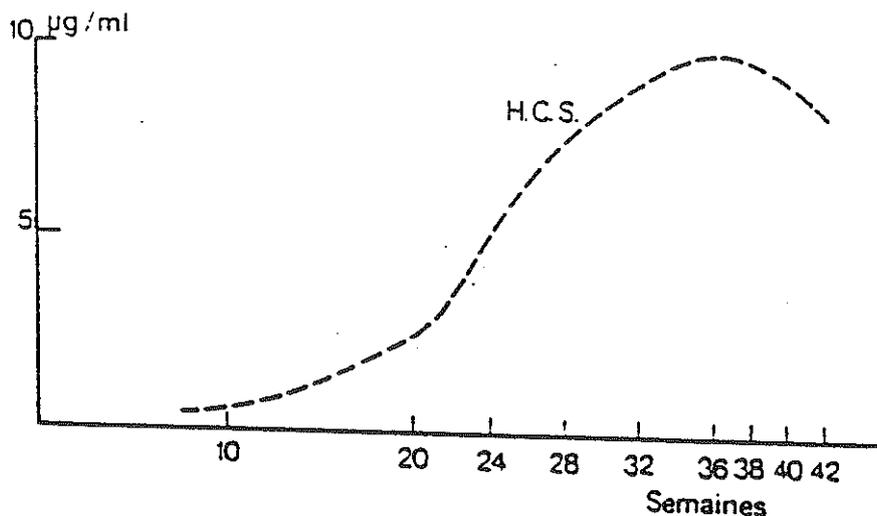
- *L'hormone lactogénique placentaire (HPL)*
(taux sanguin : 1 à 10 $\mu\text{g/ml}$)

Elle est encore appelée : HCS, pour hormone chorionique somatomammotrophique.

Son origine est placentaire (syncytiotrophoblaste). C'est une hormone polypeptidique. La sécrétion commence dès la 6^{ème} semaine. Elle augmente à partir de la 20^{ème} semaine, atteint son maximum vers la 36^{ème} semaine, puis chute (figure 9).

Son activité biologique est importante : elle favorise le développement du fœtus en potentialisant l'hormone de croissance hypophysaire. Elle a une action lactogénique, mammotrophique, mais aussi une activité métabolique : lipolytique, glucidique et protidique.

Cette hormone renseigne sur l'activité placentaire, et permet donc de surveiller la grossesse.



Taux plasmatique de l'hormone HPL
Figure 9 d'après référence 2

2 - Les hormones stéroïdiques : oestrogène et progestérone

Leur concentration augmente pendant la grossesse (figure 8).

Au cours des 2 premiers mois, elles sont sécrétées par le corps jaune. Puis le placenta prend le relai et la sécrétion placentaire devient exclusive durant les 2 derniers trimestres.

Mais le système enzymatique du placenta étant incomplet, il utilise des précurseurs venant du compartiment foetal ou maternel. On parle d'unité foeto-placentaire.

*** Les oestrogènes (oestradiol, oestrone, oestriol)**
(taux sanguin : 500 à 2.000 pg/ml)

Les taux sanguins et urinaires d'oestrogènes augmentent progressivement tout au long de la grossesse et il existe une bonne corrélation entre ces 2 taux.

Le dosage de l'oestriol est un bon indice de développement foetoplacentaire, et permet de détecter une éventuelle souffrance foetale.

Les oestrogènes participent au développement de l'utérus et du vagin. Au niveau des seins, ils font accroître les canaux galactophores.

Ils peuvent également favoriser une rétention hydrosodée par action directe sur le tube rénal.

*** La progestérone (taux sanguin : 20 à 110 ng/ml)**

La biosynthèse de la progestérone s'effectue dans le placenta à partir du cholestérol d'origine maternelle. Son taux est en relation avec la croissance placentaire, et elle renseigne sur l'activité placentaire, comme l'HCS.

Elle bloque la motricité utérine et permet ainsi le maintien de la gestation. Elle entraîne le développement des acini des glandes mammaires.

C / LE PASSAGE DES MEDICAMENTS
CHEZ LE FOETUS
ET LES RISQUES ENCOURUS

Les modifications des fonctions physiologiques qui se produisent au cours de la grossesse s'accompagnent de changements dans le métabolisme et la pharmacocinétique des médicaments car l'organisme gravide constitue un système à 3 compartiments : maternel, placentaire et foetal.

1 / Les différents facteurs
mis en jeu

A / Les facteurs maternels :

* la résorption des médicaments (10)

. voie orale :

La résorption gastro-intestinale des médicaments pendant la grossesse est dominée par 2 principaux phénomènes :

- les motilités de l'estomac et de l'intestin sont diminuées
- le pH gastrique augmente (par diminution des sécrétions acides).

On constate donc une augmentation de l'ionisation des acides faibles. Or c'est la fraction non ionisée des médicaments, plus liposoluble qui est absorbable. Les médicaments acides faibles présentent donc une moindre résorption gastrique.

Cependant, c'est la résorption intestinale qui est quantitativement la plus importante. D'autre part, le temps d'évacuation gastrique et le temps de transit intestinal sont augmentés de 30 à 50%, le temps de contact entre le médicament et la muqueuse intestinale est prolongé, favorisant ainsi l'absorption.

. voie pulmonaire :

La grossesse s'accompagne d'hyperventilation, et l'activité des substances résorbées au niveau de l'appareil respiratoire est améliorée. De plus, étant donné que le débit cardiaque est lui aussi augmenté, une augmentation de l'irrigation du poumon va favoriser l'absorption des substances inhalées.

. voie intramusculaire :

La vasodilatation et la diminution de la résistance vasculaire périphérique augmentent l'irrigation des tissus, mais en fin de grossesse, la diminution du retour veineux peut diminuer l'irrigation des membres inférieurs et donc ralentir la résorption du principe actif, administré par exemple au niveau du muscle fessier.

* La distribution (10)

Il y a augmentation du volume de distribution de façon très importante.

Le volume sanguin circulant est augmenté de 40 à 50%. Il y a donc hypoalbuminémie. La fixation protéique des médicaments s'en trouve très diminuée. Le taux de substance libre, donc active, s'accroît.

Il y a également accroissement du débit sanguin cardiaque, rénal, utérin et pulmonaire. De plus, l'eau totale augmente aussi beaucoup (environ 8 litres).

Le placenta et le foetus constituent un compartiment supplémentaire.

Tous ces facteurs concourent à augmenter considérablement le volume de distribution de nombreux médicaments, surtout celui des médicaments hydrosolubles.

D'autre part, les dépôts graisseux, plus spécialement dans le territoire sous-cutané, augmentent au cours de la grossesse, et peuvent atteindre 4 à 5 Kg. Cela explique l'augmentation du volume de distribution des médicaments liposolubles tel que le VALIUM° (diazépam), et la persistance de la somnolence post-anesthésique après administration de PENTHOTAL° (thiopental).

* Le métabolisme (10)

Les modifications observées sont mineures en comparaison de celles des autres paramètres pharmacocinétiques.

Pendant la gestation, le métabolisme hépatique subit l'effet des hormones et est généralement diminué. Les oestrogènes sont cholestatiques et donc augmentent la 1/2 vie de certains médicaments. De plus, la bilirubine élevée peut entrer en compétition avec les médicaments sur les sites de fixation des protéines plasmatiques et entraîner des effets toxiques.

Les réactions métaboliques qui se produisent au niveau du placenta ne sont pas à négliger. Le placenta contient en effet plusieurs enzymes capables de modifier la synthèse et la dégradation de plusieurs hormones ou médicaments. Exemple : le foetus transforme la théophylline en caféine.

* L'élimination (10)

L'augmentation du débit sanguin rénal et de la vitesse de filtration glomérulaire entraîne une accélération de la vitesse d'élimination des substances éliminées par le rein. Par contre, l'élimination des médicaments par voie biliaire est ralentie par la cholestase (provoquée par les oestrogènes).

B / les facteurs placentaires : (8)

Le placenta joue un rôle propre dans le transfert des médicaments. L'épaisseur des tissus séparant mère et fœtus varie de 25 μm en début de grossesse à 2 μm à terme. Ce qui expliquerait un franchissement plus rapide de la barrière placentaire en fin de grossesse.

De plus, on a déjà vu que le placenta est le siège d'un métabolisme propre. Il catalyse des réactions d'oxydation, de réduction, d'hydrolyse et de conjugaison. Toutefois, la répercussion in vivo de cette activité démontrée in vitro, reste mal connue.

C / Les facteurs liés à la nature physicochimique du médicament (8)

Le passage par diffusion passive des médicaments à travers la barrière placentaire se fera d'autant plus facilement que :

- le médicament a un faible poids moléculaire (<500g)
(mais on a retrouvé de la digoxine chez le fœtus, PM 792)
- que le médicament est liposoluble
- qu'il est peu ionisé
- qu'il est peu fixé aux protéines plasmatiques

D / Les facteurs foetaux (8)

Pratiquement tous les médicaments atteignent le fœtus. Leur captage dépend de plusieurs critères :

- la durée d'exposition du fœtus au médicament.
- le degré de vascularisation des différents organes foetaux.

Ex : le cerveau qui reçoit la presque totalité du débit ventriculaire gauche du fœtus aura une concentration tissulaire en médicament plus élevée.

- la capacité de liaison protéique du fœtus; celle-ci est très faible.

- les capacités enzymatiques du foie foetal; elles semblent précoces et importantes.

- la maturité des récepteurs tissulaires : il semble qu'ils soient fonctionnels dès le 2^{ème} trimestre de la grossesse.

- la capacité du fœtus à éliminer la substance : cette élimination se fait par retour au placenta, puis vers la mère, par les artères ombilicales.

Accessoirement, cette élimination peut se faire par le rein foetal dans le liquide amniotique, où la substance est à nouveau déglutie par le foetus, réalisant ainsi une double circulation foetale du médicament.

Ceci est une des raisons qui peuvent expliquer l'observation de hautes concentrations foetales de certaines substances. Cependant, cette voie reste accessoire en raison de la faible capacité d'excrétion rénale par le foetus.

2 / Les différents mécanismes de transfert des médicaments (3)

Le placenta est une barrière plus ou moins sélective entre la mère et le foetus. La traversée par divers éléments, dont les médicaments, s'effectue selon 6 grands mécanismes (figure 10).

a / La diffusion directe :

Elle s'effectue à travers les pores aqueux de la membrane. Elle interesse les molécules de PM < 200 et concerne peu les médicaments.

b / La diffusion passive :

Ce processus de diffusion passive concerne essentiellement les médicaments ayant un caractère polaire faible ou nul. Cette diffusion se fait du compartiment le plus concentré vers le moins concentré, jusqu'à établissement d'un équilibre.

Plusieurs paramètres entrent en jeu :

- la liposolubilité de la molécule. Celle-ci facilite le transfert.

- l'état d'ionisation de la molécule. Une substance faiblement ionisée passera plus facilement.

- le poids moléculaire : un faible PM permet un meilleur passage. Par contre l'héparine (PM=12000) ou l'insuline (PM=5734) ne passeront pas.

- la liaison aux protéines plasmatiques. Celle-ci empêche le passage de toutes les molécules. Cette fixation tend à diminuer au fur et à mesure de la grossesse.

- les facteurs externes :

- * le flux sanguin placentaire (il s'accroît au fur et à mesure que la grossesse approche du terme).

- * certaines pathologies de la mère vont entraîner une modification de la perméabilité placentaire (diabète, toxémie gravidique...).

c / La diffusion facilitée

Ce mécanisme nécessite un transporteur car la diffusion se fait contre un gradient de concentration. Il concerne peu les médicaments.

d / Le transport actif

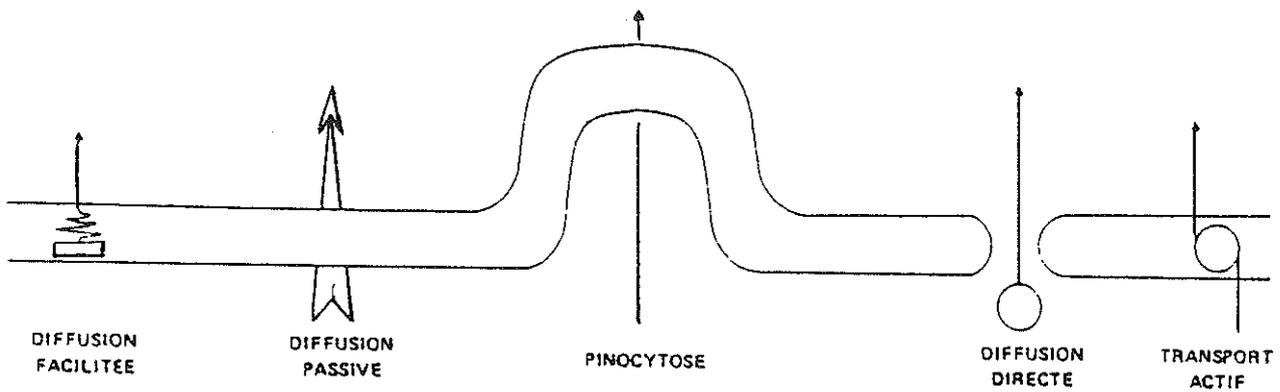
Le passage de la molécule se fait là aussi contre un gradient de concentration et nécessite également une molécule de transport spécifique et de l'énergie. Ce mécanisme est peu impliqué pour les médicaments.

e / La pinocytose

Les villosités de la membrane captent des macromolécules sous forme de gouttelettes. Ceci, surtout dans le cas des virus et des immunoglobulines (Ig G).

f / La membrane amniotique

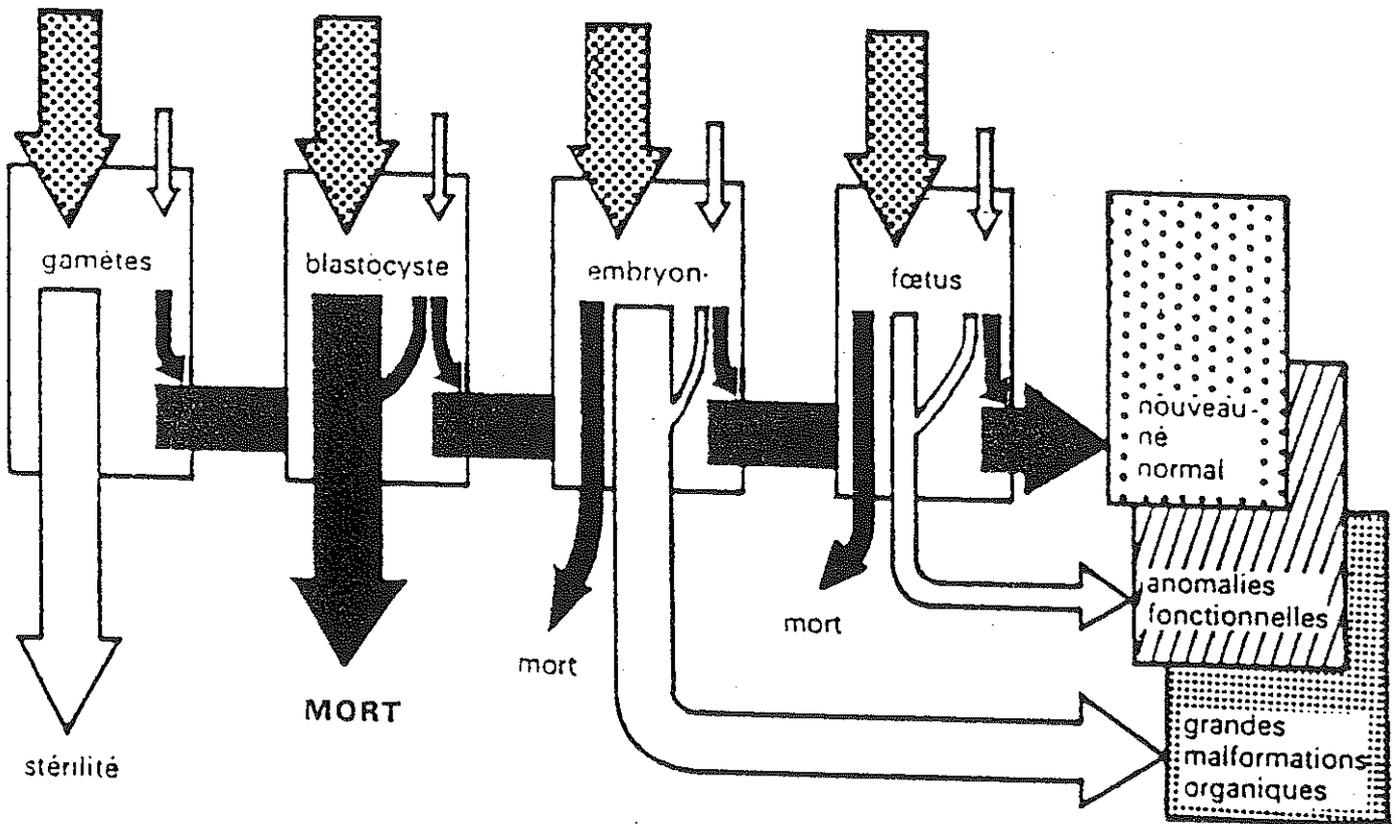
Si le placenta constitue le lieu privilégié des échanges entre la mère et le fœtus, il existe un autre intermédiaire possible : le liquide amniotique. Cette voie d'échanges est beaucoup moins importante que celle du placenta, mais n'est pas à négliger.



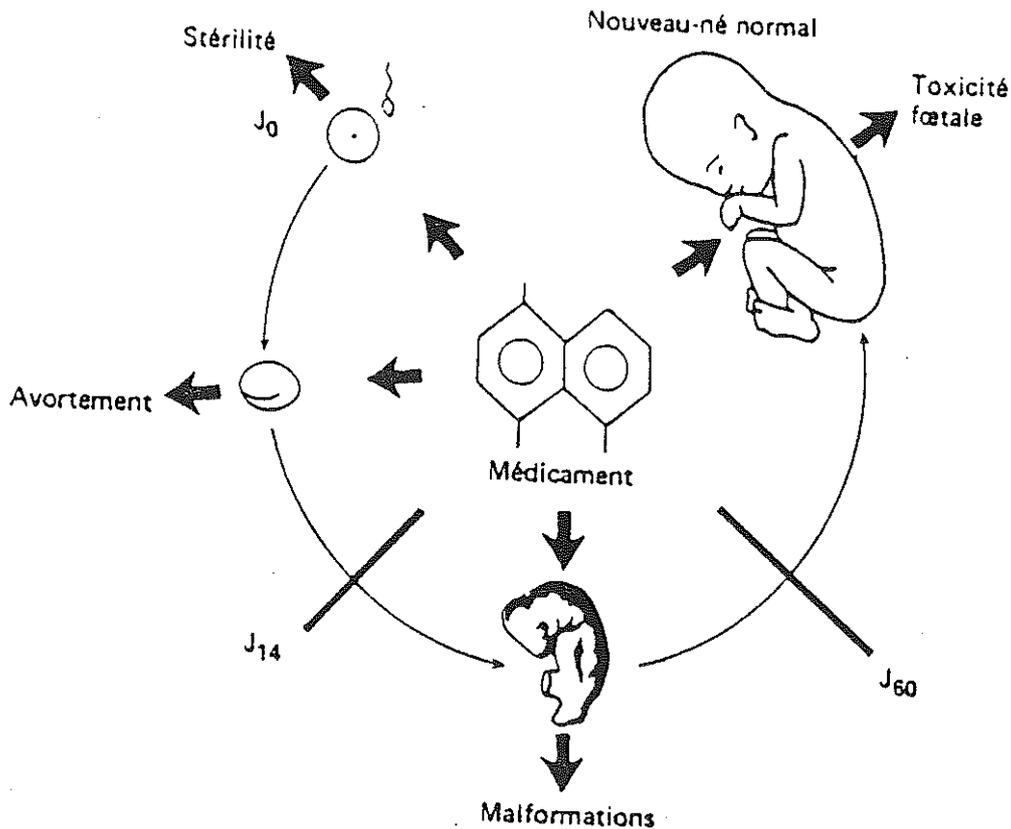
Mécanismes de transfert placentaire
Figure 10 d'après référence 3

3 / Risques encourus par le foetus en fonction de l'âge de la gestation (19)

Lorsque la mère prend un médicament, le type de risque encouru par le foetus dépend du stade de développement de l'embryon ou du foetus (figures 11 et 12).



Retentissement des facteurs exogènes
sur les différentes phases de la reproduction
Figure 11 d'après référence 6



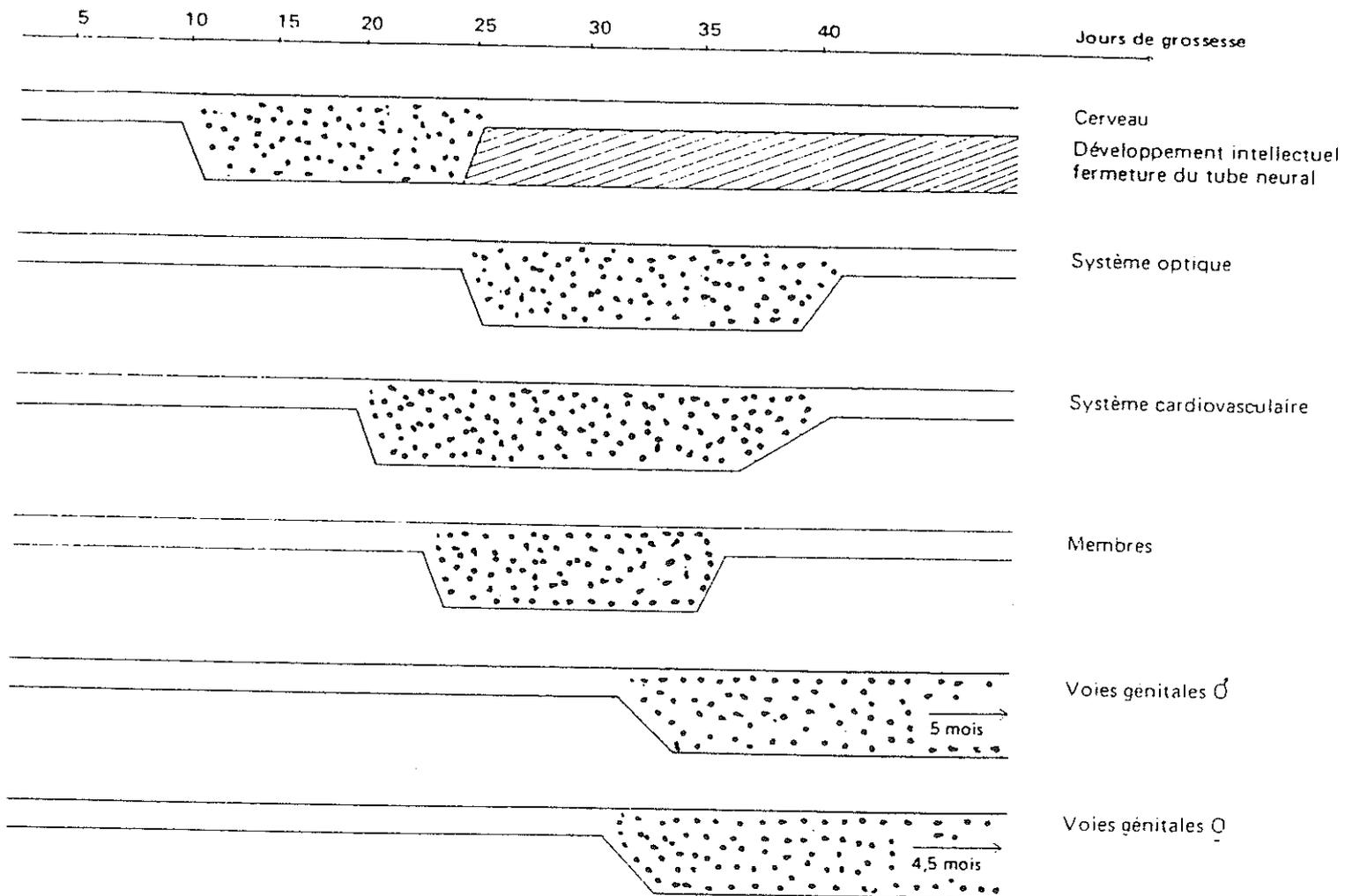
Risques particuliers à chaque étape de la grossesse
Figure 12 d'après référence 3

a / la période péri-implantatoire : J 0 à J 14 :
la loi du "tout ou rien" (19)

Un produit très toxique entraîne la mort de l'oeuf et il y a avortement spontané. Alors qu'un produit moins toxique peut affecter l'oeuf sans provoquer de malformation, les blastomères se reconstituent intégralement: totipotentialité des blastomères. Cette réponse passe souvent inaperçue.

b / La période d'organogénèse : J 15 à J 60 :
époque de la tératogénèse (19)

C'est la période de différenciation des ébauches. L'absorption d'un médicament peut induire de profondes malformations. Les organes touchés dépendent de l'âge de la grossesse au moment de la prise du médicament. En effet, chaque organe a une période critique où il présente une grande perméabilité (figure 13).



Phases critiques pour l'embryon humain (Tuchmann-Duplessis)
Figure 13 d'après référence 3

D'autre part, certaines substances présentent un tropisme particulier pour tel ou tel organe : la thalidomide pour le squelette et les membres, les cyclines pour les os et les dents par exemple.

Il existe encore une incertitude quant au caractère tératogène de nombreux médicaments en raison de la difficulté d'extrapolation à l'homme des résultats des expériences menées sur l'animal.

c / La période foetale et néonatale : J 60 ---> terme : époque de la toxicité des médicaments. (19)

Durant cette période, les malformations sévères ne sont plus à craindre. Mais certains médicaments ont encore un effet toxique

spécifique sur tel ou tel organe. Le retentissement néonatal des médicaments pris par la mère se traduit par des signes d'imprégnation ou par un syndrome de sevrage.

Parmi les organes préférentiellement touchés : (3)

1- Le système nerveux central

En effet, la barrière hématoencéphalique est encore inefficace. On pourra observer :

- une dépression respiratoire avec les anesthésiques, les analgésiques centraux, les antitussifs.
- des convulsions avec la théophylline et l'isoniazide.
- des troubles pseudo-parkinsoniens avec les neuroleptiques
- une somnolence, une dépression respiratoire et neurologique, une hypocapnie avec les benzodiazépines.
- un syndrome de sevrage (hyperactivité, convulsions) avec les opiacés, les barbituriques, les benzodiazépines.

2- Le système cardiovasculaire

- une fermeture du canal artériel avec les AINS
- des hémorragies avec les AINS, les salicylés, les anticoagulants oraux, la rifampicine.
- une bradycardie avec les β -bloquants, les prostaglandines, les barbituriques, les digitaliques.

3- Le système endocrinien

- une hypothyroïdie avec le lithium, l'iode, les antithyroïdiens.
- des anomalies de l'appareil génital avec le diéthylstilbestrol (DISTILBENE°), et le danazol (DANATROL°).

4- L'appareil osseux

- retard de développement avec les corticoïdes, les cyclines les antiépileptiques.
- des dépôts dentaires avec les cyclines.

5- Les organes des sens

- des troubles de l'audition avec les aminosides.

6- La liqnée sanguine

- une anémie avec les antiépileptiques, le chloramphénicol.
- une hémolyse avec la quinine et les sulfamides.

Remarque :

Il faut savoir aussi que certains médicaments pris avant la grossesse peuvent être toxiques du fait de leur accumulation dans l'organisme maternel.

Conclusion :

Il est en fait fort peu probable que l'on puisse un jour garantir la sécurité d'emploi totale d'un médicament au cours de la grossesse.

D / MEDICAMENTS AUTORISES
CHEZ LA FEMME ENCEINTE
DANS LES PATHOLOGIES
LES PLUS COURANTES

I / PATHOLOGIES DIGESTIVES

1) Constipation :

Elle peut préexister et s'accroître avec la grossesse. Il s'agit alors d'une constipation gravidique qui guérira après l'accouchement. Une constipation tenace chez la femme enceinte tire son importance du fait qu'elle est souvent à l'origine d'infections du contenu intestinal et, par cycle entéro-rénal, de la pyélonéphrite gravidique (les germes stagnants dans l'intestin traversent la paroi et se retrouvent dans le milieu sanguin, que va épurer le rein). (1)

Cette constipation peut et devrait être atténuée par quelques règles hygiéno-diététiques simples : (3)

- boire 2 litre d'eau par jour
- adopter un régime approprié : fruits, pain complet, huile minérale, yaourts ...

Toutefois, si la prescription d'un médicament s'impose, le traitement ne comportera jamais de laxatifs drastiques. En effet, bien que la majorité d'entre eux n'agissent que sur un plan local, ils peuvent provoquer une situation carencielle en vitamines chez la mère, ce qui aura pour conséquence une non-fermeture du tube neural de l'embryon. (3)

On choisira plutôt :

* Laxatifs mucilagineux :

Il agissent par un effet mécanique en hydratant le bol fécal.

➤➤➤ <u>COREINE</u> °	Carraghénate	granulés	1 à 6 c.à.c/jour
		(2,55g/c.à.c)	
➤➤➤ <u>INOLAXINE</u> °	Gomme sterculia	granulés	idem
		(80g/100g)	

▶▶▶ <u>NORMACOL</u> °	Gomme sterculia	granulés (61g/100g)	idem
▶▶▶ <u>ENTEROMUCILAGE</u> °	Gomme sterculia Thiamine Nicotinamide	granulés (70g/ 100g)	idem
▶▶▶ <u>DECORPA</u> °	Gomme sterculia	sachets (5,6g)	1 à 3 sach/jour
▶▶▶ <u>TRANSILLANE</u> °	Psyllium	poudre (42,8g/100g)	2 à 4 c.à.s/jour
▶▶▶ <u>PARAPSYLLIUM</u> °	Psyllium	poudre (33,33g/100g)	1 c.à.s/jour
▶▶▶ <u>SPAGULAX Pur</u> °	Ispaghule	granulés (3g/c.à.c)	3 à 9 c.à.c/jour
▶▶▶ <u>MUCIPULGITE</u> °	Gomme guar Actapulgate de mormoiron	granulés (25g/100g, 6g/100g)	1 à 3 c.à.c/jour
▶▶▶ <u>MULKINE</u> °	Gomme guar Actapulgate de mormoiron	granulés (3,75g/c.à.c, 0,9g/c.à.c)	1 à 3 c.à.c/jour
▶▶▶ <u>POLY-KARAYA</u> °	Gomme karaya polyvinylpyr- rolidone	sachets (4g/sachet, 2g/sachet)	3 sachets/jour

* Laxatifs osmotiques hypoammoniémiants :

Ils agissent en réduisant l'absorption intestinale de l'ammoniac par acidification colique. En augmentant l'hydratation et le volume des selles, ils favorisent le péristaltisme.

▶▶▶ <u>LACTULOSE</u> °	Lactulose	flacon (10g/c.à.c)	1 à 3 c.à.s/jour
▶▶▶ <u>DUPHALAC</u> °	Lactulose	sachets (10g)	1 à 3 sach/jour
▶▶▶ <u>IMPORTAL</u> °	Lactitol	sachets (10g)	1 à 3 sach/jour

* Autres laxatifs osmotiques

Leur mode d'action :

le sorbitol ---> cholagogue

le pentaérythritol ---> hydratant du bol fécal

▶▶▶ <u>SORBITOL</u> °	Sorbitol	sachet (5g)	1 à 3 sach/jour
▶▶▶ <u>MODULITE</u> °	Sorbitol + Trimébutine	sachet (5g)	1 à 3 sach/jour
▶▶▶ <u>NORBILINE</u> °	Sorbitol + Prozapine	amp. buv. (5g)	1 à 3 amp./jour

▶▶▶ <u>SPAGULAX s.</u> °	Sorbitol + Ispaghule	granulés (1,6g/c.à.c)	3 c.à.c 2X/jour
▶▶▶ <u>AUXITRANS</u> °	Pentaérythritol	sachet (5g)	1 à 3 sach/jour

* Laxitifs lubrifiants :

L'huile a un effet laxatif mécanique en lubrifiant le contenu colique.

▶▶▶ <u>LUBENTYL</u> °	Huile de vaseline	pot (66,5%)	2 c.à.c/jour
▶▶▶ <u>LANSOYL</u> °	Huile de vaseline	pot (78,2%)	1 à 4 c.à.c/jour
▶▶▶ <u>LAXAMALT</u> °	Huile de vaseline + extrait de malt	pot (50%)	1 à 4 c.à.c/jour
▶▶▶ <u>MOLAGAR</u> °	Huile de vaseline	flacon (26,8%)	1 à 4 c.à.c/jour
▶▶▶ <u>TRANSITOL</u> °	Huile de vaseline	pot (23%)	2 à 6 c.à.c/jour
▶▶▶ <u>HUILE DE PARRAFINE</u> °)		
)		
▶▶▶ <u>NUJOL</u> °)	Huile de vaseline	1 à 2 c.à.s/jour
)		
▶▶▶ <u>PARLAX</u> °)	(100%)	
)		
▶▶▶ <u>RESTRICAL</u> °)	flacons	

2) Diarrhée :

Les diarrhées que l'on peut observer au cours de la grossesse sont en général modérées, sans douleur et sans atteinte de l'état général. On conseillera une bonne réhydratation. (2)

Parmi les médicaments :

- Les antidiarrhéiques centraux sont à proscrire car ils ont tous une composante morphinique plus ou moins prononcée. On évitera donc IMODIUM° (lopéramide), DIARSED° (diphénoxylylate), l'élixir parégorique, et la codéine. (3)

- Par contre, les adsorbants antidiarrhéiques peuvent être utilisés car ils ne sont pas résorbés par le tractus digestif maternel (3) :

➤➤➤ <u>AROBON</u> °	Pulpe de caroube et d'amidon	poudre	20 à 40g/jour (1 mesure = 1g)
➤➤➤ <u>GELPECTOSE</u> °	Pectine	poudre	7 à 8 c.à.c/j
➤➤➤ <u>SACOLENE</u> °	Lactoprotéines	poudre	2 à 6 g/jour
➤➤➤ <u>BOLINAN</u> °	Polyvinylpoly- pyrrolidone	cp 2g	2 cp 2 fois /jour

- Le kaolin (silicate d'aluminium) est d'utilisation sûre :
(10)

➤➤➤ <u>GASTROPAX</u> °	kaolin	poudre	3 c.à.c/jour
➤➤➤ <u>KARAYAL</u> °	kaolin	granulés	3 à 5 doses/jour

- Les antiseptiques intestinaux dont la résorption digestive est nulle sont autorisés :

<u>ERCEFURYL 200</u> °	Nifuroxazide	gélules (200mg)	4 gel/jour
<u>ERCEFURYL 100</u> °	"	gélules (100mg)	6 à 8 gel/jour
<u>ERCEFURYL</u> °	"	susp. buv. (220 mg/mes)	3 à 4 mes/jour
<u>PANFUREX 200</u> °	Nifuroxazide	gélules (200mg)	4 gel/jour
<u>PANFUREX 100</u> °	"	gélules (100mg)	6 à 8 gel/jour
<u>PANFUREX</u> °	"	susp. buv. (220 mg/mes)	3 à 4 mes/jour
<u>AMBATROL</u> °	Nifuroxazide	gélules (200mg)	4 gel/jour
<u>AMBATROL</u> °	"	susp. buv. (220 mg/mes)	3 à 4 mes/jour
<u>RICRIDENE</u> °	Nifurzide	gélules (150mg)	3 gel/jour
<u>RICRIDENE</u> °	"	susp. buvable (20 mg/mesure)	2 mes/Kg/jour
<u>LITOXOL</u> °	Sulfaguanidine	cp (450mg)	8 à 12 cp/jour

- Parmi les antibiotiques, on choisira plutôt la colistine, antibiotique de la famille des polymyxines dont l'activité s'exerce essentiellement au niveau local dans la lumière intestinale.

<u>COLIMYCINE</u> °	colistine	cp (1,5 M.UI)	1 cp/10Kg/jour
---------------------	-----------	---------------	----------------

- Remarque : parallèlement, il faudra bien sûr traiter la cause de la diarrhée.

3) Nausées et vomissements (21)

Les nausées et vomissements sont très fréquents chez la femme enceinte; en effet, 50% des femmes primipares sont atteintes. Ce symptôme se manifeste au cours du premier trimestre (le 2ième mois). Ses origines seraient multiples : endocrinienne, allergique, digestive, nerveuse, ou psychologique.

Les antinauséux et les antiémétiques étant très utilisés par la femme enceinte, il est primordial de s'assurer de leur innocuité.

Sont autorisés : (4)

<u>MOTILIUM</u> °	Dompéridone	cp (10mg)	2 à 6 cp/jour
(famille des	butyrophénones)		
<u>PERIDYS</u> °	Dompéridone	cp (10mg)	2 à 6 cp/jour
<u>PRIMPERAN</u> °	Métoclopramide	cp (10mg)	1 à 3 cp/jour
(famille des	benzamides)	gouttes	5 gttes/Kg/jour
		(0,1 ml/gtte)	en 3 prises
		suppos	1 à 2 sup/jour
<u>ANAUSIN gouttes</u> °	Métoclopramide	gouttes	5 gttes/Kg/jour
		(0,1 ml/gtte)	en 3 prises
<u>ANAUSIN LP</u> °	Métoclopramide	cp (15mg)	1 à 2 cp/jour
<u>PROKINYL LP</u> °	Métoclopramide	gélules	1 à 2 gel/jour
		(15mg)	
<u>VOGALENE</u> °	métopimazine	cp (2,5mg)	2 à 6 cp/jour
(famille des	phénotiazines)	suppos(5mg)	1 à 3 sup/jour
<u>VOGALENE 5</u> °	métopimazine	sol. buv	2 à 6 c.à.c./jour
		(5mg/c.à.c)	
<u>VOGALENE Gouttes</u> °	métopimazine	gouttes buv.	5 gttes/Kg/jour
		(0,1 ml/goutte)	

N.B. : Le VOGALENE° fait encore l'objet de divergences d'opinion quant à son innocuité étant donné le manque de données cliniques. On préférera donc le MOTILIUM° ou le PRIMPERAN°.

Remarque :

Avant de prescrire ces composés, il faut conseiller à la femme enceinte quelques règles hygiéno-diététiques :

- supprimer les causes déclenchantes comme les odeurs fortes
- préférer les petits repas, nombreux si nécessaire
- choisir des boissons gazeuses froides
- éviter les hypoglycémies, préférer les glucides à absorption lente : pain, féculents ...

4) Pyrosis et reflux gastro-oesophagien (R.G.O.)

Le pyrosis est une sensation de brûlure à point de départ épigastrique, à irradiation ascendante le long de l'oesophage vers le pharynx. Il se manifeste surtout lors du troisième trimestre de la grossesse et est favorisé par la position allongée. Il est dû à une mauvaise fermeture du cardia (orifice de l'estomac par lequel celui-ci communique avec l'oesophage), permettant ainsi le reflux gastro-oesophagien. C'est le contact des sécrétions acides de l'estomac sur la muqueuse oesophagienne qui provoque cette brûlure pénible. (1)(2).

Quelques mesures hygiénodietétiques : (4)

- * surélever de 10 à 15 cm la tête du lit
- * laisser un intervalle de 2 heures entre les repas et la station couchée
- * supprimer les stimulants de la sécrétion acide gastrique (vinaigre, alcool, vin, bière, moutarde, piments, café, chocolat, menthe ...)
- * supprimer les chewing-gum, les repas trop abondants

Traitement médicamenteux : (4)

1 / Médicaments stimulant la motricité gastroduodénale

- Le PREPULSID° (cisapride) sera déconseillé par manque de renseignements. C'est une nouvelle molécule (1988). (3)

- MOTILIUM°, PRIMPERAN°, outre leurs effets antiémétisants, ont une activité stimulant la motricité gastroduodénale et peuvent être prescrits pour un R.G.O. : (4)

<u>MOTILIUM</u> °	Dompéridone	cp (10mg)	2 à 6 cp/jour
<u>PERIDYS</u> °	Dompéridone	susp. buv. (5mg/c.à.c)	6 à 12 c.à.c/jour
<u>PRIMPERAN</u> °	Métoclopramide	cp (10mg) gouttes (0,1ml/gtte) suppos	1 à 3 cp/jour 5 gttes/Kg/jour en 3 prises 1 à 2 sup/jour
<u>ANAUSIN Gouttes</u> °	"	gouttes (0,1ml/gtte)	5 gttes/Kg/jour en 3 prises
<u>ANAUSIN LP</u> °	"	cp (15mg)	1 à 2 cp/jour
<u>PROKINYL LP</u> °	"	gélules (15mg)	1 à 2 gel/jour

2 / Les gels antireflux : (4)

Les alginates forment un gel surnageant à la surface du contenu gastrique, empêchant le reflux vers l'œsophage.

▶▶▶ <u>ALGICON</u> °	alginate + hydroxyde d'aluminium	susp. buv. (0,25g/c.à.c) ou sachets (0,5g/sachet)	4 à 6 c.à.c/jour 3 à 8 sach/jour
▶▶▶ <u>GAVISCON</u> °	"	" ou cp à macher (0,26 mg)	1 à 2 cp après le repas
▶▶▶ <u>TOPAAL</u> °	"	cp à macher (0,2g) sachets (0,4g)	2 cp après le repas 1 sachet après le repas

3 - Les anti-acides :

Ce sont des topiques anti-acides, agissant par leur pouvoir tampon. Leur effet est bref : 30 à 60 minutes. Ils peuvent entraîner, à l'arrêt du traitement, un effet rebond donc une augmentation de la sécrétion acide.

Ces anti-acides ne devront être utilisés qu'en complément ou en 2ième intention. En effet, une étude épidémiologique fait mention d'une augmentation discrète de la fréquence des malformations chez les nouveaux-nés de femmes exposées aux anti-acides pendant la grossesse. Toutefois, aucun anti-acide n'est individuellement associé à une augmentation du nombre d'anomalies. (3)

Les médicaments utilisables : (4)

* Hydroxyde d'aluminium + hydroxyde de magnésium

▶▶▶ <u>SUPRALOX</u> °	flacon (6g+9g pour 100ml)	1 c.à.s après le repas
▶▶▶ <u>DIMALAN</u> °	flacon (2,4g+2,4g/c.à.s)	"
▶▶▶ <u>ROCGEL</u> °	sachets (11,6 g/sachet)	1 sach. après le repas
▶▶▶ <u>GELOX</u> °	sachets (0,42g + 0,45g)	"
▶▶▶ <u>MAALOX</u> °	cp (0,4g + 0,4g) susp. (3,49g + 3,9g/100ml)	1 à 2 cp après le repas 1 c.à.s après le repas
▶▶▶ <u>CONTRACIDE</u> °	flacon (0,6+1,2g/c.à.c)	1 c.à.s après le repas
▶▶▶ <u>MUCAL</u> °	sachets (3g/sachet)	1 sachet après le repas

>>> MUTESA° flacon (0,4+0,14g/c.à.s) 1 c.à.s après le repas
 >>> GELUSIL° cp (0,26+0,43g/cp) 2 cp après le repas

* Phosphate d'aluminium :

>>> LYCAON° sachet (11g/sachet) 1 sachet après le repas
 >>> PHOSPHALUGEL° cp (1,5g) 2 cp après le repas
 sachet (11g) 1 sachet après le repas
 flacon (55g/100g) 1 c.à.s après le repas

Si le pyrosis persiste après traitement, on pourra alors faire appel aux anti-ulcéreux.

5 / Ulcère (3) (4)

L'ulcère gastroduodéal est rare chez la femme enceinte, car rappelons que la grossesse entraîne une diminution des sécrétions acides et une augmentation de la sécrétion du mucus protecteur.

Les antiulcéreux utilisables au cours de la grossesse :

a / L'inhibiteur de la pompe à protons :

L'oméprazole n'est utilisable qu'à partir du 2ième trimestre

MOPRAL° oméprazole gélules 20mg 1 gel/jour
ZOLTUM°

b / Les antihistaminiques H2 :

* La cimétidine (TAGAMET°)

Une étude tend à la présenter comme non toxique au cours de la grossesse. Une autre la rend responsable d'une hyperbilirubinémie à la naissance. D'autre part, le pouvoir antiandrogène de la cimétidine pourrait entraîner une féminisation du foetus mâle.

Certains auteurs la contre-indiquent donc au moins pendant les 3 premiers mois.

<u>TAGAMET</u> °	cimétidine	cp 200mg 400mg 800mg cp eff 800mg	800mg/jour
<u>EDALENE</u> °	cimétidine	cp 400mg 800mg cp eff 800mg	800mg/jour

* La ranitidine (RANIPLEX°)
La famotidine (PEPDINE°)
La nizatidine (NIZAXID°)

----> Aucun effet tératogène n'a été rapporté dans l'espèce humaine. Mais certains auteurs les contre-indiquent par prudence lors du 1er trimestre.

<u>AZANTAC</u> °	ranitidine	cp 300mg	300 mg/jour
<u>RANIPLEX</u> °		150mg cp eff 150mg	le soir
<u>PEPDINE</u> °	famotidine	cp 40mg 20mg	40 mg/jour le soir
<u>NIZAXID</u> °	nizatidine	gélules 300mg 150mg	300 mg/jour le soir

c / les topiques antiulcéreux :

Le sucralfate est un complexe d'aluminium actif sur l'ulcère en formant une substance visqueuse et adhésive qui favorise la cicatrisation spontanée.

▶▶▶ <u>ULCAR</u> °)	sucralfate	cp 1000mg	1 à 4 cp/jour
▶▶▶ <u>KEAL</u> °)		sachet 1000mg	1 à 4 sach/jour

d / Les antiacides :

Ils sont étudiés au chapitre "pyrosis et RGO".

Ils peuvent être utilisés en traitement symptomatique des douleurs de l'ulcère gastroduodéal.

e / Les pansements gastriques :

Les pansements gastriques n'étant pas résorbés par le tractus digestif, leur toxicité est nulle.

▶▶▶	<u>ACTAPULGITE</u> °	Silicates	sachets	3 sach/jour
▶▶▶	<u>BEDELIX</u> °	"		
▶▶▶	<u>GASTROPULGITE</u> °	"		
▶▶▶	<u>SMECTA</u> °	"		
▶▶▶	<u>GEL DE POLYSILANE</u> °	Diméticone	sachets	"
▶▶▶	<u>BOLINAN</u> °	Polyvinylpoly- pyrrolidone	cp 2g	2 cp 2 X / j

II / PATHOLOGIES RESPIRATOIRES

1) Les infections broncho-pulmonaires

D'une façon générale, la grossesse aggrave les maladies infectieuses, surtout au cours du dernier trimestre. Avec les infections pulmonaires, un risque supplémentaire menace la mère et le fœtus, en raison des troubles de la régulation respiratoire et circulatoire.

Qu'il s'agisse d'une bronchite aiguë, d'une pneumonie lobaire, d'une pneumonie atypique, d'une pleurésie, le traitement va nécessiter une antibiothérapie. (1) (2)

Nous allons donc passer en revue les différents antibiotiques autorisés chez la femme enceinte. (3) (4)

a / La bronchite aiguë :

- * Principaux germes responsables :
 - Pneumocoque
 - Streptocoque
 - Haemophilus influenzae

* Traitement :

. Antibiotiques *

PENICILLINES

Ce sont des antibiotiques relativement sûrs. Les pénicillines constituent même souvent l'antibiothérapie de choix. Néanmoins, une pénicilline donnée à la mère peut provoquer une sélection de la flore digestive du fœtus, faisant apparaître des multirésistances. Le traitement lors d'une infection digestive du nouveau-né pourra alors poser quelques problèmes.

Pour une bronchite aiguë, on prescrira de préférence une aminopénicilline :

- ampicilline

NEGMAPEN°

gel 500mg
sirop 500mg/dose

2g/jour

<u>ROSAMPLINE</u> °	gel 500mg gel 250mg	2g/jour
<u>PENICLINE</u> ° <u>PENICLINE inj.</u> °	gel 500mg flacon 1000mg	2g/jour 2 à 3 g/jour en 2 à 3 inj.
<u>TOTAPEN</u> °	gel 500mg cp 250mg sirop 500mg/dose sirop 250mg/dose sirop 125mg/dose	2g/jour
<u>TOTAPEN inj.</u> °	flacon 2000mg	2 à 3 g/jour en 2 à 3 inj.
<u>AMPICILLINE inj.</u> °	flacon 1000mg flacon 500mg flacon 250mg	2 à 3 g/jour en 2 à 3 inj.
<u>PROTOTAPEN</u> ° (+probenécide)	sachet 3500mg	1 sachet en 1 seule prise

- dérivés analogues de l'ampicilline :

<u>BACAMPICINE</u> ° <u>PENGLOBE</u> °	Bacampicilline	cp 400mg	0,8 à 1,2 g/jour
<u>PROAMPI</u> °	Pivampicilline	cp 350mg cp 500mg	1 à 2 g/jour

- amoxicilline :

<u>A-GRAM</u> °	gel 500mg cp eff 500mg sirop 500mg/dose sirop 250mg/dose sirop 125mg/dose	1 à 1,5 g/jour
<u>A-GRAM IM</u> °	flacon 50mg	2 g/jour
<u>HICONCIL</u> °	gel 500mg cp eff 500mg sirop 500mg/dose sirop 250mg/dose sirop 125mg/dose	1 à 1,5 g/jour
<u>AMODEX</u> °	gel 250 ou 500mg sirop 250mg/dose sirop 125mg/dose	1 à 1,5 g/jour

<u>AMODEX IM°</u>	flacon 1000mg flacon 500mg	2 g/jour
<u>BRISTAMOX°</u>) <u>GRAMIDIL°</u>)	gel 500mg sirop 250mg/dose sirop 125mg/dose	1 à 1,5 g/jour
<u>CLAMOXYL°</u>	cp 1000mg gel 250 ou 500mg sach 250 ou 500mg sirop 500mg/dose sirop 250mg/dose sirop 125mg/dose	1 à 1,5 g/jour
<u>CLAMOXYL IV°</u>	flacon 2000mg flacon 1000mg flacon 500mg	50 à 150 mg/Kg/jour
<u>ZAMOCILLINE°</u>	gel 500mg sirop 250mg/dose	
<u>FLEMOXINE°</u>	cp 500mg	1 à 1,5 mg/jour

- amoxicilline + acide clavulanique :

<u>AUGMENTIN°</u>	cp 500mg sach 500mg sach 250mg sach 125mg susp. buv. (250mg/dose ou 125mg/dose)	1,5g/jour en 3 prises
<u>AUGMENTIN° inj</u>	flacon 2000mg 1000mg 500mg	1g 2 à 4 X/jour
<u>CIBLOR°</u>	cp 500mg susp. buv. (250mg/dose)	1,5g/jour en 3 prises

Remarque :

Pendant la grossesse, les taux sériques de pénicilline sont diminués de 50% car la clairance rénale est augmentée. Un ajustement de posologie sera donc nécessaire.

Si la femme est allergique aux Pénicillines, on choisira une céphalosporine ou un macrolide.

CEPHALOSPORINES

Leur utilisation pendant la grossesse semble être encore plus sûre que celle des pénicillines. (3)

Exemples de céphalosporines utilisables :*- Céphalosporines de 1ère génération :*

<u>ALFATIL</u> °	Céfaclor	gel 250mg sachets 250mg 125mg sirop 250mg/dose 125mg/dose	0,750g/jour
<u>CEFAPEROS</u> °	Céfatrizine	gel 500mg sirop 250mg/dose 125mg/dose	1g/jour

- Céphalosporines de 2ième génération :

<u>CEPAZINE</u> °	Céfuroxime axétil	cp 250mg 125mg	0,500g/jour
<u>CUROXIME</u> °	Céfuroxime	flacon (IV/IM) 1500mg 500mg 250mg	1,5 à 2 g/jour

- Céphalosporines de 3ième génération :

<u>OROKEN</u> °	Céfixime	cp 200mg sachet 100mg 40mg	0,4g/jour
<u>CEFODOX</u> °	Cefpedoxime	cp 100mg	0,2 à 0,4g/jour

MACROLIDES

Leur utilisation ne pose aucun problème durant la grossesse.

* érytromycine

<u>ERY 500°</u>	érythromycine	cp 500mg	1 à 2 g/jour
<u>ERY 250°</u>	"	sach 250mg	30 à 50 mg/Kg/j
<u>ERY 125°</u>	"	sach 125mg	30 à 50 mg/Kg/j
<u>ERYCOCCI 1000°</u>	"	sach 1000mg	1 sach 2 à 3X/j
<u>ERYCOCCI 500°</u>	"	sach 500mg	30 à 50 mg/Kg/j
<u>ERYCOCCI 250°</u>	"	sach 250mg	30 à 50 mg/Kg/j
<u>PROPIOCINE 500°</u>	"		
<u>PROPIOCINE 250°</u>	"	cp 250mg	30 à 50 mg/Kg/jour
<u>ABBOTICINE Sirop°</u>	"	sirop (200mg/dose)	1/2 à 1 dose 4X/j
<u>ERYTHROCINE 1000°</u>	"	sach 1000mg	1 sach 2 à 3X/j
<u>ERYTHROCINE 500°</u>	"	sach 500mg	30 à 50 mg/Kg/j
<u>ERYTHROCINE Sirop°</u>	"	sirop (500 ou 200 mg/dose)	1g 2X/jour
<u>ERYTHROCINE IV°</u>	"	flacon 1000mg	0,5 à 1 g toutes les 8 à 12 h
<u>ERYTHROGRAM 1000°</u>	"	sach 1000mg	1 sach 2 à 3X/j
<u>ERYTHROGRAM 500°</u>	"	sach 500mg	30 à 50 mg/Kg/j

* spiramycine

<u>ROVAMYCINE 1,5 M.UI°</u>	cp 1,5 M.UI	4 à 6 cp/jour
<u>ROVAMYCINE 3 M.UI°</u>	cp 3 M.UI	2 à 3 cp/jour
<u>ROVAMYCINE Sirop°</u>	sirop (0,375 M.UI/c.à.c)	2 à 4 c.à.c/5Kg/j
<u>ROVAMYCINE IV°</u>	flacon 1,5 M.UI	1,5 M.UI/8 heures

* midécamycine

<u>MIDECACINE°</u>	cp 400mg	1,2 à 1,6 g/jour
--------------------	----------	------------------

* josamycine

<u>JOSACINE°</u>	cp 500mg sach 1000mg sach 500mg sach 250mg sirop dose à 500mg sirop dose à 250mg sirop dose à 125mg	1 à 2 g/jour
------------------	---	--------------

* roxithromycine

<u>RULID°</u> <u>CLARAMID°</u>	cp 150 mg	300mg/jour
-----------------------------------	-----------	------------

. fluidifiants bronchiques (3)

Ils sont tous utilisables chez la femme enceinte, sans aucun danger. Il a même été retrouvé qu'un des métabolites de la Bromhexine (BISOLVON°) induit chez le fœtus la synthèse bénéfique d'un surfactant pulmonaire, (le rôle de ce surfactant pulmonaire est de diminuer la tension de surface du revêtement alvéolaire, ce qui facilite les échanges gazeux).

Quelques exemples de molécules utilisables :

➤➤➤ <u>BISOLVON°</u>	Bromhexine	cp 4 ou 8 mg sol. buv. 2mg/ml	12 à 48 mg/j
➤➤➤ <u>EXOMUC°</u>	N-acétylcystéine	sach 200mg	3 sach/jour
➤➤➤ <u>FLUIMUCIL°</u>			
➤➤➤ <u>MUCOMYST°</u>			

▶▶▶	<u>MUCICLAR</u> °	carbocystéine	sirop (700mg/c.à.s)	3 c.à.s/jour
▶▶▶	<u>BRONCHOKOD</u> °			
▶▶▶	<u>RHINATIOL</u> °			
▶▶▶	<u>MUCITUX</u> °	éprazinone	cp 50mg	3 à 6 cp/jour
	<u>SURBRONC</u> °	ambroxol	cp 30mg	60 à 120mg/jour
	<u>MUXOL</u> °		sol.buv. 15mg/c.à.c	

b / pneumonie lobaire : (2)

* Principaux germes responsables :

- Pneumocoque (90%)
- Klebsiella pneumoniae
- Staphylococcus aureus
- Streptocoque

* Traitement : antibiothérapie

Le traitement de choix est la pénicilline G ou V.

Pénicilline G :

PENICILLINE G° Benzylpénicilline flacon IM/IV 2 à 6 M.UI/j
(1 M.UI)

Pénicillines G semi-retard :

BICLINOCILLINE° Bénéthamine- flacon IM 0,5 à 1 M.UI/j
pénicilline (1 M.UI)
+ Benzylpénicilline

BIPENICILLINE° Procaïne- flacon IM 2 à 4 M.UI/j
pénicilline (1 M.UI)
+ Benzylpénicilline

Pénicillines G retard :

EXTENCILLINE° Benzathine- flacon IM 2,4 M.UI/j
benzylpénicilline (2,4 ; 1,6
ou 0,6 M.UI)

Pénicilline V :

ORACILLINE° Phénoxy- cp 1 M.UI 2 à 4 M.UI/j
méthylpénicilline susp. buv.
1 M.UI/dose

OSPEN° " cp 1 M.UI "

On peut aussi proposer :

- * un macrolide
- * amoxicilline + acide clavulanique (AUGMENTIN°, CIBLOR°)
- * une céphalosporine

c / pneumonie atypique (2)

* Principaux germes responsables :

- Mycoplasma pneumoniae
- Legionella
- Chlamydiae
- Coxiella burneti

* traitement :

Le traitement de choix sera un macrolide :

Et il n'y aura pas d'autre alternative car les autres traitements sont interdits à la femme enceinte.

Pourquoi ?

- > les tétracyclines entraînent -des anomalies des membres
-une dyschromie dentaire
(31)
- > la rifampicine : un syndrome hémorragique néo-natal
- > les fluoroquinolones : -une toxicité articulaire
-un ictère néo-natal
-une acidose
- > les phénicolés : -une fissure de la voûte palatine
-un syndrome gris (anorexie, détresse respiratoire, cyanose, collapsus cardiovasculaire mortel)

d / pleurésie :

* Principaux germes responsables :

- Anaérobies strictes
- Klebsiella pneumoniae
- Staphylocoque

* Traitement :

1/ On choisit en priorité :

Pénicilline G + Métronidazole

Sauf au cours du 1er trimestre car le métronidazole est interdit. Aucune étude ne permet d'affirmer sa tératogénicité mais il serait cancérigène et mutagène. On l'évitera donc sauf en cas d'absolue nécessité : un germe anaérobie.

<u>FLAGYL</u> °	Métronidazole	cp 500mg cp 250mg susp. buv. (125mg/c.à.c)	1 à 1,5 g/jour
<u>FLAGYL 0,5% inj</u> °		flacon (100ml=500mg)	"
<u>METRONIDAZOLE 0,5%</u> °		"	"

2/ En alternative :

- amoxicilline + acide clavulamique (AUGMENTIN°, CIBLOR°)
- la clindamycine (DCI), (famille des LINCOSANIDES), aucune étude n'a prouvé sa tératogénicité.

<u>DALACINE 150mg</u> °	Clindamycine	gel 150mg	0,6 à 2,4 g/jour
<u>DALACINE 75mg</u> °	"	gel 75mg	"
<u>DALACINE Inj</u> °	"	amp 4ml=600mg	"

Remarque :

les aminosides sont à éviter car responsables d'ototoxicité sur le fœtus.

2) La sinusite : (2)

La sinusite qui survient dans les premiers mois ne subit pas de modification dans son caractère du fait de la grossesse. A partir du 6ième mois, l'apparition d'une sinusite est souvent plus pénible : fébrile, suppurée, résistante aux traitements médicaux habituels.

La thérapie sera d'autant plus active que l'on est loin du terme. En effet, l'accouchement résoudra spontanément l'infection et la guérison sera rapide.

Une sinusite chronique peut, même si elle préexistait à la grossesse, guérir après l'accouchement.

Les sinusites allergiques sont souvent aggravées dans les premiers mois, puis s'atténuent après le 5ième mois. (2)

* Principaux germes responsables :

	(-Haemophilus influenzae		(-Anaérobies
	(-Pneumocoque		(-Pseudomonas
aiguë	(-Staphilococcus aureus	chronique	(-Bacilles
	(-Branhamella catarhalis		(Gram négatif
	(-Streptococcus pyogenes		(-Streptocoque
			(-Pneumocoque
			(-Staph.aureus

Le traitement comportera : (4)

- une antibiothérapie adaptée
- un A.I.N.S.
- une humidification du nez
- un drainage éventuel

1 / ANTIBIOTHERAPIE

Rappelons les antibiotiques autorisés chez la femme enceinte

- * Pénicillines
- * Céphalosporines
- * Macrolides
- * Synergistines (Pristinamycine ; PYOSTACINE°)
- * Polypeptides (Colimycine ; COLIMYCINE°)

2 / A.I.N.S. (28) (29)

Le risque des AINS est mal connu.

Seul l'indométacine a été reconnue responsable d'agénésie du pénis, de phocomélie, de fentes palatines. Par prudence, on

déconseillera tout A.I.N.S. lors du premier trimestre.

Par contre, il a été dit que l'indométacine peut être utilisée en vue d'assurer le bon déroulement de la grossesse. En effet, elle va inhiber la synthèse des prostaglandines (en inhibant la cyclooxygénase), qui présentent une activité ocytotique (stimulant la contraction des muscles lisses). En diminuant la motricité utérine, l'indométacine peut être efficace pour mener à terme des grossesses difficiles, mais ceci reste très controversé. (29)

Cependant, l'activité inhibitrice de la synthèse des prostaglandines peut être à l'origine d'accidents chez le fœtus (administration au cours du 3ième trimestre): (3)

- fermeture prématurée du canal artériel, ce qui peut entraîner une hypoxie néonatale, quelquefois mortelle.
- hypertension artérielle pulmonaire (28)
- insuffisance rénale (28)

Eventuellement :

- entérocolite nécrosante
- coloration anormale de la peau
- troubles électrolytiques
- saignements
- déplacement de la bilirubine de sa fixation protéique

En conclusion :

L'utilisation d'un A.I.N.S. doit être évitée au cours des 1er et 3ième trimestres.

A.I.N.S. autorisés au cours du 2ième trimestre : (3)* Les arylpropioniques

<u>PROFENID</u> °	Kétoprofène	gel 50mg cp 100mg suppos 100mg	100 à 300mg/j
<u>PROFENID LP 200</u> °	"	cp 200mg	200mg/jour
<u>BI-PROFENID</u> °	"	cp 150mg	150 à 300mg/j
<u>PROFENID Inj</u> °	"	flacon IM (5ml=100mg)	100 à 200mg/j
<u>BRUFEN</u> °)	Ibuprofène	cp 400mg	4 à 6 cp/jour
<u>FENALGIC</u> °)		suppos 500mg	1 à 2 sup/jour
<u>APRANAX</u> °	Naproxène	cp 550mg cp 275mg sach 500mg sach 250mg	550 à 1100mg/j

<u>NAPROSYNE</u> °	"	cp 500mg cp 250mg suppos 500mg suppos 250mg	500 à 1000mg/j
<u>CEBUTID</u> °	Flurbiprofène	cp 100mg cp 50mg suppos 100mg	100 à 300mg/j
<u>CEBUTID LP 200</u> °	"	gel 200mg	200mg/j
<u>MINALFENE</u> °	Alminoprofène	cp 150 mg	3 à 6 cp/jour
<u>SURGAM</u> °	Acide tiaprofénique	cp 100mg suppos 300mg	3 à 6 cp/jour 1 sup 2X/jour

* Les arylacétiques

<u>VOLTARENE</u> °	Diclofénac	cp 50 mg	75 à 150mg/j
<u>VOLTARENE LP</u> °	"	cp 100mg	100 mg/j
<u>VOLTARENE 100 Suppos</u> °	"	suppos 100mg	100 à 200mg/j
<u>VOLTARENE Inj</u> °	"	amp 3ml=75mg	IM : 1 amp/j
<u>VOLDAL</u> °	"	cp 50 mg	75 à 150mg/j
<u>VOLDAL LP</u> °	"	cp 100mg	100mg/j
<u>VOLDAL 100 Suppos</u> °	"	suppos 100mg	100 à 200mg/j
<u>VOLDAL Inj</u> °	"	amp 3ml=75mg	IM : 1 amp/j
<u>XENID</u> °	"	cp 50mg	75 à 150mg/j
<u>XENID LP</u> °	"	cp 100mg	100mg/j
<u>XENID 100 Suppos</u> °	"	suppos 100mg	100 à 200mg/j
<u>XENID Inj</u> °	"	amp 3ml=75mg	IM : 1 amp/j
<u>FENTAC</u> °	Fentiazac	cp 200mg	300 à 600mg/j

* Les arylcarboxyliques

<u>CINOPAL</u> °	Fenbufène	gel 300mg	300 à 900mg/j
<u>LODINE</u> °	Etodolac	cp 200mg cp 100mg	400mg/j

* Les fénamates

<u>NIFLURIL</u> °	Acide niflumique	gel 250mg	3 à 6 gel/jour
<u>NIFLURIL 700mg</u> °	"	suppos 400mg	1 sup 2X/j
<u>PONSTYL</u> °	Acide méfénamique	gel 250mg	3 à 6 gel/jour
<u>PONSTYL Suppos</u> °	"	suppos 500mg	1 à 3 sup/j

3) Le rhume : (3) (4)

On distinguera . la rhinite infectieuse et purulente
 . la rhinite allergique

a/ La rhinite infectieuse = rhume

* Principaux germes responsables :

- Streptocoque A
- Pneumocoque

* Traitement habituel :

- un antiseptique
- un antibiotique
- un vasoconstricteur
- aspirine/paracétamol

. Antiseptiques par voie nasale : (4)

Ils ne présentent aucun danger pour le foetus.

▶▶▶ <u>NECYRANE</u> °	Benzalkonium	sol.nas.1,9g/100ml	3 à 6 inst./j
▶▶▶ <u>PROPIONATE</u>	Benzododécinium	" 2,5 ou 5%	4 inst./j
▶▶▶ <u>de sodium</u> °			
▶▶▶ <u>PRORHINEL</u> °	Benzododécinium + oléosorbate 80	" 0,5mg/amp 20mg/amp	1 à 3 inst./j
▶▶▶ <u>RHINO-BLACHE</u> °	Chlorhexidine + citrémonium	" 0,5mg/amp 0,2mg/amp	3 à 6 inst./j
▶▶▶ <u>NOSTRIL</u> °	"	" "	" "

▶▶▶	<u>BALSAMORHINOL</u> °	Chlorobutanol "	0,4g/100ml	3 à 4 gouttes dans chaque narine
▶▶▶	<u>BALSOFLETOL</u> °	Rétinol	amp à verser dans flacon pulvérisateur (500 000 UI/amp)	2 à 3 pulv./j
▶▶▶	<u>BALSOFUMINE</u> °	Balsofumine	solution pour inhalation (1%)	1 c.à.c dans un bol d'eau très chaude
▶▶▶	<u>INHAXOL</u> °	Céthexonium	solution nasale 11,6 g/flacon	3 à 6 inst./j
▶▶▶	<u>PERUBORE</u> °	essences végétales	cp pour inhalation ou gargarisme	2 cp/bol d'eau bouillante ou par verre d'eau chaude
▶▶▶	<u>RHIN-ATP</u> °		solution nasale Triphosadénine 0,1 g/amp + sulfasuccinamide 0,22 g/amp	3 à 6 pulv./j
▶▶▶	<u>SOUFRANE</u> °	Acide ténoïque	sotuté nasal 2,34 g/100ml	4 à 6 pulv./j

. Antibiotiques par voie nasale : (4)

Ils sont sans danger également

▶▶▶	<u>ARGICILLINE Simple</u> °	Méthodicine	sol.nas. (0,002g/fl)	3 à 6 inst./j
▶▶▶	<u>SOFRAMYCINE Simple</u> °)			
▶▶▶	<u>ISOFRA</u> °) Framycétine	sol.nas.	"
▶▶▶	<u>RHINOTROPHYL</u> °)	(1,25g/100ml)	
▶▶▶	<u>LOCABIOTAL Pressurisé</u> °	Fusafungine	aérosol (1,18g/100g)	4 inst. 4X/j

. Vasoconstricteurs : (4)

Les vasoconstricteurs existent sous 2 formes : orale et nasale. En raison de leur passage systémique, les formes orales sont à éviter chez la femme enceinte, car leur innocuité n'a jamais été prouvée. On évitera donc RHINALAIR°, DENORAL°, RUPTON°, TRIAMINIC°, SUP-RHINITE°, ACTIFED°, RINUREL° et RINUTAN°.

Ces médicaments contiennent un principe actif antihistaminique, en plus d'un vasoconstricteur (sauf RHINALAIR°) ce qui accentue leur contre-indication durant la grossesse.

En effet, aucune étude prospective n'a jusqu'alors permis de mettre en évidence l'innocuité des antihistaminiques. (3)

En revanche, les vasoconstricteurs sous la forme nasale sont autorisés.

Ce sont tous des solutés nasaux.

▶▶▶ <u>ATURGYL</u> °	Fénoxazoline	3 pulvérisations/j
▶▶▶ <u>ILIADINE 50 OU 25</u> °	Oxymétazoline	3 gouttes 2 à 3X/j
▶▶▶ <u>PERNAZENE</u> °	Tymazoline	3 à 6 pul / jour
▶▶▶ <u>BIPHEDRINE</u> °	Ephédrine Camphre Eucalyptol	3 gouttes 3 à 5X/j
▶▶▶ <u>RHINO-SULFURYL</u> °	Ephédrine Amyléine	6 à 7 pulv./jour
<u>SINEX</u> °	Oxymétazoline camphre Menthol	3 à 4 pulv./jour

Certains sont associés à un antibiotique :

<u>FRAZOLINE</u> °	Naphazoline + <u>framycétine</u>	soluté nasal	3 à 6 pulv./j
--------------------	-------------------------------------	--------------	---------------

à un corticoïde :

<u>DERINOX</u> °	Naphazoline + <u>prednisolone</u>	soluté nasal	3 à 6 pulv./j
<u>DETURGILONE</u> °	Fénoxazoline + <u>prednisolone</u>	soluté nasal	3 à 6 pulv./j

. Aspirine / paracétamol

Ces 2 principes actifs seront étudiés au chapitre "Douleur".
Notons simplement que seul le paracétamol est autorisé chez la femme enceinte.

4) La toux : (3) (4)

Il faudra distinguer la toux sèche et non productive qui nécessite un antitussif, et la toux grasse et productive qui réclame l'emploi d'un fluidifiant bronchique.

Peu de données sont actuellement disponibles sur la tératogénicité de ces classes thérapeutiques. Il a toutefois été noté un taux de malformations supérieur chez les nouveaux-nés de mères ayant été traitées par des antitussifs.

* Les antitussifs

a / *Les antitussifs opiacés*

Ils sont généralement contre-indiqués chez la femme enceinte au cours du premier trimestre en raison d'un manque de données sur leur tératogénicité. En outre, au voisinage du terme, les risques d'apnée, de dépression respiratoire et d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né interdisent leur utilisation.

Sont donc utilisables au cours du 2ième trimestre seulement

▶▶▶	<u>AKINDEX</u> °	Dextrométhorphane	sirop (20mg/c.à.s)	60 à 120mg/j
▶▶▶	<u>CAPSYL</u> °	Dextrométhorphane	capsule 15mg	"
▶▶▶	<u>DEXIR</u> °	Dextrométhorphane	sirop (15mg/c.à.s)	"
▶▶▶	<u>NODEX</u> °	Dextrométhorphane	sirop (37,5mg/c.à.s)	"
▶▶▶	<u>TUXIUM</u> °	Dextrométhorphane	capsule 30mg	"
▶▶▶	<u>TUSSISEDAL</u> °	Noscapine	sirop (5mg/c.à.c)	30 à 60mg/j
▶▶▶	<u>DENORAL</u> °	Pholcodine	sirop (13,5mg/c.à.s)	2 à 3 c.à.s/j
▶▶▶	<u>TROPHIRES</u> °	Pholcodine	sirop (20mg/c.à.s)	3 c.à.c/j
▶▶▶	<u>CODETHYLIN</u> °	Codéthyline	cp 60mg	30 à 50 mg/j
▶▶▶	<u>NEO-CODION</u> °	Codéine) cp 16mg	3 à 4 cp/jour
		+ codéthyline) suppos 20mg	2 à 3 sup/j
			sirop	3 à 4 c.à.s/j
			(0,14g/100g)	
▶▶▶	<u>POLERY</u> °	"	sirop	2 à 5 c.à.s/j
			(0,04g/200ml)	

b / antitussifs non opiacés

▶▶▶ <u>PAXELADINE</u> °	Oxéladine	gélules 40mg sirop (10mg/mes)	2 à 3 gel/j 2 à 5 mes/j
▶▶▶ <u>BECANTEX</u> °	Dibunate de sodium	cp 30mg sirop (30mg/c.à.s)	3 à 6 cp/j 3 à 6 c.à.s/j
▶▶▶ <u>RESPILENE</u> °	Zipéprol	sirop (75mg/c.à.s)	3 à 4 c.à.s/j
▶▶▶ <u>SILOMAT</u> °	Clobutinol	cp 40mg sirop à 0,4%	3 à 6 cp/j 3 à 4 c.à.s/j

* Les fludifiants bronchiques

Rappelons qu'ils sont prescrits uniquement pour une toux grasse. Les antitussifs sont dans ce cas interdits : une toux productive est un élément fondamental de la défense bronchopulmonaire et doit être respectée. Les fludifiants aideront l'expectoration.

Rappelons quelques spécialités utilisables :

BISOLVON°, MUCOMYST°, SURBRONC°, ...

5) La grippe :

Il faut comparer la grippe saisonnière banale qui n'est souvent qu'un catarrhe des voies respiratoires supérieures, se traitant pratiquement comme un rhume, et la grippe épidémique qui peut s'avérer très grave pour le fœtus. Il peut en effet y avoir accouchement prématuré ou mort du fœtus in utero. De plus, chez la mère, les complications de la grippe sont plus graves : poumon, péritoine.

Le traitement de la grippe durant la grossesse n'a rien de particulier. Cependant, il ne faut pas hésiter à employer l'antibiothérapie pour minimiser les risques de surinfection bactérienne. (2)

* Principal germe responsable : Myxovirus influenzae

* traitement classique :

Il n'y a aucun traitement curatif, il sera symptomatique.

- respirer des inhalations de vapeurs d'eau à 40°C 3 à 4 fois par jour.

- antitussif non opiacé
- antibiotique : macrolide ou ampicilline.

* Les antiviraux :

L'amantadine (MANTADIX°) et la rimantadine (ROFLUAL°), ne seront pas utilisés chez la femme enceinte en raison des risques de malformations osseuses, de troubles cardiovasculaires et pulmonaires.

* La vaccination :

Le vaccin antigrippal est dépourvu de tout danger pour la femme enceinte. Il s'agit d'un virus inactivé.

Présentations : (4)

MUTAGRIP PASTEUR°
 VAXIGRIP°
 VACCIN GRIPPAL RONCHESE VGR°
 IMMUGRIP°
 PREVIGRIP°
 TETAGRIP 05° (+ tétanos)

Inconvénients : (3)

- . ce vaccin n'est efficace que dans 70 à 90% des cas
- . il peut provoquer une fièvre modérée pendant 12 à 48h

6) L'asthme : (2)

Une femme enceinte sur 100 est asthmatique. La plupart des asthmes observés chez la femme enceinte sont antérieurs à la grossesse. Ils peuvent être aggravés ou améliorés par la grossesse. Mais il existe aussi des asthmes proprement gravidiques.

La première crise éclate parfois dès le début de la grossesse. Cet asthme disparaîtra avec l'accouchement.

L'asthme est de bon pronostic pour la mère et l'enfant. Les accidents graves pouvant aller jusqu'à la mort du fœtus et de la mère ne se rencontrent qu'avec l'état de mal asthmatique.

En revanche, si l'asthme est mal contrôlé et traité pendant la grossesse, on peut craindre une hypoxie du fœtus lors des crises, mais aussi un enfant de faible poids à la naissance ou même prématuré. Il convient donc de ne pas interrompre un traitement antiasthmatique chez une femme enceinte et d'en envisager un s'il s'agit d'un asthme gravidique.

Sur le plan étiologique, puisque l'on s'adresse à une population jeune, il s'agira le plus souvent d'asthmes allergiques dus à des pneumallergènes variés (acariens, poussières de maison, moisissures domestiques, pollen de

graminées, protéines d'origine animale, pneumallergènes professionnels : boulangerie, salon de coiffure, animaux de laboratoire, travail des plastiques, vernis, peintures). Il peut aussi s'agir d'une substance ingérée : trophallergènes (ex: conservateurs alimentaires), ou d'un médicament (conservateurs, colorants).

Traitement (4)

Le traitement chez la femme enceinte exclut certaines molécules.

1 / traitement de fond

a) Les bronchodilatateurs :

- Les β_2 -stimulants :

<u>VENTOLINE aérosol</u> °	Salbutamol	aérosol doseur (100µg/ bouffée)	1 à 2 bouffées 3 à 4X/j
<u>VENTOLINE comprimés</u> °	"	cp 2mg	1 à 2 cp 3 à 4X/j
<u>VENTOLINE Buvable</u> °	"	flacon (2mg/mes)	1 à 2 mes 3 à 4X/j
<u>EOLINE Aérosol</u> °	"	aérosol doseur (100µg/ bouffée)	1 à 2 bouffées 3 à 4X/j
<u>SPREOR Aérosol</u> °	"	aérosol doseur (100µg/ bouffée)	1 à 2 bouffées 3 à 4X/j
<u>VENTODISKS 200ug</u> °	"	doses de poudre (100µg/ dose)	1 à 2 inhalations 3 à 4X/j
<u>BRICANYL Aérosol</u> °	Terbutaline	aérosol doseur (250µg/ bouffée)	1 à 2 bouffées 3 à 4X/j
<u>BRICANYL Turbuhaler</u> °	"	poudre	1 inhalation buccale 3 à 4X/j

<u>BRICANYL LP 5mg°</u>	"	cp 5mg	1 cp 2X/j
<u>BRICANYL Comprimés°</u>	"	cp 2,5mg	1 cp 3X/j
<u>BEROTEC Aérosol°</u>	Fénotérol	aérosol doseur (200µg/ bouffée)	1 à 2 bouffées 3 à 4X/j
<u>MAXAIR Autohaler°</u>	Pirbutérol	aérosol doseur (200µg/ bouffée)	1 à 2 bouffées 3 à 4X/j

- Les anticholinergiques :

<u>TERSIGAT°</u>	Oxitropium bromure	flacon (100µg/ bouffée)	2 bouffées 2 à 3X/j
<u>ATROVENT°</u>	Ipratropium bromure	flacon (20µg/ bouffée)	2 à 4 bouffées 3 à 4X/j

- anticholinergique + β_2 - stimulants :

<u>BRONCHODUAL°</u>	Fénotérol + Ipratropium	flacon (50µg/bouffée 20µg/bouffée)	2 à 4 bouffées 3 à 4X/j
---------------------	----------------------------	--	----------------------------

- La théophylline (méthylxanthine) :

Elle n'est pas considérée comme tératogène, mais elle pose des problèmes en fin de grossesse : risques de tachycardie et d'hyperexcitabilité chez le nouveau-né car le fœtus transforme la théophylline en caféine.

De plus, la théophylline a un index thérapeutique très faible, la rendant difficile à prescrire. Les taux sériques devront être surveillés, et se maintenir entre 15 et 20 µg/ml. (3)

Spécialités utilisables pendant les 2 premiers trimestres :

▶▶▶ <u>ARMOPHYLLINE</u> °	gélules 200, 100 et 50 mg)
▶▶▶ <u>CETRAPHYLLINE</u> °	gélules 250 et 125 mg)
▶▶▶ <u>DILATRANE L.A.</u> °	gélules 300, 200, 100 et 50mg)
▶▶▶ <u>DILATRANE Sirop</u> °	sirop 10mg/ml)
▶▶▶ <u>THEOPHYLLINE</u> °	cp 100mg, sirop 12mg/ml, suppos 350mg)
▶▶▶ <u>THEOPHYLLINE LP</u> °	cp 200, 100 et 50mg)
▶▶▶ <u>THOLAIR</u> °	cp 125 mg)
▶▶▶ <u>THOLAIR LP</u> °	cp 175 et 100 mg)
▶▶▶ <u>THEOSTAT</u> °	cp 300 et 100 mg)
▶▶▶ <u>XANTHIUM</u> °	cp 300 et 100 mg)
▶▶▶ <u>TECHNIPHYLLINE</u> °	gélules 250 et 100 mg)
<u>EUPERON XANTHIQUE</u> °	cp 100 mg, suppos 200 mg)

posologie : 10 mg/Kg/jour

- Autres méthylxanthines :

▶▶▶ <u>PLANPHYLLINE</u> °	Aminophylline	cp 300mg	10/15 mg/Kg/j
▶▶▶ <u>TRENTADIL</u> °	Bamifylline	cp 300mg suppos 750mg	4 à 6 cp/j 1 à 2 sup/j

b) Antiinflammatoires : corticothérapie :

Les corticoïdes utilisés sous forme d'aérosol sont considérés comme sans danger mais par prudence, on évite leur prescription durant le premier trimestre de la grossesse.

Corticoïdes utilisables lors des 2 et 3ièmes trimestres.
(En aérosol).

<u>BECOTIDE Aérosol 250</u> °	Béclométhasone dipropionate	flacon (250µg/ bouffée)	1 bouffée 2 à 4X/j
<u>BECOTIDE Aérosol 50</u> °	"	flacon (50µg/ bouffée)	2 bouffées 3 à 4X/j
<u>ALDECINE Aérosol</u> °	"	flacon (50µg/ bouffée)	"
<u>AUXISONE</u> °	Dexaméthasone isonicotinate	flacon (125µg/ bouffée)	2 bouffées 2X/j
<u>BRONILIDE 250</u> °	Flunisolide hémihydrate	flacon (250µg/ bouffée)	"

<u>VENTIDE Aérosol</u> °	Béclométhasone + salbutamol	flacon (50µg, 100µg/ bouffée)	2 bouffées 3 à 4X/j
--------------------------	--------------------------------	--	------------------------

c) Les antiallergiques :

- Les cromones :

En raison de la très faible résorption de ces produits (3%), leur prescription ne pose aucun problème à la femme enceinte, mais par prudence et par manque de données, on ne les prescrira pas pendant les 3 premiers mois.

<u>LOMUDAL Capsules</u> °	Cromoglycate disodique	capsule 20mg	1 cap 3 à 4X/j
<u>LOMUDAL Poudre</u> °	"	aérosol (5mg/ bouffée)	2 bouffées 3 à 4X/j
<u>LOMUDAL Solution</u> °	"	aérosol amp 20mg	1 amp 3 à 4X/j
<u>TILADE</u> °	Nédocromil	flacon (2mg/bouffée)	2 bouffées 2X/j

- Le kétotifène :

C'est un antiasthmatique ayant des effets antihistaminiques. Par manque de données, on l'interdit lors du premier trimestre.

<u>ZADITEN</u> °	Kétotifène	gélules 1mg) sol.buv. 1mg/mes)	1 mg/j puis 2mg/j
------------------	------------	-------------------------------------	----------------------

2 / traitement de la crise :

Il comprend surtout un bronchodilatateur.

a- Bronchodilatateur β_2 -stimulant :

- . par aérosol doseur ou par nébulisation
- . ou par voie SC ou IM :

<u>VENTOLINE 0,5mg/ml</u> °) Salbutamol	amp 1ml=0,5mg	1 amp toutes les 4 à 6h
<u>SALBUMOL 0,5mg/ml</u> °			
<u>SALBUMOL FORT</u> °	"	amp 5ml=5mg	0,1 à 0,2 ug/Kg/mn
<u>BRICANYL Inj</u> °	Terbutaline	amp 1ml=0,5mg	"

Remarques :

. Les β_2 -stimulants sont utilisés comme tocolytiques et leurs effets bénéfiques dans les menaces d'accouchement prématuré sont aujourd'hui démontrés.

. Cependant, ils ne sont pas dépourvus d'effets sur le foetus car ils passent la barrière placentaire.

- ils augmentent le rythme cardiaque du foetus
- ils peuvent induire une hyperglycémie foetale

b- Bronchodilatateur méthylxanthine, injectable.

Il faut toujours garder à l'esprit qu'en fin de grossesse, il existe un risque de tachycardie et d'hyperexcitabilité du foetus.

<u>THEOPHYLLINE Inj</u> °	Théophylline	amp 240mg	5 à 6 mg/Kg en 30 mn
<u>TRENTADIL Inj</u> °	Bamifylline	amp 300mg	2 à 4 amp en IV (5h), ou 150mg/j en IM

Le traitement de la crise d'asthme rebelle peut comporter aussi un corticoïde par voie IM ou IV. On choisira de préférence un médicament sans conservateur qui peut être allergisant (Ex de conservateur : les sulfites, le parabens).

<u>SOLUMEDROL</u> °	Méthylprednisolone	flacon IM,IV (20,40,120 ou 500mg)	20 à 60mg/j
<u>CELESTENE</u> <u>CHRONODOSE</u> ° (effet retard)	Bétaméthasone	amp 5mg IM	1 à 2 amp/ semaine

REMARQUE générale concernant la prise de corticoïdes chez une femme enceinte : (23)

Les glucocorticoïdes ont été incriminés dans l'étiologie de certaines malformations. De plus, la preuve de leur innocuité sur l'embryon n'a pas été faite. Les résultats des observations cliniques sont d'interprétation difficile. Les malformations rencontrées sont de plusieurs types :

- fentes palatines (bec de lièvre)
- malformations cardiaques
- hydrocéphalie (accumulation de liquide céphalorachidien dans les ventricules cérébraux)
- anencéphalie (absence totale ou partielle de cerveau)
- pied-bot
- cyclopie (rapprochement et fusion partielle ou complète des 2 yeux en une seule orbite)
- hypertrophie corticosurrénalienne
- insuffisance surrénalienne aiguë
- retard de croissance intra-utérin
- prématurité

Le taux de ces accidents est légèrement supérieur à celui trouvé dans la population normale. Néanmoins, l'augmentation de la fréquence des malformations doit être interprétée avec réserve car il s'agit de grossesses pathologiques : la mère présente une pathologie chronique nécessitant la prise de corticoïdes durant toute la grossesse (maladie de Crôhn, polyarthrite rhumatoïde, asthme ...)

On conviendra donc globalement que les corticoïdes font courir un risque tératogène modéré, et qu'ils devront être évités durant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Récemment, il a été admis que les corticoïdes induisent la synthèse de surfactant pulmonaire chez le fœtus et qu'ils peuvent donc être utilisés dans ce but chez le prématuré présentant une détresse respiratoire (maladie des membranes hyalines : dépôt fibrineux tapissant les alvéoles pulmonaires).

(C'est aussi le cas d'un fluidifiant bronchique : le BISOLVON°, et d'un A.I.N.S. : l'INDOCID°).

EN RESUME

	traitement de fond	traitement de la crise
1er trimestre	<u>BRONCHODILATATEUR</u> - β_2 -stimulant - anticholinergique - méthylxanthine	<u>BRONCHODILATATEUR</u> - β_2 -stimulant (aérosol) -méthylxanthine (inj) <u>CORTICOIDES en inj</u>
2me trimestre	<u>BRONCHODILATATEUR</u> - β_2 -stimulant - anticholinergique - méthylxanthine <u>CORTICOIDES</u> en inhalation <u>ANTIALLERGIQUE</u>	
3me trimestre	<u>BRONCHODILATATEUR</u> - β_2 -stimulant -anticholinergique <u>CORTICOIDE</u> en inhalation <u>ANTIALLERGIQUE</u>	<u>BRONCHODILATATEUR</u> - β_2 -stimulant (aérosol) <u>CORTICOIDE (inj)</u>

III / PATHOLOGIES GYNECOLOGIQUES ET URINAIRES

1) Infections des voies génétales basses

Durant la grossesse, le milieu vaginal subit d'importantes modifications physiques, chimiques et biologiques, sous l'influence des oestrogènes et de la progestérone.

Ce changement s'exprime par la leucorrhée physiologique de la grossesse, typiquement abondante, épaisse et blanchâtre.

Mais parallèlement, le pH du milieu vaginal chute et cette hyperacidité va favoriser l'éclosion de mycoses et candidoses. De plus, les modifications de la muqueuse s'accompagnent d'une stase lymphatique dans le tissu interstitiel qui favorise la pullulation microbienne.

Les infections les plus fréquemment rencontrées sont les vulvovaginites et les cervicites (infection du col de l'utérus).

(1) (2)

Principaux germes responsables et leur traitement :

a - Gonocoque : Neisseria gonorrhoeae :

La gonococcie de la grossesse est une forme aiguë, bruyante (pertes épaisses et verdâtres) et de diagnostic facile.

Cette infection est, en général, sans influence sur la grossesse si elle est traitée correctement. Par contre une gonococcie ascendante peut entraîner un avortement ou un accouchement prématuré. (2)

Traitement : antibiothérapie par voie générale : (4)

- une pénicilline :

<u>PROTOTAPEN</u> ° ampicilline + probénécide	sachet 3500mg	1 sachet en 1 prise
--	---------------	------------------------

- une céphalosporine :

<u>ROCEPHINE</u> ° ceftriaxone	flacon 500mg IV	250 à 500mg en dose unique
--------------------------------	-----------------	-------------------------------

- un macrolide :

<u>ROVAMYCINE</u> ° spiramycine	cp 1,5 M.UI	1 cp en dose unique
---------------------------------	-------------	------------------------

b - chlamydia trachomatis :

C'est une infection relativement fréquente : 2 à 8% des femmes enceintes sont touchées. Son influence sur la grossesse reste très discutée. (2)

Traitement : un macrolide

ERYTHROCINE° Erythromycine sachet 2g/j pendant 14j
(1000 ou 500mg)

c - Mycoplasme (Mycoplasme hominis ou Ureaplasma urealytica)

Traitement : un macrolide pendant 10 à 14 jours.

d - Trichomonas vaginalis :

L'infection se traduit par une leucorrhée verdâtre et malodorante.

Traitement : un nitro-imidazolé

Le métronidazole (FLAGYL°) n'est pas tératogène mais serait cancérigène et mutagène donc est contre-indiqué durant le premier trimestre de la grossesse.

Il en est de même pour le tinidazole (FASIGYNE°), et le nimorazole (NAXOGYN 1000°).

Seul le ténonitrazole (ATRICAN°) est utilisable tout au long de la grossesse. (3)

<u>FLAGYL</u> °	Métronidazole	cp 250 ou 500mg	2g en prise unique
<u>FASIGYNE 500</u> °	Tinidazole	cp 500 mg	"
<u>NAXOGYN 1000</u> °	Nimorazole	cp 1000mg	"
<u>ATRICAN</u> °	Ténonitrazole	cp 100mg	4 à 6 cp/j pendant 3 à 10j

Traitement d'appoint : formes locales

<u>FLAGYL</u> °	Métronidazole	ovules 500mg	1 à 2 ovules/j pendant 10 à 20j
<u>GYNOPLEX</u> °	Acétarsol	cp gynéco. (0,25g)	1 à 2 cp/j pendant 10 à 20j
<u>GYNOTHERAX</u> °	Chlorquinaldol	mousse gynéco. (1%)	1 inj vagi./j pendant 10 à 20j

Ces trois derniers produits sont utilisables tout au long de la grossesse.

e - Candida albicans

Les vulvovaginites à *Candida albicans* sont gravidiques par excellence, (faible pH du milieu vaginal). Elles se manifestent par une sensation de cuisson vulvaire et de prurit, de leucorrhées discrètes. (2)

Traitement : ANTIFONGIQUES

<u>FUNGIZONE</u> °	Amphotéricine B	caps.250mg	5 à 8 caps./j
		susp.buv. (500mg/c.à.c)	3 à 4 c.à.c/j
<u>FUNGIZONE Lotion</u> °	"	lotion 3%	2 à 4 appli./j
<u>MYCOSTATINE</u> °	Nystatine	cp 500 000 UI	8 à 12 cp/j
		cp gynéco.	1 à 2 cp le
		100 000 UI	soir pendant 3 semaines

En alternative ou en complément :

>>> <u>GYNO-DAKTARIN</u> °	Miconazole	ovules 100mg	1 ovule matin et soir 7 jours
		ovules 400mg	1 ovule le soir 3 à 6 jours
		gel(100mg/dose)	1 dose matin et soir 7 jours
>>> <u>GYNO-PEVARYL</u> °	Econazole	ovule LP 150mg	prise unique
		ovule 150mg	1 ovule le soir 3 à 6 jours
		ovule 50mg	1 ovule le soir 2 semaines
		crème (1%)	1 dose le soir 2 semaines
<u>GYNO-TROSYD</u> °	Ticonazole	ovule 300mg	prise unique
>>> <u>FAZOL G</u> °	Isoconazole	ovule 300mg	1 ovule le soir 3 jours
>>> <u>GYNOMYK</u> °	Butoconazole	ovule 100mg	1 ovule le soir 3 à 6 jours

2) Infections des voies génitales hautes : salpingite

La salpingite est une inflammation aiguë ou chronique des trompes de Fallope.

C'est une des causes les plus importantes de la stérilité féminine.

Les salpingites contemporaines de la grossesse sont très rares. Les quelques cas observés ne dépassent pas le stade congestif car elles cèdent facilement aux antibiotiques. (1) (2)

* Principaux germes responsables :

- Bacilles Gram négatif (40%) : Escherichia coli
- Chlamydia trachomatis (30%)
- Mycoplasmes : Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealytica
- Staphylocoques (10%)
- Streptocoques (10%)

* Traitement :

Une salpingite est souvent polymicrobienne.

On prescrira donc une pénicilline (ou une céphalosporine) et un aminoside de façon à élargir le spectre d'action de l'antibiothérapie.

Il faut rester très prudents quant à l'utilisation des aminosides : Ceux-ci sont dépourvus d'effet tératogène, mais on leur reconnaît une ototoxicité congénitale importante. On choisira donc les moins ototoxiques :

la dibékacine et la nétilmicine

De plus, les aminosides sont néphrotoxiques.

En conclusion, la prescription d'un aminoside doit rester exceptionnelle pendant la grossesse. (3)

<u>DEBEKACYL</u> °	Dibékacine	sol inj IM 1,5ml=75mg 1ml=25 ou 10mg	2 à 3 mg/Kg/j en 3 inj
<u>NETROMICINE</u> °	Nétilmicine	sol inj IM 25,50,100,150mg	4 à 6 mg/Kg/j en 2 à 3 inj

Remarque :

Dans le choix de la céphalosporine associée, il faudra éviter la céfaloridine (CEPORINE° (1ère génération)), car la néphrotoxicité est alors accrue. (3)

3) Les infections urinaires

L'infection urinaire est une complication très commune de la grossesse (10 à 15 % des femmes). Elle peut survenir à toute période de la grossesse mais apparaît surtout lors du dernier trimestre.

Elle peut être à l'origine :

- d'avortements spontanés
- d'accouchements prématurés (25% des cas)
- de morts du fœtus in utéro

Le germe le plus fréquemment en cause est Escherichia coli. Plus rarement, on trouve l'entérocoque, le staphylocoque, le Proteus.

L'infection urinaire est beaucoup plus fréquente chez la femme diabétique ou hypertendue.

L'infection urinaire peut être de 3 ordres:

- 1/ la bactériurie asymptomatique : BA
- 2/ la cystite : inflammation de la vessie
- 3/ la pyélonéphrite : inflammation du parenchyme rénal

1/ La bactériurie asymptomatique : (25)

C'est la forme silencieuse d'infection urinaire chez la femme enceinte. Elle est considérée comme l'infection la plus fréquente au cours de la grossesse (elle peut toucher jusqu'à 15% des femmes).

Elle est dépistée systématiquement par ECBU (examen cytobactériologique des urines) en début et en fin de grossesse, et traitée rapidement car elle peut être le témoin d'une infection rénale latente ou être à l'origine d'une cystite ou d'une pyélonéphrite aiguë.

Le risque de bactériurie est plus grand :

- chez la primipare
- dans les milieux socio-économiques bas
- chez les femmes ayant des séquelles de pyélonéphrite antérieure
- en fin de grossesse

Le traitement : il se compose . d'un antibiotique
 . d'un antibactérien
 urinaire

- L'antibiotique :

- . ampicilline (PENICLINE°, TOTAPEN°)
- . amoxicilline (CLAMOXYL°, HICONCIL°)
- . carboxypénicilline (TICARPEN°)
- . céphalosporine de première génération (CEPORINE°, CEPOREXINE°, KEFORAL°)

- Un antibactérien urinaire :

Ils sont utilisés en fonction de l'étage de l'appareil urinaire à traiter, et de leurs contre-indications selon la période de la grossesse. (26)

Voir tableau page suivante ----->

		Utilisables pendant			POSOLOGIE
		1er trimestre	4ième au 8ième mois	9ième mois	
Haut et bas appa- reils	<u>NEGRAM</u> <u>FORTE</u> ° Acide nalidixique		+		2cp/j (2g)
	<u>PIPRAM</u> ° Acide pipémidique		+		4gel/j (0,8g)
	<u>UROTRATE</u> ° Acide oxolinique		+		2cp/j (1,5g)
	<u>APURONE</u> ° Fluméquine		+		3cp/j (1,2g)
	<u>SELEXID</u> ° Pivmécollinam		+	+	3à4cp/j (700mg)
Bas appa- reil	<u>FURADANTINE</u> ° Nitro- furantoïne	+	+		3gel/j (150mg)
	<u>NIBIOL</u> <u>FORTE</u> ° Nitroxozoline	+	+	+	6cp/j (600mg)
	<u>NICENE</u> ° Nitroxoline Sulfaméthizole Pyridoxine	+	+	+	6cp/j (0,48mg) (0,48mg) (0,24mg)
	<u>URFADYN</u> ° Nifurtoïnol	+	+		4cp/j (160mg)

2/ La cystite :

Son incidence est d'environ 1,5%. Les brûlures mictionnelles sont évocatrices car la pollakiurie, les mictions impérieuses, les douleurs lors des mictions sont assez banales pendant la grossesse et peuvent se rencontrer en dehors de toute infection. Une cystite peut récidiver. Son risque est la progression vers le haut appareil. Elle doit donc être traitée minutieusement.

Traitement :

Il est identique à celui de la bactériurie asymptomatique. Le traitement durera 5 à 7 jours.

3/ La pyélonéphrite aiguë :

Elle impose l'hospitalisation du fait du risque d'accouchement prématuré, de mort in utero, d'infection néonatale. Une pyélonéphrite peut se compliquer d'une septicémie. Elle récidive souvent, soit pendant la grossesse, soit pendant une grossesse ultérieure.

Traitement : Durée 10 à 14 jours

La monothérapie est possible par une β -lactamine résistante aux bêtalactamases :

- *céphalosporines* de 2^{ième} ou 3^{ième} génération (OROKEN°, CEFODOX°)

- *uréidopénicilline* :

<u>BAYPEN</u> °	Mezlocilline	flacon 5000mg	IV 240 à 300 mg/Kg/j
		2000mg	
		1000mg	
		500mg	
<u>PIPERILLINE</u> °	Pipéracilline	flacon 4000mg	IV 200 mg/Kg/j
		2000mg	
		1000mg	

Ces doses sont administrées en 3 perfusions de 30mn.

- *amoxicilline + acide clavumannique* :

<u>AUGMENTIN</u> °	cp	500mg	1,5g/j en 3 prises
	sachet	500mg	
	sachet	250mg	
	sachet	125mg	
	susp. buv.	250mg/dose	
	susp. buv.	125mg/dose	
	flacon IV	2000, 1000, 500mg	

Le traitement se fera par voie parentérale pendant 2 à 3 jours, puis par la voie orale durant 10 jours.

4/ La toxémie gravidique : (27)

C'est une forme de néphropathie, propre à la grossesse. Elle est appelée aussi E.P.H. Gestose : Oedèmes, Protéinurie, Hypertension, 3 symptômes qui constituent la triade de la toxémie gravidique.

Cette maladie frappe de préférence la primipare jeune. Elle évolue vers la guérison et ne récidive généralement pas au cours des grossesses ultérieures. Elle est favorisée par le froid, l'intoxication alimentaire, le surmenage et la fatigue.

* La protéinurie :

En fin de grossesse, la protéinurie est recherchée tous les 15 jours.

* Les oedèmes :

Ils sont généralisés. Les oedèmes sont mis en évidence par des pesées répétées. La toxémie se caractérise par une augmentation brutale du poids qui ne suit plus la progression habituelle de prise de poids de la grossesse.

* L'hypertension artérielle :

14/9 est la valeur limite au delà de laquelle on parlera d'hypertension artérielle. La valeur du minima étant la plus importante.

Traitement :

La prophylaxie est capitale dans cette pathologie. Par des examens réguliers au cours de la grossesse (protéinurie, courbe de poids et tension artérielle), on minimise l'incidence de cette maladie.

L'hospitalisation est généralement nécessaire.

- repos au lit en décubitus latéral gauche ;
en décubitus dorsal, la veine cave est écrasée par l'utérus. Voir figure 14. Il augmente la diurèse et améliore les chiffres tensionnels.

- suppression de toute excitation nerveuse : isolement, mise à l'écart de la lumière vive et du bruit.

- régime désodé

- un hypotenseur : on utilisera de préférence :

NEPRESSOL° dihydralazine cp 25mg 25 à 150mg/jour
La dihydralazine est un vasodilatateur d'action centrale.

ALDOMET°) alphasétyldopa cp 500mg 500 à 700mg/j
EQUIBAR°) cp 250mg

L'alphasétyldopa a également une action centrale mais agit sur les centres bulbaires.

TENORMINE° aténolol cp 100mg 50 à 100mg/j
TRANDATE° labétalol cp 200mg 400mg/j
TRASICOR° oxyprénolol cp 80mg 120 à 240mg/j

Ces 3 molécules sont des β -bloquants.

Il faut éviter une baisse trop rapide ou trop importante de la tension qui aggraverait la situation en réduisant le flux placentaire.

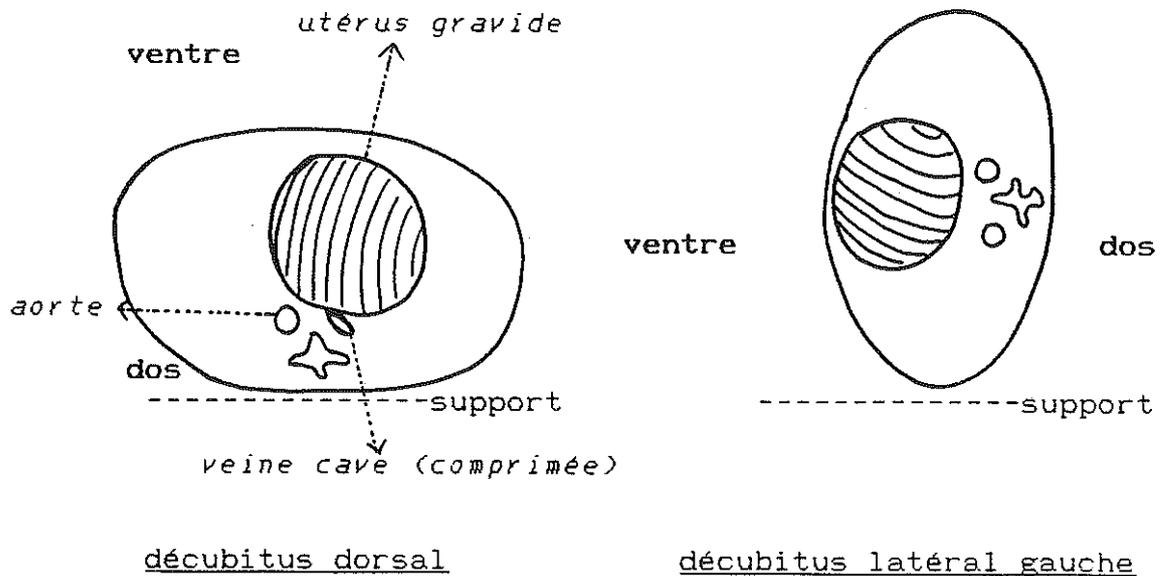


figure 14 - Coupes transversales du bassin
d'après référence 53

IV / LA DOULEUR

LES ANALGESIQUES AUTORISES CHEZ LA FEMME ENCEINTE

1) les analgésiques périphériques :

* paracétamol

C'est l'analgésique de choix chez la femme enceinte.

Le paracétamol traverse la barrière placentaire. Aucune étude ne permet d'assurer son innocuité mais il semble relativement sûr d'utilisation pendant la grossesse.

Les troubles rapportés sont rarissimes et sujets à discussion : cataracte congénitale et troubles rénaux.

On peut en tout cas affirmer que son utilisation en automédication est de très loin préférable à celle de l'aspirine.

▶▶▶ <u>DOLIPRANE 500mg°</u>	cp 500mg	jusqu'à 3 g/jour
	cp eff 500mg	"
	sachet 500mg	"
▶▶▶ <u>PARACETAMOL 500°</u>	cp 500mg	"
▶▶▶ <u>PARALYOC 500mg°</u>	lyoc 500mg	"
▶▶▶ <u>DAFALGAN 500mg°</u>	gélule 500mg	"
▶▶▶ <u>DAFALGAN Adulte°</u>	suppos 600mg	"
▶▶▶ <u>CLARADOL 500mg°</u>	cp eff 500mg	"
▶▶▶ <u>EFFERALGAN 500mg°</u>	cp eff 500mg	"
▶▶▶ <u>PRO-DAFALGAN°</u>	Propacétamol	flacon 1000mg 1 à 2 g/inj IM ou IV lente 1 à 4 X / j

* Les autres analgésiques périphériques

— Les dérivés de l'acide propionique :

NALGESIC° (fénoprophène),

NUROFEN° (ibuprofène),

TOPREC° (kétoprophène),

sont déconseillés au cours du 1er trimestre par manque de données significatives sur leur tératogénicité et pendant le 3ième trimestre par risque d'une fermeture prématurée du canal artériel, et de manifestations hémorragiques du nouveau-né.

- Les dérivés de l' amino-4 quinoléine :

IDARAC° (floctafénine)

GLIFANAN°, ADALGUR° (glafénine)

ne semblent pas tératogènes mais le simple risque de fortes réactions allergiques chez la mère (allergie cutanée, des muqueuses, ou générale pouvant aller jusqu'au choc), les fait exclure du traitement de la douleur chez la femme enceinte.

- La noramidopyrine : (NOVALGINE°, PYRETHANE°)

Dans l'absolu, sa prescription n'est pas interdite. Cependant ce médicament peut entraîner une agranulocytose mortelle et par prudence, on évitera sa prescription. En cas d'absolue nécessité, on ne dépassera pas 4 cp par jour (soit 2g de noramidopyrine), et la durée du traitement sera brève.

*** L' aspirine**

L'acide acétylsalicylique est un médicament consommé par 50% à 80% des femmes enceintes, et ceci sans hésitation.

Pourtant l'aspirine n'est pas dénué de danger pour la mère et le fœtus. Il franchit la barrière placentaire et son taux sérique foetal est très fort (faible capacité de liaison protéique, élimination rénale ralentie).

Le risque tératogène de l'aspirine est encore très controversé. Des auteurs rapportent :

- phocomélies
- troubles cardiovasculaires
- fentes labiales
- hydrocéphalie
- hydrocèle (épanchement séreux du scrotum)
- trisomie 21
- achondroplasie (insuffisance de la croissance en longueur des os : nanisme)
- dislocation des hanches

et d'autres études concluent à une absence d'effets tératogènes.

Par ailleurs, il a été prouvé qu'une administration d'aspirine dès le 2ième trimestre à doses répétées peut avoir les effets suivants :

- grossesse prolongée (dû à l'effet inhibiteur de l'aspirine sur la synthèse des prostaglandines).
- allongement du travail (12 heures contre 7 heures en moyenne).
- hémorragies maternelles au cours de l'accouchement.
- hémorragies foetales et néonatales
- augmentation de la fréquence des césariennes (elles sont 7 fois plus fréquentes).

Par contre, l'aspirine à très faible dose, peut être proposé

* dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré (effet antiprostaglandines).

* associé au dipyridamole (PERSANTINE°) dans la prévention des complications de l'HTA gravidique, de l'éclampsie. (34)(35)

2) Les analgésiques centraux : (3) (4)

Leur prescription lors de la grossesse n'est qu'exceptionnelle : accidents de la route, prémédication pré-opératoire, en dehors bien sûr de l'analgésie voulue lors de l'accouchement.

Leur administration chronique au cours de la grossesse ne se rencontre qu'en cas de toxicomanie.

Leur utilisation dans le traitement d'une algie banale au cours de la grossesse est donc tout à fait exclue.

Mais dans le cas d'une nécessité absolue, et en dehors de toute toxicomanie chez la mère, seuls seront autorisés :

<u>MOSCONTIN</u> ° Morphine	cp 10,30,50,100mg amp 10 ou 20mg (1ml)	20 à 200mg/24h 10 à 30mg/24h SC ou IM
<u>DOLOSAL</u> ° Péthidine	amp 2ml=100mg	100 à 200mg/24h IM
<u>PALFIUM</u> ° Dextromoramide	cp 5mg amp 1ml=5mg	5 à 10mg toutes les 3 ou 4h 5 à 30 mg/24h IM
<u>FORTAL</u> ° Pentazocine	cp 50mg amp 1ml=30mg	1 cp toutes les 3 ou 4 heures 90 à 120mg/24h IM
<u>ANTALVIC</u> ° Dextropropoxyphène	cp 65mg	4 cp / jour

n'est utilisable qu'au cours du 2ième trimestre seulement.

3) Les analgésiques mixtes : (3) (4)

Ceux contenant du dextropropoxyphène sont interdits au cours du 1er trimestre et à l'approche du terme de la grossesse, car il a été noté certaines malformations :

- arthrogrypose (raideur articulaire + déformation des membres).
- méningomyocèle (hernie des méninges au travers de la dure-mère).
- dislocation de la hanche.
- troubles cardiovasculaires
- retard du développement intellectuel
- syndrome de sevrage

La responsabilité directe du dextropropoxyphène n'a jamais été prouvée.

Dextropropoxyphène + paracétamol :

<u>DI-ANTALVIC</u> °	gélules 30 mg	4 gélules/jour
	suppos 150 mg	1 sup 1 à 2X/j

Ceux contenant de la codéine sont interdits au cours du 1er trimestre, par manque de données cliniques.

<u>EFFERALGAN-CODEINE</u> °)	
<u>DAFALGAN-CODEINE</u> °)	
<u>LINDILANE</u> °)	
<u>ALGISEDAL</u> °)	codéine + paracétamol
>>> <u>CODOLIPRANE</u> °)	1 à 2 cp
>>> <u>ORALGAN</u> °)	1 à 3X/J
>>> <u>PANADOL-CODEINE</u> °)	

Ceux contenant de l'aspirine sont bien sûr contre-indiqués.

1 / céphalée / migraine

Les céphalées de la grossesse peuvent être secondaires à une tension psychique. Quant à la migraine, il semble qu'elle soit bien atténuée par la grossesse en raison de l'augmentation progressive du taux de progestérone au cours de la grossesse.

Les simples céphalées seront traitées par le paracétamol.

Le traitement de la migraine

* Les dérivés de l'ergot de seigle :

- Le tartrate d'ergotamine (GYNERGENE°, MIGWELL°), a un effet contracturant sur l'utérus : il augmente la fréquence, l'amplitude et le tonus de base de la contraction utérine.

De plus, GYNERGENE° et MIGWELL° contiennent de la caféine, responsable d'hypertension, et d'hyperexcitabilité chez le nouveau-né.

Ces 2 médicaments seront donc formellement contre-indiqués chez la femme enceinte.

- La dihydroergotamine et le méthysergide ont le même effet ocytocique que le tartrate d'ergotamine mais de façon plus modérée.

Seule semble autorisée la DHE (dihydroergotamine). (4)

<u>DIERGO-SPRAY</u> °	DHE	sol. nasale 1ml=4mg	1 pulvérisation au moment de la crise
<u>DERGOTAMINE</u> °	DHE	gouttes buvables 0,1 mg/goutte	9mg/jour soit 30 gttes 3X/j
<u>TAMIK</u> °	DHE	cp 3mg	9mg/jour

* Les dérivés tricycliques :

- Le pizotifène (SANMIGRAN°), est contre-indiqué par prudence : manque de données.

- L'amitriptyline (LAROXYL°), antidépresseur, a fait preuve de son efficacité dans le traitement de fond des migraines mais son utilisation chez la femme enceinte doit se faire avec prudence en limitant les durées et posologies du traitement car il existe un risque (faible) de malformation des membres.

* Les β -bloquants :

Seuls le propranolol (AVLOCARDYL°) et le métoprolol (LOPRESSOR°) ont une indication antimigraineuse (traitement de fond). Ils semblent dépourvus d'effet tératogène mais sont susceptibles d'entraîner certaines complications néonatales (bradycardie, hypoglycémie, bronchospasme, hypotension, ictère), ce qui imposera une surveillance attentive du nouveau-né durant la première semaine.

<u>AVLOCARDYL</u> °	Propranolol	cp 40mg	1 à 3 cp / jour
<u>LOPRESSOR 100</u> °	Métoprolol	cp 100mg	200 mg / jour
<u>LOPRESSOR 200</u> °	"	cp 200mg	"
<u>SELOKEN 100</u> °	"	cp 100mg	"
<u>SELOKEN 200</u> °	"	cp 200mg	"

* Les autres antimigraineux :

-L'oxétorone (NOCERTONE°) est contre-indiquée en raison de son activité hyperprolactinémiant potentielle.

-L'indoramine (VIDORA 25mg°) l'est aussi par manque de données.

EN RESUME :

TRAITEMENT DE LA CRISE	TRAITEMENT DE FOND
<ul style="list-style-type: none"> - paracétamol - DHE pernasale : DIERGO-SPRAY° 	<ul style="list-style-type: none"> - DHE orale : TAMIK°, DERGOTAMINE° - β-bloquants avec précautions

2 / Les douleurs dentaires :

La grossesse augmente le risque cariogène. Pour préserver son capital dentaire, la femme enceinte aura recours à 4 mesures:

- une hygiène buccodentaire avec brossage bi voire triquotidien
- une hygiène alimentaire avec réduction des sucres rapides
- une surveillance et des soins par un chirurgien dentiste
- un apport fluoré suffisant

Lors d'une douleur dentaire tenace, d'une "rage de dents", on est souvent tenté de prendre du GLIFANAN° (glafénine). Reconnu comme non tératogène, on déconseille cette molécule chez la femme enceinte en raison du risque allergique.

Il est préférable de conseiller le paracétamol.

* Si la douleur survient au cours du 2ième trimestre, un A.I.N.S. tel NIFLURIL° (acide niflumique) est autorisé.

Ces traitements sont symptomatiques et la cause de la douleur doit être recherchée et traitée rapidement.

3) Les douleurs pelviennes et contractions utérines : (52)

Au cours de la grossesse, la femme est souvent sujette à ce type de douleur. La douleur est bilatérale, continue. Elle est déclenchée ou augmentée par la marche.

On prescrira dans ce cas un antalgique pur : la paracétamol associé à un antispasmodique : (4)

. Antispasmodiques musculotropes :

<u>DEBRIDAT</u> °	Trimébutine	amp IV/IM 5ml=50mg cp 100mg suppos 100mg susp.buv.	1 à 2 amp/jour 1 cp 3X/jour 2 à 3 sup/jour 1 c.à.s 3X/j
➤➤➤ <u>SPASFON</u> °	Phloroglucinol	amp IM/IV 4ml=40mg cp 80mg suppos 150mg	1 à 3 amp/jour 2 cp 3X/jour 2 à 3 sup/jour
➤➤➤ <u>SPASFON-LYOC</u> °	"	lyoc 80mg	2 ly. 2 à 3X/j
➤➤➤ <u>SPASMAVERINE</u> °	Alvérine	amp IM/IV cp 40mg suppos 80mg	1 à 2 amp/jour 1 à 2 cp 2 à 3 fois / jour 1 à 3 sup / j
<u>DUSPATALIN</u> °	Mébévérine	cp 100mg susp.buv. (1ml=10mg)	2 cp 2X/jour 15 ml 3X/jour
<u>COLOPRIV</u> °	"	capsules 100mg	2 cap 2 à 3X/j

- Antispasmodiques anticholinergiques :

Ils sont déconseillés à l'approche du terme en raison du risque d'effets atropiniques chez l'enfant.

<u>BUSCOPAN</u> °	N-Butyl-hyoscine	amp IM/SC/IV 1ml=20mg cp 10mg suppos 10mg	1 à 3 amp/jour 2 cp 1 à 3 X/j 2 à 3 sup/jour
<u>LUOSTYL</u> °	Difémérine	amp IM/SC/IV 1ml=1mg gélule 2,5mg suppos 7,5mg	0,5 à 2 amp/j 1 gel 3 à 4X/j 2 à 4 sup/jour
<u>SPASMODEX</u> °	Dihexyvérine	amp IM 2ml=10mg cp 10mg suppos 50mg	1 à 2 amp/jour 1 cp 3 à 4X/j 1 à 2 sup/jour

<u>VISCERALGINE</u> °	Tiémonium	amp IM/IV lente 2ml=5mg cp 50mg suppos 20mg sirop 10 ou 30mg/c.à.s	1 à 3 amp/jour 2 cp 2 à 3X/j 2 à 3 sup/jour 1 à 3 c.à.s 3 fois par jour
<u>RIABAL</u> °	Prifinium	amp IM/IV lente cp retard 70mg	1 à 3 amp/jour 1 cp 2 à 3X/j
<u>MANIR</u> °	Oxyphencyclamine	cp 10 mg	0,5 à 1 cp 2X/j
<u>PROBANTHINE</u> °	Propanthélinium	cp 15mg	1 cp 4 X/jour

Pour les contractions utérines proprement dites :

Les β -mimétiques sont les plus prescrits (les β_2 sont plus spécifiquement utérins que les β_1 qui ont un tropisme cardiaque).

Parmi les β_2 -mimétiques, les plus prescrits sont :

- salbutamol VENTOLINE°, SALBUMOL°
- ritodrine PRE-PAR°
- terbutaline BRIVANYL°

Ces utérorelaxants sont utilisés lors des risques d'accouchement prématuré, lors des contractions . La plus prescrite est la VENTOLINE°, elle assure une tocolyse efficace et prolongée.

4) Les douleurs rhumatismales

(3) (4)

Elles peuvent être de type torticolis, lombalgie, sciatique, cervicalgie.

Le traitement approprié sera (2) :

* Un antalgique pur

* un A.I.N.S. : possible au cours du 2ième trimestre

Ex : les sciaticques simples de la grossesse cèdent bien à la phénylbutazone. (3)

<u>BUTAZOLIDINE</u> °	Phénylbutazone	cp 100mg suppos 250mg	1 à 3 cp/jour 1 à 2 sup/j
-----------------------	----------------	--------------------------	------------------------------

* un myorelaxant (4)

<u>TRANCOPAL</u> °)	Chlormézanone	cp 200mg	0,5 à 1 cp 3
<u>ALINAM</u> °)			fois/jour
			suppos 200mg	1 sup 2X/jour
>>> <u>DECONTRACTYL</u> °		Méphénézine	cp 250mg	6 à 12 cp/j
<u>NEURIPLEGE</u> °		Chlorproéthazine	cp 25mg	1 à 4 cp/j
			amp IV	8 à 50mg/j
			5ml=25mg	
<u>LUMIRELAX</u> °		Méthocarbamol	cp 500mg	4 à 8 cp/j
<u>MYOLASTAN</u> °		Tétrazépam	cp 50mg	0,5 à 2 cp/j
		n'est utilisable qu'au cours du 2ième trimestre.		
		(famille des benzodiazépines).		

V / PATHOLOGIES VASCULAIRES (3)

1) Les varices

Les varices sont des complications très communes de la grossesse. La grossesse peut être un facteur déclenchant ou aggravant. Elles sont favorisées par :

- les grossesses répétées
- la station debout prolongée
- l'hérédité

Elles sont dues à la dilatation veineuse très précoce par diminution du tonus musculaire de la paroi veineuse. Elles débutent souvent à la fin du premier trimestre.

L'évolution peut être progressive jusqu'au terme ou se faire par poussées successives au cours desquelles les varices deviennent congestives, avec élévation de la température locale.

Après l'accouchement, les varices s'effacent totalement ou partiellement. La régression est de moins en moins complète au fur et à mesure des grossesses.

Le traitement reposera surtout sur la contention et l'hygiène de vie, avec éventuellement un support médicamenteux.

- . surélévation du pied du lit
- . marche, gymnastique des chevilles et mollets
- . contention mécanique : bas à varices, bandes élastiques

Le traitement mécanique n'est pas toujours bien accepté par la femme, surtout en été.

. les veinotoniques : moins efficaces mais plus appréciés par la femme enceinte. Ils peuvent améliorer les troubles fonctionnels. Nous n'en citerons que quelques uns :

>>> <u>ESBERIVEN</u> °	Rutosides	amp buv 50mg	3 à 4 amp/j
>>> <u>VEINAMITOL</u> °	Troxérutine	sachets 100mg/dose	1 dose 3X/j
>>> <u>DAFLON</u> °	Diosmine	cp 150mg	2 cp 2X/j
>>> <u>DIFRAREL</u> °	Anthocyanosides	cp 100mg	3 à 6 cp/j
>>> <u>CYCLO 3</u> °	Flavonoïdes	gel 16,5mg	2 à 3 gel/j
		amp 0,5mg	2 à 3 amp/j

Dans le cas de crampes nocturnes associées à cette pathologie, on pourra conseiller :

>>> <u>BEPANTHENE</u> °	Vitamine B5 (dexpanthénol)	cp 100mg	200 à 400mg/j
-------------------------	-------------------------------	----------	---------------

2) la phlébite gravidique :

Elle est moins fréquente que la phlébite du post-partum. Rien ne distingue cliniquement la phlébite gravidique d'une phlébite survenant hors d'une grossesse. On note cependant une intensité particulière de la douleur, et une localisation inguinale de cette douleur.

Traitement :

L'héparinothérapie est le traitement de choix. En effet, l'héparine est une grosse molécule (PM=12000) qui ne franchit pas la barrière placentaire. Elle n'a aucun effet tératogène.

HEPARINE IV° 50 à 100 UI/Kg en bolus IV
puis 400 à 600 UI/Kg/jour en perfusion

CALCIPARINE° 200 UI/Kg en 1 fois
puis 500 UI/Kg/jour en 2 à 3 injections

CURATIF

PREVENTIF

Chez les patientes
à risque : ayant déjà
présenté une phlébite

Héparine

50 à 100 UI/Kg bolus iv
Surveillance
biologique (TCA)
toutes les 4 heures

Calciparine

250 UI/Kg en 1 fois SC
surveillance
biologique (TCA)
toutes les 4 heures

Calciparine

150 UI/Kg/j SC
en 2 à 3 injections
surveillance
biologique 1 fois
par semaine,
plaquettes surtout

Il faut éviter le traitement au long cours par la calciparine, car il peut entraîner une ostéoporose.

Les héparines de bas poids moléculaire sont contre-indiquées au cours du 1er trimestre par précaution.

FRAGMINE 10 000° tédelparine amp 1ml 100 UI anti-Xa/Kg/inj
5 000°
2 500°

FRAXIPARINE 25 000° Fraxiparine amp 1 ml "
20 000°
15 000°
10 000°
7 000°
5 000°

LOVENOX 40 mg° Enoxaparine ser.0,4ml 1600 UI anti-Xa/j
LOVENOX 20 mg° " ser.0,2ml à 3200 UI anti-Xa/j

3) Les hémorroïdes :

Les hémorroïdes sont fréquentes au cours de la grossesse, car favorisées par :

- la constipation
- un facteur hormonal
- un facteur mécanique de compression

Elles se manifestent par une sensation de pesanteur, une lourdeur franche et un prurit.

Le traitement comprend :

- . éviction de toute nourriture irritante (alcool, épices)
- . un veinotonique
- . un traitement local à base de corticoïdes
- . un traitement chirurgical dans les cas graves mais il est rarement utile en raison de la disparition spontanée des hémorroïdes après l'accouchement.

* Les veinotoniques :

Ce sont les mêmes que ceux cités pour traiter les varices.

* Les traitements locaux : antihémorroïdaires locaux :

- contenant un anesthésique local + un corticoïde :

<u>DELIPROCT°</u>	suppos	pommade	1 à 3 sup/jour
Prednisolone	1,3 mg	19mg/100g	1 à 3 appl/j
Cinchocaïne	1 mg	50mg/100g	

<u>ULTRAPROCT°</u>	suppos	pommade	"
Fluocortone	0,612mg	91,8mg/100g	
Cinchocaïne	1 mg	0,5g/100g	

ANTI-HEMORROIDAIRES CASSENNE°

	suppos	pommade	"
Hydrocortisone	5 mg	0,50g/100g	
Butoforme	25mg	1g/100g	

CIRKAN-PREDNACINOLONE°

	suppos		"
Désonide	0,5mg		
Lidocaïne	10mg		
Ruscoides	20mg		

-sans anesthésique local :

<u>HEPARINE-HYDROCORTISONE°</u>	pommade	
Hydrocortisone	10mg/10g	
Héparine	10 000 UI/10g	

- anesthésique local sans corticoïde :

>>> <u>PROCTOLOG°</u>	suppos	pommade	"
Trimébutine	120mg	5,8g/100g	
Ruscogénines	10mg	0,5g/100g	
>>> <u>RECTOQUOTANE°</u>	suppos	pommade	
Quinosocaïne	0,01g	0,5g/100g	
Esculoside	0,01g	1g/100g	
>>> <u>TITANOREINE°</u>	suppos	pommade	"
Lidocaïne	--	2g/100g	
Oxyde de zinc	0,4g	2g/100g	

-divers :

<u>PERCASE°</u>	Héparine	pommade	"
		(150000 ui/100g)	
>>> <u>RUSCORECTAL°</u>	Ruscogénines	suppos	pommade
		8mg	800mg/100g

4) L'hypertension gravidique. (34) (35)

L'hypertension gravidique est à rapprocher de la toxémie gravidique citée précédemment car elle en est une des principales composantes. Il faudra distinguer :

- . la toxémie gravidique qui comprend la triade
 - oedèmes
 - hypertension artérielle (notée HTA)
 - protéinurie
- . la pré-éclampsie° qui se compose d'HTA + protéinurie
- . l'hypertension gravidique qui est une HTA isolée.

**Rappelons que l'éclampsie est une crise convulsive frappant la femme enceinte qui présente une HTA importante.*

L'HTA de la femme enceinte est un problème important pour 2 raisons:

- elle touche 15% des femmes, et ce chiffre tend à augmenter.
- les risques que cette pathologie font courir à la mère et à l'enfant sont graves. Ils peuvent provoquer la mort de la mère et de l'enfant.

Cette HTA gravidique concerne surtout la primipare jeune sans qu'elle ait forcément des antécédents vasculaires ou rénaux, bien que ceux-ci prédisposent naturellement la jeune femme à l'HTA.

L'HTA peut survenir à n'importe quel moment de la grossesse. (Quand il y a protéinurie associée, celle-ci est plus tardive).

La découverte de l'hypertension repose sur des contrôles réguliers des chiffres tensionnels car la plupart du temps, cette HTA de la femme enceinte est asymptomatique. On parle d'hypertension gravidique dès que l'on dépasse 140/90 mm Hg. Dans l'ensemble, l'HTA isolée est un phénomène dont le pronostic n'est pas catastrophique.

En revanche, la pré-éclampsie peut être dramatique si elle survient trop tôt (6ième mois) car il faut attendre encore 6 semaines pour interrompre délibérément la grossesse. C'est ainsi que survient la majorité des morts foetales, les traitements étant malheureusement peu efficaces.

Du point de vue étiologique, il semble que les anomalies vasculaires placentaires sont à l'origine des HTA maternelles et des complications foetales, dont le retard de croissance intra-utérin par insuffisance de vascularisation.

Les complications de l'HTA gravidique sont de 2 types :

- décollement hémorragique du placenta.
- éclampsie

TRAITEMENT :

1) PROPHYLAXIE :

Le traitement curatif des formes graves est particulièrement décevant, d'où l'importance de la prévention. Tous les auteurs s'accordent pour dire que l'aspirine associée à du dipyridamole est très efficace :

aspirine entre 100 et 150 mg (34)
dipyridamole entre 220 et 300 mg (PERSANTINE°)
 (Le dipyridamole est un antiagrégant plaquettaire.)

Ce traitement fait disparaître toute complication grave. Par contre, le poids foetal moyen augmente de 500g, la grossesse est plus longue de 15 jours.

Le traitement est suspendu un peu avant l'accouchement pour n'entraîner aucun risque hémorragique.

Ce traitement est instauré seulement chez les femmes à haut risque. En effet, modifier l'hémostase d'une femme enceinte (allongement du temps de saignement) pendant 6 à 9 mois n'est pas sans inconvénients (si nécessité d'une césarienne par exemple).

2) LE TRAITEMENT CURATIF :

Il est très délicat car il n'empêche pas la survenue d'accidents et de plus, il existe une variabilité individuelle assez grande de la réponse à ces traitements.

Néanmoins, des études montrent qu'il est possible de faire baisser les chiffres tensionnels de 1 à 2 points grâce à certaines molécules ou à une association de molécules.

Quelles sont les familles d'antihypertenseurs autorisées à la femme enceinte ?

1-) Les β -bloquants :

Leur utilisation fait encore l'objet de nombreuses controverses.

Aucune activité tératogène n'a été mise en évidence mais ils sont susceptibles d'entraîner de nombreuses complications néonatales (bradycardie, hypoglycémie, bronchospasme, anoxie, apnée, hypotension et ictère).

Les β -bloquants sont bien supportés par la mère, ce qui explique la préférence des prescripteurs pour ces médicaments.

Seuls le labétalol, l'aténolol et l'oxyprénolol sont autorisés chez la femme enceinte.

(NB. le labétalol a une composante α -bloquante).

<u>TENORMINE°</u>)		
<u>ATENOLOL 50°</u>)	aténolol	cp 100 ou 50mg
<u>BETATOP°</u>)		50 à 100mg/j en 1 seule prise
<u>TRASICOR°</u>)		
<u>TRASICOR-RETARD°</u>)	oxyprénolol	cp 80mg
			cp 160mg
			120 à 240mg/j 150 à 320mg/j
<u>TRANDATE°</u>)	labétalol	cp 200mg
			400mg/j

2-) Les antihypertenseurs centraux :

* la clonidine :

Elle est dénuée d'effets tératogènes et est utilisable chez la femme enceinte mais il faut attirer l'attention sur le rebond hypertensif gravissime qui pourrait survenir si le médicament était arrêté brutalement.

<u>CATAPRESSAN°</u>)		
<u>BARCLID°</u>)	clonidine	cp 0,150mg
			1 puis 2à4 cp/j

* l' α -méthyl-dopa :

L' α -méthyl-dopa est considéré comme le médicament de choix au cours de la grossesse.

Les risques qu'il présente pour le foetus (retard de croissance osseuse et cérébrale disparaissant à l'âge de 1 an) sont très inférieurs à son effet bénéfique sur l'hypertension.

<u>ALDOMET°</u>)		
<u>EQUIBAR°</u>)	α -méthyl-dopa	cp 250 ou 500mg
			500 à 750mg/j
			(jusqu'à 1500mg)

3-) Les antihypertenseurs périphériques vasodilatateurs.

* la dihydralazine :

La dihydralazine peut être utilisée pendant la grossesse mais seulement en deuxième intention. Sa tolérance est moyenne : il peut survenir une thrombopénie néonatale, et chez la mère un syndrome pseudolupique particulièrement grave au cours de la grossesse.

NEPRESSOL° dihydralazine cp 25mg 25 à 150mg/j

* la prazosine (MINIPRESS°) et l'urapidil (EUPRESSYL°) :
 α -bloquants, et le minoxidil (LONOTEN°) :

Leur innocuité n'étant pas démontrée, on les évitera.

* le nitroprussiate de sodium (NIPRIDE°) et le diazoxide (HYPERSTAT°) : ce sont des médicaments intéressants dans la crise hypertensive de la femme enceinte mais leur utilisation est strictement hospitalière.

4-) Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. (32)

Ils sont contre-indiqués car ils induisent :

- prématurité
- hypotrophie
- fermeture spontanée du canal artériel
- détresse respiratoire
- retard de croissance intra-utérin
- insuffisance rénale anurique

5-) Les inhibiteurs calciques.

Leur effet inhibiteur de l'entrée de calcium dans la cellule musculaire leur confère un effet tocolytique. On a d'autre part rapporté des troubles du squelette, une hypoxie et une souffrance foetale.

6-) Les diurétiques.

Il semble qu'aucun diurétique ne soit autorisé chez la femme enceinte.

Les thiazidiques et apparentés entraînent hyponatrémie, hypokaliémie, déshydratation, hypoglycémie, hyperbilirubinémie, anémie et thrombopénie chez le nouveau-né.

Les diurétiques de l'anse sont responsables d'une ischémie foetoplacentaire avec risque d'hypotrophie foetale. Il en est de même pour les antihypertenseurs faiblement diurétiques (FLUDEX° et TENSTATEN°).

Les antialdostérones, ALDACTONE° et PHANURANE°, et l'amiloride (MODAMIDE°) sont contre-indiqués par prudence; les données disponibles à leur sujet ne permettent aucune conclusion.

EN RESUME

Dans le traitement de l'hypertension artérielle, sont donc autorisés chez la femme enceinte :

* aténolol	<u>TENORMINE</u> °
oxyprénolol	<u>TRASICOR</u> °
labétalol	<u>TRANDATE</u> °
* clonidine	<u>CATAPRESSAN</u> °
α-méthyl-dopa	<u>ALDOMET</u> °
* dihydralazine	<u>NEPRESSOL</u> °

VI / L'ANEMIE

Au cours de la grossesse normale on constate :

- un abaissement du taux d' hémoglobine :
11g/100ml (N= 12 à 16g/100ml)
- un abaissement du nombre de globules rouges :
3,5 millions / mm³ (N= 4 à 5 Millions/mm³)
- une chute de l'hématocrite :
33% (N= 38 à 47%)

Ceci correspond à une anémie physiologique de la grossesse, par hémodilution.

Rappelons en effet que le volume plasmatique augmente de 40% au cours de la grossesse alors que le volume globulaire n'augmente que de 20%.

Mais il existe aussi des anémies vraies.

Elles peuvent préexister à la grossesse ou se révéler en cours de gestation. La grossesse aggrave toujours une anémie préexistante.

Il existe plusieurs types d'anémies gravidiques :

- l'anémie par carence martiale
- l'anémie par carence en acide folique
- les anémies réfractaires :
par aplasie médulaire
par spoliation sanguine non compensée (hémorragies)

1) ANEMIES PAR CARENCE MARTIALE :

Ce sont les plus fréquentes. Près d'une femme sur deux serait touchée.

Au cours de la grossesse, les besoins en fer sont très augmentés : la masse globulaire réclame 200mg de fer supplémentaires et le foetus 300mg.

L'alimentation seule ne suffit pas à couvrir ces besoins. Les signes cliniques sont une asthénie profonde physique et psychique avec essoufflement, palpitations et inappétence. Les conjonctives sont décolorées.

Le traitement sera tout simplement constitué d'un apport martial médicamenteux sous forme de fumarate, de sulfate, d'ascorbate de fer, ou d'hydroxyde ferreux.

➤➤➤ <u>TARDYFERON</u> °	sulfate ferreux + vit C	cp 50mg 100 à 200mg/j
➤➤➤ <u>FEROGRAD</u> °	sulfate ferreux + vit C	cp 105mg 100 à 200mg/j
➤➤➤ <u>FUMAFER</u> °	fumarate ferreux	cp 66mg / poudre 100 à 200mg/j
➤➤➤ <u>ASCOFER</u> °	ascorbate ferreux + vit C	gel 33mg 100 à 200mg/j
➤➤➤ <u>FER LUCIEN</u> °	hydroxyde ferreux	ampoule injectable
➤➤➤ <u>JECTOFER</u> °		IM - 2ml=100mg 1,5mg/kg ts les 3 à 7 jours

➤➤➤ FERROSTRANE° férédétate de sodium sirop 34mg/c.à.c
100 à 200mg/jour

NB. Certains auteurs proposent l'administration systématique de fer au cours de la grossesse.

2) ANEMIES PAR CARENCE EN ACIDE FOLIQUE :

Celles-ci sont beaucoup plus rares et atteignent surtout les multipares (à la fin du 2ème trimestre). Elles sont favorisées par les grossesses gémellaires, la carence martiale (les anémies dites "mixtes" sont fréquentes), les infections urinaires. Les besoins en folates d'une femme enceinte sont triples de ceux d'une femme non gravide.

Les signes cliniques sont : - anorexie
- pâleur jaunâtre du teint
- asthénie profonde
- stomatite

Le traitement : il assure la guérison dans tous les cas. Il consiste en l'administration d'acide folique.

➤➤➤ SPECIAFOLDINE° acide folique cp 5mg 5 à 15 mg/j
➤➤➤ TARDYFERON B9° acide folique cp à 350µg 1 cp/j
+ fer (50mg) (préventif)
+ vit C (30mg)

NB. Certains auteurs recommandent un apport systématique en acide folique (couplé au fer dans TARDYFERON B9°) car une carence serait incriminée dans l'accouchement prématuré, l'hypotrophie foetale, les fentes labiales et le spina bifida.

3) LES ANEMIES REFRACTAIRES :

Ce sont les anémies qui ne réagissent ni au fer, ni à l'acide folique. Il peut s'agir de causes multiples, dont la plus fréquente est :

l'anémie par spoliation sanguine : c'est à dire par perte sanguine importante.

C'est le cas lors de certaines hémorragies du 1er trimestre (hémorragies modérées mais continues), ou lors d'une anomalie de l'insertion de l'utérus appelée : placenta praevia (insertion du placenta sur le segment inférieur de l'utérus), au cours duquel il peut survenir d'importantes hémorragies.

Le traitement d'une telle anémie repose sur :

- les transfusions sanguines
- les cures martiales

La cause de l'anémie doit elle-même être traitée parallèlement.

VII / LE DIABETE

Depuis l'insulinothérapie, la grossesse chez la femme diabétique est possible et même fréquente, mais elle constitue le type même de grossesse à haut risque.

Les accidents gravidiques dûs au diabète sont maintenant bien connus et prévisibles. Le traitement adéquate réduit la fréquence et la gravité des complications.

Le pronostic maternel est donc devenu bon.

(On notera DID pour diabète insulino-dépendant
DNID pour diabète non insulino-dépendant)

A) DID préexistant à la grossesse : (38)

* influence de la grossesse sur la diabète

Dans 1 cas sur 2, l'évolution du diabète n'est pas modifiée. Dans l'autre cas, on observe une aggravation : elle est surtout manifeste au cours des derniers mois où l'hyperglycémie s'accroît.

La grossesse diminue la tolérance aux hydrates de carbone, ceci est dû aux facteurs hyperglycémisants que sont les oestrogènes et l'hormone lactogène placentaire (HLP).

* influence du diabète sur la grossesse

- au cours des premières semaines, la fréquence des avortements dûs au diabète reste encore très discutée. Certains affirment l'absence d'effet abortif du diabète, d'autres lui reconnaissent une responsabilité de 25% des avortements chez la femme diabétique.

- au cours du dernier trimestre, apparaît souvent un syndrome vasculo-rénal protéinurique et hypertensif, qui est de mauvais pronostic pour l'enfant.

- lors de l'accouchement, il y a souvent une dystocie des épaules chez le nouveau-né, correspondant à un trop grand diamètre foetal, et des difficultés lors de l'expulsion.

- dans les suites de couche, la mère est souvent exposée à l'infection.

* les complications maternelles (37)

rétinopathie :

La rétinopathie évolutive s'aggrave en général au cours de la grossesse mais souvent transitoirement. Il est rare d'observer une flambée de rétinopathie chez les femmes qui n'en avaient pas auparavant.

Le traitement par le laser n'est pas contre-indiqué au cours de la grossesse.

néphropathie diabétique :

La grossesse peut aggraver cette néphropathie. Cette pathologie constitue un risque important pour le fœtus de retard de croissance in utero, de souffrance fœtale, qui oblige souvent à l'extraction prématurée.

Ce risque est d'autant plus grand qu'il existe une hypertension artérielle associée.

Cette pathologie entraînant une hypotrophie fœtale est souvent masquée par l'hypertrophie du fœtus de mère diabétique. Aussi, un fœtus de taille normale au cours de la grossesse d'une mère diabétique doit faire rechercher une néphropathie.

infection urinaire :

L'infection urinaire est beaucoup plus fréquente chez la diabétique enceinte. Elle peut être gravissime si elle complique une néphropathie préexistante.

Elle peut se présenter sous forme de bactériurie asymptomatique (soupçonnée devant une difficulté d'équilibration du diabète), ou sous forme de pyélonéphrite aiguë, responsable d'accouchement prématuré ou de mort fœtale.

** Les complications fœtales*- les malformations fœtales :

Elles sont 3 à 4 fois plus fréquentes que dans les grossesses normales (6% contre 2%). Tous les organes peuvent être atteints. Le cœur est préférentiellement affecté. Les études cliniques incriminent les hyperglycémies maternelles dans la genèse de ces malformations. Elles surviennent entre la 4^{ème} et la 6^{ème} semaine de la vie embryonnaire.

Cela souligne l'importance d'une prise en charge et d'une rigoureuse équilibration du diabète avant toute décision de grossesse.

- La macrosomie fœtale :

De façon générale, le fœtus de mère diabétique présente un excès de poids (500g) et un excès de taille (1,5cm). Cette macrosomie fœtale augmente au cours de la grossesse : ceci est lié à l'ancienneté croissante du diabète et au nombre de gestations répétées.

Cet excès de poids correspond à un excès de graisse, lié à l'hyperinsulinisme fœtal qu'induit l'hyperglycémie maternelle.

Malgré les échographies, la prédiction exacte du degré de macrosomie est impossible, il en est de même pour la dystocie des épaules. La fréquence des césariennes avoisine encore 50% (alors qu'elle est de 15 à 17% en moyenne générale).

- La mort foetale in utero :

C'est le risque majeur de la grossesse d'une diabétique. Sa fréquence est évaluée à 4 à 7%. Ce risque augmente au fur et à mesure que la grossesse approche du terme d'où l'extraction systématique du fœtus avant le terme théorique, ce qui diminue la fréquence de cet accident, car celui-ci survient subitement, sans signes prémonitoires.

La pathogénie de cette mort foetale reste encore méconnue. Certaines hypothèses ont été avancées :

- insuffisance placentaire
- mauvaise irrigation pelvienne (calcification de l'artère iliaque)
- atteinte artériolaire placentaire spécifique de l'état diabétique
- sénescence placentaire précoce

* L'enfant à la naissance

L'enfant est menacé :

. d'hypoglycémie

Il faut traiter rapidement et même préventivement car le glucose est l'élément énergétique essentiel des neurones.

La fréquence des hypoglycémies néonatales est difficile à apprécier dans la mesure où ces enfants sont systématiquement perfusés avec des glucides dès leur naissance.

. de détresse respiratoire

Cette détresse respiratoire se traduit souvent par la maladie des membranes hyalines, et est d'autant plus fréquente qu'il s'agit d'un prématuré.

C'est la cause essentielle des morts post-natales.

TRAITEMENT DU DID LORS DE LA GROSSESSE :

La base de la thérapeutique repose sur une surveillance stricte du diabète. L'objectif est d'obtenir ou d'approcher les valeurs glycémiques suivantes :

- 0,8 g/l avant les repas
- 1,2 g/l deux heures après les repas

Les moyens d'y parvenir associent :

- . une bonne éducation de la patiente
- . une autosurveillance des glycémies
- . une alimentation bien répartie dans la journée
- . les injections d'insuline :

Les prescripteurs ont choisi une insulinothérapie fractionnée qui reproduit au mieux la sécrétion physiologique d'insuline.

* un taux basal d'insuline, continu dans la journée

* un bolus au moment des principaux repas afin de limiter les pics d'hyperglycémies.

Ceci impose au moins 3 injections d'insuline par jour, voire plus.

On utilise de préférence une insuline humaine pour éviter le développement d'Ac anti-insuline.

1----> Pour recréer le débit basal, on peut utiliser une insuline semi-lente, à raison de 2 injections par jour : une le matin, une le soir, par voie sous-cutanée à la posologie de 40 UI/jour maximum.

	délai d'action	durée d'action	présentation
<u>INSULATARD Humaine 40°</u>	90mn	24h	10ml (400UI)
<u>MONOTARD HM°</u>	150mn	24h	10ml (400UI)
<u>ORGASULINE NPH 40°</u>	30mn	12 à 16h	10ml (400UI)
<u>PROTAPHANE HM NPH°</u>	90mn	24h	10ml (400UI)
<u>UMULINE Protamine NPH°</u>	60mn	18 à 20h	10ml (400UI)
<u>ACTRAPHANE HM 40°</u>	30mn	24h	10ml (400UI)
<u>MIXTARD Humaine 30/70°</u>	30mn	24h	10ml (400UI)
<u>MIXTARD Humaine 50/50°</u>	30mn	24h	10ml (400UI)
<u>UMULINE Profil 20°</u>	30mn	18 à 20h	10ml (400UI)
<u>UMULINE Profil 30°</u>	30mn	18 à 20h	10ml (400UI)
<u>UMULINE Profil 40°</u>	30mn	18 à 20h	10ml (400UI)
<u>UMULINE Zinc composé°</u>	60 à 80mn	18 à 24h	10ml (400UI)

2----> à ce débit de base, on associe des injections d'insuline ordinaire au moment des repas.

<u>VERSULINE Humaine 40°</u>	30mn	8h	10ml (400UI)
<u>ACTRAPID HM 40°</u>	30mn	8h	10ml (400UI)
<u>UMULINE Rapide°</u>	30mn	5 à 7h	10ml (400UI)
<u>ORGASULINE 100°</u>	15mn	6h	10ml (400UI)
<u>VELOSULINE 100°</u>	30mn	6h	5,7ml (400UI)

remarques :

1- Ce traitement médical du diabète nécessite l'hospitalisation au cours du 1er trimestre pour en établir le bilan.

Vers la 31ième semaine, nouvelle hospitalisation pour surveiller attentivement la survenue de complications.

2- La surveillance d'une grossesse chez une femme diabétique impose la mobilisation d'une équipe pluridisciplinaire, agissant en étroite collaboration : l'obstétricien, le diabétologue, l'anesthésiologiste, éventuellement le néphrologue et l'ophtalmologiste.

3- Au cours de l'accouchement, les besoins en insuline sont imprévisibles et doivent être couverts grâce à une surveillance de la glycémie heure par heure. Les besoins s'effondrent brusquement après l'accouchement et les doses d'insuline doivent être divisées par 2 pour éviter les hypoglycémies.

4- Parmi les autres thérapeutiques antidiabétiques il faut savoir que :

- les sulfamides hypoglycémiants sont contre-indiqués car tératogènes (squelette, syndactylie, oreilles et face malformées, troubles cardiovasculaires, hydrocéphalie, microcéphalie, testicules, ...)

Ils peuvent induire aussi la mort foetale, l'accouchement prématuré, ou hypoglycémie, thrombopénie, et hyperbilirubinémie chez le foetus.

- les biguanides sont également contre-indiqués car le risque tératogène existe aussi sans qu'il soit aussi assuré que pour les sulfamides hypoglycémiants.

B) LE DIABETE GESTATIONNEL (NON INSULINO-DEPENDANT) :
(39) (40)

Les diabètes gestationnels regroupent en fait les vraies hyperglycémies induites par la grossesse et les diabètes méconnus et négligés.

Le vrai diabète gravidique est transitoire, il guérit après l'accouchement.

Il doit être tout aussi surveillé pour éviter la survenue d'un diabète permanent.

Seule l'évolution post-gravidique dira si ce diabète est transitoire ou permanent. Il y a impossibilité de différencier un diabète non-insulinodépendant méconnu préexistant à la grossesse d'un diabète déclenché par la grossesse.

Logiquement, un diabète découvert dans le 1er semestre est souvent antérieur et méconnu car le diabète gestationnel n'apparaît qu'après 24 semaines de gestation.

Les malformations congénitales ne sont pas à craindre dans

ce type de diabète. Cependant, si l'on ne connaît pas le type de diabète de la parturiente, la crainte peut persister.

Les facteurs de risque chez une femme enceinte de développer un diabète non-insulinodépendant, ou gestationnel sont les suivants :

- obésité
- antécédent familial de diabète non-insulinodépendant
- glycémie augmentée . sous pilule oestroprogestative
 - . lors d'une grossesse antérieure
 - . sous corticothérapie
- glycosurie
- l'âge
- mort in utero inexpiquée) lors de grossesses
- malformations majeures) précédentes

Les femmes présentant ou ayant présenté l'un ou plusieurs de ces facteurs sont tout particulièrement surveillées.

TRAITEMENT DU DNID GESTATIONNEL :

Avant tout traitement, on conseille un régime hypocalorique: entre 1500 et 1800 Kcal/jour.

Si le régime seul ne permet pas de contrôler le diabète, la patiente sera traitée par insulinothérapie.

Mais les auteurs s'accordent difficilement sur les chiffres glycémiques à partir desquels il faudrait instaurer l'insulinothérapie : on parle de :

- glycémie à jeun > 1 g / l de plasma
- glycémie post-prandiale > 1,2 g / l de plasma

Dans tous les cas, si l'insulinothérapie est commencée au cours de la grossesse, les femmes doivent être suivies comme des diabétiques insulinodépendantes (consultation diabétologique au moins tous les 15 jours, avec dépistage des infections urinaires, de l'HTA, des atteintes rénales; il sera fait un fond d'oeil par trimestre).

VII / L'INSOMNIE (2)

Elle touche fréquemment la femme enceinte pour plusieurs raisons :

- les douleurs sacrées, provenant du déplacement de centre de gravité qui accentue la lordose lombaire.

- les douleurs ostéoéomusculaires ou syndrome douloureux pelvien qui prépare souvent un dernier trimestre pénible. (SPASFON°)

- les nausées, fréquentes au cours du 1er trimestre. (MOTILIUM°, PRIMPERAN°)

- les contractions utérines. (VENTOLINE°)

- l'état d'anxiété ou de dépression

On s'arrêtera ici surtout sur les insomnies dues à l'anxiété ou à la dépression, qui nécessiteront l'utilisation de psychotropes.

LES ANXIOLITIQUES : (4)

1) Les benzodiazépines : (nous les noterons BZD)

Les BZD sont hélas souvent prises par les patientes sans aucun avis médical.

Les troubles du sommeil observés en fin de grossesse et les états d'anxiété dus à la peur de l'accouchement expliquent cette forte consommation de tranquillisants chez la femme enceinte.

Les BZD occupent une place majeure, surtout le VALIUM° (diazépam). (3)

* Le diazépam est une molécule très liposoluble; elle traverse donc rapidement le placenta.

- administré au 1er trimestre : à dose unique, il ne semble pas tératogène. Par contre lors d'administration chronique, le diazépam s'accumule dans l'unité foetale (coeur, poumon, cerveau, foie), et peut être responsable de fentes palatines.

- administré en fin de grossesse, le nouveau-né subit un effet de sevrage :

- signes d'agitation
- modification du comportement
- troubles du sommeil
- dépression respiratoire
- hypothermie

* Parmi les autres benzodiazépines :

- LIBRIUM° (chlordiazépoxyde) : Troubles cardio-vasculaires
Troubles du système nerveux central
- SERESTA° (oxazépam) : Fentes labiales
Divisions palatines
- ROHYPNOL° (flunitrazépam) : Fentes labiales
Divisions palatines
- TRANXENE° (chlorazépate dipotassique) : anomalies des membres

Le risque de syndrome de sevrage rencontré avec le diazépam existe aussi pour toutes les autres benzodiazépines (si celles-ci sont utilisées de façon chronique en fin de grossesse).

Il semblerait qu'une prise unique ne soit pas dangereuse.

Par contre on retrouve une augmentation du taux de césariennes chez les femmes ayant reçu des benzodiazépines pendant leur grossesse.

En résumé : (3)

- Proscrire l'utilisation de benzodiazépines durant le 1er trimestre
- Les utiliser de façon isolée lors des 2ème et 3ème trimestres
- Si une prise continue s'avère nécessaire, on choisira une molécule peu lipophile, à demi-vie courte comme l'oxazépam (SERESTA°) (demi-vie = 10h)

2) Les carbamates : le méprobamate

Il est interdit lors du 1er trimestre en raison du risque tératogène :

- troubles cardiovasculaires
- fentes palatines et labiales
- anomalies des membres

...essentiellement

Il semble dépourvu d'effets toxiques sur le nouveau né, il peut donc être administré lors des 2ème et 3ème trimestres :

<u>EQUANIL</u> °)		
<u>PROCALMADIOL</u> °)	méprobamate	400 à 1600 mg/j
<u>MEPROBAMATE</u> °)		
<u>EQUANIL</u> ° inj IM)		

LES HYPNOTIQUES : (4)

1) Les benzodiazépines :

Les précautions à prendre sont les mêmes que pour les benzodiazépines utilisées pour leurs composantes anxiolytiques. Les molécules utilisées à fin hypnotique sont surtout :

<u>NUCTALON°</u>	Estazolam	cp 2mg	1mg au coucher
<u>NORIEL°/ROHYPNOL°</u>	Flunitrazépan	cp 1mg	0,5 à 1mg au coucher
<u>MOGADON°</u>	Nitrazépan	cp 5mg	2,5 à 5mg /j
<u>NOCTRAN°</u>	Clorazépate dipotassique	cp 10mg	5 à 10mg au coucher
<u>NORMISON°</u>	Témazépan	caps 10 ou 20mg	10mg au coucher
<u>HAVLANE°</u>	Loprazolam	cp 1mg	0,5 à 1mg au coucher

2) Les barbituriques :

Les barbituriques sont déconseillés pendant la grossesse.

Seul le phénobarbital (GARDENAL°), utilisé comme antiépileptique, est tératogène.

Les autres molécules sont, en fin de grossesse, toxiques pour le nouveau-né (troubles du sommeil, sédation ou hyperexcitabilité paradoxale, hypertonie, boulimie,...)

Les barbituriques sont inducteurs enzymatiques et peuvent entraîner des troubles de la coagulation et un syndrome hémorragique (par dégradation de la vitamine K), une aplasie médullaire, une méthémoglobinémie, une hypocalcémie néonatale (par dégradation de la vitamine D).

3) Les nouveaux hypnotiques : STILNOX° (zolpidem)
IMOVANE° (zopiclone)

ces 2 molécules sont contre-indiquées chez la femme enceinte, car nouvelles.

LES ANTIDEPRESSEURS : (4)

Le prescripteur aura recours à cette classe thérapeutique seulement si l'insomnie est due à un état dépressif de la patiente. Il est à noter que des manifestations dépressives s'observent dans 10% des grossesses.

Mais l'utilisation d'antidépresseurs pendant la grossesse reste aventureuse car il existe un risque de syndrome de sevrage chez le nouveau-né, qui s'ajoute à celui du suicide chez la mère en début de traitement, par levée d'inhibition.

Néanmoins un traitement chimique peut s'avérer nécessaire.

I / LES I.M.A.O. (inhibiteurs de la monoamine oxydase)

3 raisons principales rendent incompréhensible leur utilisation pendant la grossesse.

* Leur utilisation chez la femme enceinte est rare donc les données cliniques concernant leur innocuité sont insuffisantes.

* Les difficultés d'utilisation que posent ces médicaments même en dehors de la grossesse : HTA grave avec la tyramine, hépatites, polynévrites,...

* La fréquente impossibilité de les associer avec d'autres médicaments.

II / LES TRICYCLIQUES

Ils sont déconseillés à la femme enceinte.

Malformations : division palatine,
anencéphalie,
malformation craniofaciale
hypoplasie surrénalienne

Toxicité : tachycardie,
myoclonie,
détresse respiratoire
rétention d'urine
syndrome de sevrage (sommolence, convulsion, ...)

REMARQUE :

En cas de dépression vraie, la préférence des prescripteurs va vers les tricycliques en essayant de :

- . diminuer les posologies en fin de grossesse afin d'éviter le syndrome de sevrage du nouveau-né
- . observer une période de surveillance du nouveau-né à la naissance.

<u>TOFRANIL</u> °	imipramine	cp 25 mg cp 10 mg amp 25 mg	50 à 150 mg/j
<u>ANAFRANIL</u> °	clomipramine	cp 25 mg cp 10 mg amp 25 mg	"
<u>ANAFRANIL 75</u> °	"	cp 75 mg	75 à 150 mg/j
<u>KINUPRIL</u> °	quinupramine	cp 2,5 mg cp 7,5 mg flacon IV 2,5 mg	7,5 à 15 mg/j 5 à 15 mg/j
<u>PERTOFRAN</u> °	désipramine	cp 25 mg	100 à 200 mg/j
<u>PROTHIADEN</u> °	dosulépine	cp 25 mg	75 à 150 mg/j
<u>PROTHIADEN 75</u> °	"	cp 75 mg	"
<u>DEPARON</u> °	démexiptiline	cp 25 mg	50 à 150 mg/j
<u>QUITAXON</u> °) <u>SENEQUAN</u> °)	doxépine	cp 50 mg cp 10 mg gouttes (0,5mg/gtte) amp 25 mg IM/IV	25 à 100 mg/j
<u>LAROXYL</u> °	amitriptyline	cp 25 mg cp 50 mg gouttes 1 mg/gtte amp 50 mg IV/IM	25 à 150 mg/j
<u>ELAVIL</u> °	"	cp 25 mg cp 10 mg	"
<u>SURMONTIL</u> °	trimipramine	cp 100 mg cp 25 mg gouttes 1 mg/gtte amp 25 mg IM	50 à 100 mg/j
<u>DEFANYL</u> °	amoxapine	cp 100 mg cp 50 mg sol. buv. 50 mg/ml	150 à 200 mg/j
<u>INSIDON</u> °	opipramol	cp 50 mg	100 à 250 mg/j
<u>VAGRAN</u> °	propizépine	gelule 50 mg	100 à 150 mg/j

II / ANTIDEPRESSEURS DIVERS :

ATHYMIL°	(miansérine)
CLEDIAL°	(médifoxamine)
VIVALAN°	(viloxazine)
SURVECTOR°	(amineptine)
FLOXYFRAL°	(fluvoxamine)
PROZAC°	(fluoxétine)
CONFLICTAN°	(oxaflozane)
PRAGMAREL°	(trazodone)
STABLON°	(tianeptine)

Toutes ces molécules citées sont contre-indiquées chez la femme enceinte par manque de données cliniques, leur innocuité n'ayant pas encore été démontrée.

IX / LA VACCINATION = (41)

La question de l'innocuité des vaccinations, pour le foetus, est fréquemment posée. L'idéal serait de vacciner avant la gestation car certains vaccins ne sont pas dénués de danger au cours de la grossesse.

Cependant, on est souvent amené à vacciner des femmes enceintes soit à l'occasion d'un voyage à l'étranger, soit lors d'épidémies.

Il est habituel de différencier les vaccins en 3 groupes :

- 1 / Vaccins réputés sans danger chez la femme enceinte
- 2 / vaccins à éviter au cours de la grossesse
- 3 / vaccins considérés comme dangereux

1 / vaccins réputés sans danger chez la femme enceinte :

TETANOS	VACCIN TETANIQUE° et TETAVAX°
GRIPPE	MUTAGRIP° VAXIGRIP° VACCIN GRIPPAL VGR° IMMUGRIP° PREVIGRIP° TETAGRIP° (qui associe grippe et tétanos)
POLIOMYELITIS	VACCIN POLIO INJECTABLE° T.POLIO° (qui associe polio et tétanos)

Le vaccin polio buvable est contre-indiqué car renferme le virus vivant.

CHOLERA	VACCIN CHOLERIQUE°
HEPATITE A	HAVRIX°
HEPATITE B	HEVAC-B° GENEVAC B° ENGERIX B°
RAGE	VACCIN RABIQUE PREVENTIF° VACCIN RABIQUE CURATIF°
MENINGOCOQUE	VACCIN ANTIMENINGOCOCCIQUE A et C

2 / vaccins à éviter au cours de la grossesse :

ROUGEOLE	ROUVAX° Fortes réactions et hyperthermie pouvant déclencher un avortement spontané.
OREILLONS	IMOVAX OREILLONS°
DIPHTERIE	DT VAX° (qui associe le tétanos) Risque d'avortement, d'accouchement prématuré.

- TYPHOIDE** TYPHIM Vi°
Innocuité non démontrée.
- COQUELUCHE** VAXICOQ°
Hyperthermie, avortement, accouchement prématuré.
- FIEVRE JAUNE** VACCIN ROCKEFELLER 17 D°
Seulement si voyage en zone d'endémie, et après avoir
réduit les doses de moitié.
- POLIOMYELITE** VACCIN POLIO SABIN Buvable°
- TUBERCULOSE** MONOVAX Bague°
BCG INTRADERMIQUE°
Vaccin déconseillé par principe : vaccin vivant.
- BRUCELLOSE** VACCIN BRUCELLIQUE P.I.°
Hyperthermie, avortement ou accouchement prématuré.

3 / Vaccins considérés comme dangereux
au cours de la grossesse

RUBEOLE RUDIVAX°

Il est formellement contre-indiqué. Dans les cas accidentels où la vaccination a lieu en début de grossesse, l'avortement est envisagé, car c'est un vaccin tératogène (yeux, oreilles, coeur, ...)

EN RESUME :

SANS DANGER	A EVITER	INTERDIT
. TETANOS	. ROUGEOLE	. RUBEOLE
. GRIPPE	. OREILLONS	
. POLIO (inj)	. DIPHTERIE	
. CHOLERA	. TYPHOIDE	
. HEPATITE A	. COQUELUCHE	
. HEPATITE B	. FIEVRE JAUNE	
. RAGE	. POLIO (buvable)	
. MENINGOCOQUE A,C	. TUBERCULOSE	
	. BRUCELLOSE	

X / LES MEDICAMENTS DE LA
GROSSESSE (42)

Certaines situations en gynécologie-obstétrique nécessitent l'intervention de thérapeutiques médicamenteuses spécifiques.

*Pour traiter une menace de fausse-couche, pour prévenir un avortement spontané, on utilise les progestatifs.

*Pour réduire les contractions, on utilise les tocolytiques.

*Pour les augmenter, on utilise les ocytociques.

1 / Les progestatifs : Ils favorisent la nidation.

Ils seront utilisés en prévention des avortements à répétition, dans le traitement des menaces d'avortement par insuffisance lutéale prouvée.

[C'est à dire par insuffisance fonctionnelle du corps jaune (glande endocrine résultant de la granulosa du follicule mûr après rupture de celui-ci) qui ne sécrète pas assez de progestérone pour le maintien de la nidation de l'oeuf].

En effet, cette insuffisance lutéale doit être prouvée, car plus de 50% des avortements spontanés précoces sont dus à des anomalies chromosomiques. L'utilisation de progestatifs dans ces cas-là ne ferait que retarder l'expulsion inéluctable d'un oeuf mort.

a) La progestérone naturelle :

Sa prescription n'entraîne pas de toxicité spécifique chez le nouveau-né. Mais il est déconseillé de poursuivre le traitement au delà de la 36ième semaine de grossesse en raison du risque de métrorragie et d'aménorrhée possible chez la mère après la naissance.

▶▶▶ UTROGESTAN° Progestérone cp 100mg 200mg/j en 2 prises

b) la dydrogestérone :

Ses indications et ses dangers sont les mêmes que ceux de la progestérone.

▶▶▶ DUPHASTON° dydrogestérone cp 10mg 20mg/j en 2 prises

c) Esters de la 17 α -hydroxyprogestérone :

Ils se présentent tous sous forme injectable. Leurs indications et leurs risques sont les mêmes que ceux de la progestérone.

▶▶▶ <u>HYDROXYPROGESTERONE</u> <u>RETARD</u> °	Heptanoate	amp IM 1ml=175mg	1 amp/jour aux 16ième et 21ième
▶▶▶ <u>TOCOGESTAN</u> °	Heptanoate + Progestérone + Tocophérol	amp IM 2ml=200mg	"
▶▶▶ <u>PROGESTERONE RETARD</u> °	Caproate	amp IM 1ml=250mg 1ml=500mg	1 amp au 16ième du cycle

REMARQUE :

Les progestatifs de synthèse (nomégestrol, promégestone, démégestone, ...) sont contre-indiqués au cours de la grossesse, car ils ont des effets androgéniques sur le fœtus, pouvant entraîner des effets masculinisants chez la fille, pouvant aller jusqu'à l'hermaphrodisme.

2 / Les substances utérorelaxantes ou TOCOLYTIQUES :

Contrairement à la majorité des organes qui reçoivent une double innervation sympathique et parasympathique, l'innervation de l'utérus est principalement sympathique.

Il sera donc plus aisé de modifier la motricité utérine en modulant cette activité sympathique.

En thérapeutique, on utilisera les sympathomimétiques pour diminuer la motricité utérine. Les récepteurs sympathomimétiques présents au niveau de l'utérus sont de type β . Les tocolytiques seront des substances β_2 -stimulantes principalement.

Sont également utilisés comme tocolytiques les spasmolytiques musculotropes, qui agissent directement sur la fibre musculaire.

Enfin, on note aussi l'utilisation de l'HYDROXYPROGESTERONE-RETARD° (Heptanoate de la 17 α -hydroxyprogestérone) dans la menace d'accouchement prématuré suite à une hypermobilité utérine.

a) Les B₂-stimulants :

Leurs indications :

-1- La menace d'accouchement prématuré :

-----> par voie parentérale (IM ou IV), ils sont réservés au traitement d'urgence des menaces d'accouchement prématuré et à l'inhibition de contractions utérines en cas de souffrance foetale aiguë. Cette voie n'est utilisée que sous surveillance médicale en milieu hospitalier.

-----> par voies orale et rectale, ils seront utilisés pour prévenir les menaces d'accouchement prématuré après la 20^{ième} semaine de grossesse. Ces voies constituent souvent un relais de la voie parentérale.

Mais aussi :

-2- Pour prévenir les contractions utérines :
en cas d'intervention chirurgicale sur l'utérus au cours de la grossesse.

-3- Avant d'effectuer une césarienne

-4- Au démarrage ou au cours du travail
lorsque les contractions sont anarchiques ou trop intenses.

<u>SALBUMOL</u> °	Salbutamol	cp 2 mg amp 1ml=0,5mg	1 cp toutes les 6h IV 150 à 300 ug/mn IM/SC 1 amp toutes les 4 à 6 heures
<u>SALBUMOL FORT</u> °	"	amp 5ml=5mg	IV 15 à 20ug/mn
<u>BRICANYL</u> °	Terbutaline	cp 2,5 mg amp 1ml=0,5mg	1 à 2 cp / 3 à 4 h IV 15 à 20 ug/mn
<u>DUVADILAN</u> °	Isoxuprine	cp 10 mg amp 2ml=10mg	1 à 2 cp / 6 à 8 h IM 1amp / 3 à 6 h

* Ces 4 médicaments peuvent avoir des répercussions cardiovasculaires chez la foetus, car β_2 -sélectifs, ils entraînent aussi un relâchement de la fibre vasculaire, donc une vasodilatation et une chute de la tension artérielle, s'accompagnant d'une tachycardie réflexe.

De plus, le DUVADILAN° (isoxuprine) entraîne une hypotension foetale, résultant d'une hypotension importante survenant chez la mère surtout après administration IV.

* Ils peuvent aussi induire une hyperglycémie foetale, responsable d'une hyperinsulinémie.

* lors d'une césarienne, après la naissance, pour obtenir une bonne rétraction de l'utérus

* dans les hémorragies de la délivrance

* dans l'atonie du post-partum

Risques :

L'ocytocine augmenterait le risque d'ictère néonatal. Utilisée à forte dose, elle pourrait provoquer une hypertonie utérine avec risque de rupture utérine et souffrance foetale aiguë.

SYNTOCINON° Ocytocine amp 1ml=5UI en perf.IV lente
2 à 8 gouttes/mn
sous tocographe

b) méthylergométrine

C'est un alcaloïde de l'ergot de seigle.

Elle est utilisée dans le traitement des hémorragies du post-partum (après avortement, césarienne ou accouchement). C'est l'activité utérotonique qui est à la base de l'effet antihémorragique.

Alors que l'ocytocine déclenche une augmentation rapide et marquée du tonus musculaire (retournant progressivement à la normale en 20 minutes), la méthylergométrine produit une augmentation plus modeste du tonus de base, mais ceci pendant 4 à 6 heures.

Elle est utilisable par voie orale ou intramusculaire (la voie intraveineuse est contre-indiquée).

REMARQUES :

* Elle ne sera pas utilisée en cours de grossesse ou durant le travail tant que l'enfant n'aura pas été dégagé, ou s'il se présente par le siège ou toute autre position anormale.

* Lorsque la mère présente une grossesse multiple, le produit ne sera pas administré avant la naissance du dernier enfant.

METHERGIN° Méthylergométrine sol.buv. 10 à 20 gttes 3X/j
12,5µg/gtte
amp 1 amp en 1 fois
1ml=200ug

C) spartéine

La spartéine est un alcaloïde du genêt.

Son action ocytocique est mineure comparée à celle de l'ocytocine.

Elle est surtout efficace chez les femmes multipares. Son administration peut parfois entraîner des troubles digestifs et des vertiges.

Elle possède également une action diminuant l'excitabilité et la conductibilité du cœur, ainsi que la fréquence et l'amplitude des contractions cardiaques. Ces propriétés expliquent son emploi dans certaines tachycardies.

SPARTEINE Aguetant° Spartéine amp 100mg IM/SC 100 à 150 mg répétés au bout d'1 heure puis 1X/24 h

SPARTEINE Lavoisier° " amp 50mg " amp 100mg

d) prostaglandines :

Leur propriété ocytocique permet de les utiliser pour :

* la dilatation du col utérin avant une interruption volontaire de grossesse lors du premier trimestre.

* pour la maturation du col utérin et le déclenchement du travail à terme.

* pour la stimulation du travail quand les contractions sont insuffisantes.

-Lors de l'administration, un risque d'ictère est possible.

-Elles peuvent induire une bradycardie foetale obligeant quelquefois à précipiter l'extraction du foetus par manoeuvres instrumentales.

-Par voie IV, le risque d'hypercinésie utérine avec possibilité de rupture utérine, est important.

(Hypercinésie : augmentation pathologique de l'intensité et/ou de la fréquence des contractions pendant le travail).

-De plus, des risques d'inflammation au point d'injection sont à craindre. On tend de plus en plus à abandonner cette voie.

PROSTINE F2 ALPHA° Dinoprost amp 1ml=5mg IV lente à dose progressive

NALADOR 500° Sulprostone amp 500µg IM stricte ou perf IV lente

<u>CERVAGENE 1mg</u> °	Géméprost	ovule 1 mg	1 ovule
<u>PREPIDIL</u> °	Dinoprostone	gel intra-cervical seringue 2,5ml=0,5mg	1 seringue
<u>PROSTINE E2</u> °	Dinoprostone	amp 1ml=1mg amp 1ml=10mg	0,5µg/mn durant 30 minutes puis à adapter

XI / LES VITAMINES

Il faut savoir qu'en règle générale, les préparations vitaminées sont bénéfiques pour la femme enceinte. Il n'y a toxicité qu'en cas de surdosage, quelquefois rapidement atteint.

1 - vitamine A : (44) (45)

La prise de vitamine A pendant la grossesse est très courante, soit sur prescription médicale, soit du fait de l'automédication.

Les besoins journaliers en vitamine A sont de l'ordre de 4000 à 5000 UI (soit 8000 UI de rétinol (=dérivé de la vit A)).

Ils sont apportés par une alimentation normale.

Le risque tératogène est possible lors d'une ingestion chronique de 20 000 UI de vit A/jour; il est davantage probable à partir de 50 000 UI de vit A/jour.

Les effets d'une forte dose de vitamine A ingérée en une seule fois sont plus importants que les effets de la même dose répartie en ingestions régulières.

Remarque : certains foies d'animaux d'élevage livrés à la consommation atteignent des teneurs supérieures à 200 000 UI de vitamine A pour 100g (pouvant aller jusqu'à 400 000 UI pour 100g de foie).

La femme enceinte doit donc éliminer simplement ces aliments de ses repas.

Les effets tératogènes de l'hypervitaminose A sont dus en fait aux dérivés de la vitamine A que sont les rétinoïdes (étrétinate et isotrétinoïne notamment, utilisés dans le traitement d'affections dermatologiques).

La vitamine A s'emploie rarement de manière curative mais plutôt en préventif (carence, rachitisme, problème ophtalmologique, cancer bronchopulmonaire et tout particulièrement dans l'asthénie fonctionnelle de la grossesse).

La prescription d'étrétinate (TIGASON°) nécessite une contraception pendant 12 mois après arrêt du traitement, et celle d'isotrétinoïne (ROACCUTANE°), pendant 3 mois après l'arrêt du traitement.

Les malformations observées dues à cette hypervitaminose A sont polymorphes. Elles atteignent la face, le système urinaire, cardiovasculaire, neurologique ou digestif.

Formes médicamenteuses de vitamine A

Elles sont donc à éviter chez la femme enceinte.

- ▶▶▶ AROVIT° cp 50 000 UI ou flacon 5 000 UI/goutte
- ▶▶▶ A 313 Comprimés° cp 50 000 UI
- ▶▶▶ A 313 Injectable° amp 45 000 UI
- ▶▶▶ AVIBON° cp 50 000 UI
- ▶▶▶ AVIBON Injectable° amp 45 000 UI

De très nombreuses spécialités contiennent de la vitamine A associée à plusieurs autres principes actifs, mais cela à des doses moindres. Ainsi ces spécialités ne seront pas forcément contre-indiquées chez la femme enceinte.

2 - vitamine D (3)

Un excès de vitamine D entraîne chez le fœtus humain une hypercalcémie responsable de malformations multiples :

- dysmorphie faciale (strabisme, troubles de la dentition et craniochysis : défaut d'ossification localisé dans la voûte crânienne)
- troubles cardiovasculaires
- troubles du tractus urogénital
- retard pondéral et intellectuel

Il est très rare dans les pays industrialisés qu'une femme enceinte présente une carence en vitamine D. Si c'était le cas, la supplémentation en vitamine D devrait être limitée à 400 UI/jour (soit 1 goutte de STEROGYL GOUTTES° : ergocalciférol).

3 - vitamine K3 : ménadione (3)

Elle est toxique à fortes doses. Elle peut entraîner chez le fœtus des troubles hépatiques graves (ictère, anémie hémolytique...).

- ▶▶▶ Spécialités contenant de la vitamine K3 :
- ▶▶▶ ARHEMAPECTINE Vitaminée°
- ▶▶▶ BILKABY°
- ▶▶▶ CEPEVIT K°

4 - vitamine C (3)

Les études la concernant restent encore incomplètes. La vitamine C présentant des propriétés antioxydantes qui modifient le métabolisme foetal, il est déconseillé d'ingérer de fortes quantités de vitamine C, notamment au cours du premier trimestre de la grossesse.

5 - vitamine B9 : acide folique

(43)

Elle est particulièrement intéressante chez la femme enceinte car elle est nécessaire pour la synthèse de l'ADN.

Elle est donc indispensable surtout dans les organismes en voie de développement.

La déficience en vitamine B9 est fréquente chez la femme enceinte, chez qui les besoins sont fortement accrus.

5 à 25% des femmes présentent un déficit, car la grossesse provoque une fonte des réserves maternelles en acide folique.

Une carence peut entraîner,

- chez la mère une anémie,
- chez le foetus une atteinte du système nerveux (spina bifida), des troubles du comportement, un retard de croissance.

Les femmes les plus exposées sont :

- les femmes vivant dans des conditions défavorisées
- les adolescentes et femmes jeunes dont l'alimentation est souvent déséquilibrée
- les femmes ayant des grossesses gémellaires ou répétées
- les femmes trop minces en début de grossesse

On conseillera dans ces cas une légère supplémentation continue d'acide folique avant et en début de grossesse, en insistant sur la nécessité d'une alimentation variée, riche en fruits et légumes.

Spécialités :

▶▶▶ <u>SPECIAFOLDINE</u> °	Acide folique	cp 5 mg	5 à 15 mg/jour
▶▶▶ <u>TARDYFERON B9</u> °	Acide folique	cp 350 ug	1 cp/jour
	+ fer	50 mg	
	+ vit C	30 mg	

CONCLUSION

Grâce aux progrès de la science, on arrive aujourd'hui à limiter les malformations du nouveau-né. Une utilisation plus stricte et plus rationnelle des médicaments a permis de faire augmenter le nombre des naissances sans problèmes (2% des nouveaux-nés présentent une malformation dont approximativement 4 à 5 % sont imputables à une prise médicamenteuse).

Cependant, des points d'interrogation persistent. Ainsi, toute molécule nouvelle est systématiquement déconseillée à la femme enceinte même si ce nouveau médicament a franchi avec succès les barrières de contrôle désormais obligatoires pour obtenir l'AMM. Cette prudence est tout à fait louable.

Par ailleurs, la pluralité des facteurs intervenant dans les processus de tératogénicité et les variations individuelles totalement imprévisibles rendent utopiques la possibilité d'affirmer définitivement l'innocuité d'un produit.

En outre, de nombreux efforts doivent être encore réalisés afin d'aider à la prise de conscience par la femme enceinte du danger de l'automédication, dès la connaissance de sa grossesse.

Cette information ne devra pas générer une angoisse néfaste au bon déroulement de sa grossesse.

Sans aucun doute, le pharmacien a un grand rôle à jouer. Il faut contrôler et mettre en garde la femme enceinte contre toute automédication, et au contraire, l'encourager à consulter son médecin chaque fois que cela lui semble nécessaire.

BIBLIOGRAPHIE

- 1** - J.H. BAUDET
Obstétrique pratique. 2ième édition. PARIS : Maloine, 1990.
- 2** - R. MERGER, J. LEVY, J. MELCHIOR
Précis d'obstétrique. 5ième édition. PARIS : Masson, 1987.
- 3** - J.L. SAULNIER, C. MAURAIN
Médicaments grossesse et allaitement. PARIS : Frison-Roche, 1987.
- 4** - Ph. DOROSZ
Guide pratique des médicaments. PARIS : Maloine, 1992
- 5** - P. SIMON
Médicaments et femme en période d'activité génitale.
in : pharmacologie 2ième édition. POITIERS : Marketing, 1976. p.183-187.
- 6** - H. TUCHMANN-DUPLESSIS
Action des médicaments sur l'embryon et la foetus.
in : J.P. GIROUD, G. MATHE, G. MEYNIEL. Pharmacologie clinique. Bases de thérapeutique 1. PARIS : Expansion Scientifique, 1979. p.285-306.
- 7** - J.P. GIROUD, G. MATHE, G. MEYNIEL
La distribution du médicament dans l'organisme. La barrière placentaire. in : Pharmacologie clinique. Bases de thérapeutique 1. PARIS : Expansion Scientifique, 1979. p.77.
- 8** - G. BARRIER, C. SUREAU
Problèmes de pharmacologie pratique en obstétrique.
in : JP. GIROUD, G. MATHE, G. MEYNIEL. Pharmacologie clinique. Bases de thérapeutique 2. PARIS : Expansion Scientifique, 1979. p.2207-2219.
- 9** - G. OLIVE, G. BARRIER
Problèmes de pharmacologie pratique en périnatalogie.
in : J.P. GIROUD, G. MATHE, G. MEYNIEL. Pharmacologie clinique. Bases de thérapeutique 2. PARIS : Expansion Scientifique, 1979. p.2271-2272.
- 10** - G. OLIVE, G. SUREAU
Utilisation des médicaments chez la femme enceinte.
in : J.P. GIROUD, G. MATHE, G. MEYNIEL. Pharmacologie clinique. Bases de thérapeutique 2. PARIS : Expansion Scientifique, 1988. p.199-218.

- 11** - P. MORIN
Les limites de la thérapeutique imposées par l'état de grossesse. in : Notions élémentaires d'obstétrique. PARIS : Sandoz Editions, 1977. p.131-136.
- 12** - L. BEAULAC-BAILLARGEON
Pharmacocinétique pendant la grossesse et la lactation. in : J.M. ARIACHE, J.G. BESNER, P. BURI, P.P. LEBLANC, M. LESNE et collaborateurs. Traité de Biopharmacie et de pharmacocinétique. MONTREAL : Edition Vigot, 1985. p.217-225. (Les presses universitaires de Montréal).
- 13** - J.P. LABAUNE
Pharmacocinétique clinique. Influence des états physiologiques / Principes fondamentaux. PARIS : Masson, 1987. p.514-516.
- 14** - J.P. PETER
Médicaments et grossesse. in : L'obstétrique actuelle. PARIS : PSR, 1991, p.331-336.
- 15** - C. TCHOBROUTSKY
Médicaments et grossesse. in : M. TOURNAIRE. Physiologie de la grossesse. PARIS : Masson, 1991. p.271-276.
- 16** - P. SCHILLIGER, F. BAVOUX, E. ELEFANT
Attention aux médicaments en fin de grossesse. La rev Pres., 1991, 11, n°110, p.423-429.
- 17** - M. HERLICOVIEZ
Signes et surveillance de la grossesse. Rev. Prat, 1988, n°20, p.1399-1402.
- 18** - M. OLLAGNIER, J.P. GAY
Pharmacologie et grossesse. La lettre du pharmaco., 1990, 4, n°3, p.85-88.
- 19** - O. FOUSSARD-BLANPIN, D. POISSON
A propos du risque médicamenteux chez la femme enceinte (ou en âge de procréer).
- 20** - V. MAGUIN, T. VIAL, J. DESCOTTES
Effets indésirables des médicaments au cours de la grossesse. Gaz. med., 1990, 97, n°10, p.51-54.
- 21** - O. FOUSSARD-BLANPIN, C. CHATELAIN-RAILLAT, A. LALANNE, J. BRETAUDEAU.
A propos des vomissements gravidiques. Les actua. pharm., 1989, n°271, p.73-75.
- 22** - F. BONNAUD
Une crise d'asthme chez la femme enceinte. Gaz. med., 1988, 95, n°11, p.22-23.

- 23- E. ELEFANT
Corticoïdes et grossesse. La rev. pres., 1989, 9,
n°89, p.104.
- 24- M. BAUDUIN
Dents et grossesse. Les actua. pharm., 1992, n°294,
p.32-33.
- 25- J. GUIBERT
L'infection urinaire de la femme enceinte. DYOLOG,
1991, 29, p.8.
- 26- J. LEROY-BRASME, D. QUERLEU, J. BISERTE
Infection de l'appareil urinaire au cours de la
grossesse. Rev. prat., 1991, 41, n°6, p.548-553.
- 27- G. LAGRUE
Toxémie gravidique. Rev. Prat., 1988, 38, n°20,
p.1403-1407.
- 28- G. MIGNOT, F. BAVOUX
Salicylés, AINS et grossesse. Rev. Pres., 1992, 12,
n°116, p.130-131.
- 29- G. MAILLOT, F. BAVOUX
En fin de grossesse, les AINS sont dangereux pour
le fœtus. Rev. Pres., 1991, 11, n°109, p.363-366.
- 30- Y. AUJARD
Antibiothérapie des infections maternofoetales. Ann.
Ped., 1991, 38, n°8, p.539-543.
- 31- E. ELEFANT
Cyclines et grossesse. Rev. Pres., 1989, 9, n°83,
p.111.
- 32- C. KREFT-JAIS, E. ELEFANT
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et grossesse.
Rev. Pres., 1989, 9, n°86, p.258-259.
- 33- C. QUERLEU, M. PALOT
Pathologie veineuse et grossesse. Gaz. med., 1989,
96, n°39, p.3-6.
- 34- S. NORINDR
Intérêt de l'aspirine dans l'HTA gravidique. Act.
Thrombose, 1990, n°6, p.1-3.
- 35- M. BEAUFILS
Traitement préventif des accidents vasculo-rénaux de
la grossesse par l'aspirine. Rev. Pres., 1990, 10,
n°111, p.473-475.
- 36- P. LESPINASSE, D. JOYEUX, C. VION, J.R. RAPIN
Appréciation de l'activité des différents traitements
antihypertenseurs chez la femme enceinte. La pharm.
Hop. fr., 1990, n°93, p.1317-1320.

- 37-** C. TCHOBROUTSKY
La grossesse chez la femme diabétique. Rev. Prat.,
1989, n°30, p.2705-2706.
- 38-** J.J. ALTMAN, G. TCHOBROUTSKY, C. TCHOBROUTSKY
Diabète et grossesse, 2ième partie. Les Act. pharm.
1989, n°263, p.25.
- 39-** J.J. ALTMAN, G. TCHOBROUTSKY, C. TCHOBROUTSKY
Diabète et grossesse 3ième et 4ième parties.
Les Act. Pharm., 1989, n°26, p.56-59.
- 40-** J.J. ALTMAN, G. TCHOBROUTSKY, C. TCHOBROUSKY
Diabète et grossesse 5ième partie. Les Act. Pharm.,
1989, n°265, p.56-57.
- 41-** Y. MALINAS
Vaccinations et grossesse. Gaz. Med., 1989, 96, n°14,
p.31-35.
- 42-** G. CATAU
Les médicaments modifiant la motricité utérine.
Les Act. Pharm., 1991, n°293, p.32-43.
- 43-** G. POITIER De COURCY
Vitamine B9 et grossesse. Les Act. Pharm., 1990,
n°279, p.13-14.
- 44-** E. BERTOLOTTI, J. VIAL, J. DESCOTTES
Vitamine A et grossesse. Lyon pharm., 1991, 42, 3,
p.249-252.
- 45-** Bulletin épidémiologique hebdomadaire n°34/1991
publié par le ministre de la santé.
Femme et hypervitaminose A. Les Act. Pharm., 1991,
n°292, p.46-47.
- 46-** C. GIROD, J.C. CZYBA
Cours sur la biologie de la reproduction. Fasc II,
PARIS : Simep Editions.
- 47-** J. FERMAGNAN-VITTOZ
Conseils à la femme enceinte. (thèse pharm., AIX-
MARSEILLE 2, 1989, n° 2792°).
- 48-** M.P. ZAGNI-GAUCHER
Les risques toxiques au cours de la grossesse et le
rôle du pharmacien d'officine dans leur prévention.
(Thèse pharm. RENNES, 1987, n° 85).
- 49-** M.C. GENSE-JOURDOIS
Grossesse et risque médicamenteux. (Thèse pharm.,
AMIENS, 1987, n°43).
- 50-** H. ROSINE-BOVAL
Médicaments et grossesse, risques encourus par le
foetus. Rôle du pharmacien d'officine. (Thèse pharm.,
PARIS XI, 1987, n°394/86).

- 51** - J.P. POUJOL
La femme enceinte face à certains médicaments. (Thèse pharm., MONTPELLIER 1, 1988, n°88).
- 52** - N. GRADONE
Le conseil en officine à la femme enceinte. (Thèse pharm., MARSEILLE, 1988, n°1359/B).
- 53** - AUBARD
Cours dispensés par Mr AUBARD, gynécologue accoucheur des Hôpitaux de Limoges, à l'école de sage-femmes de Limoges.
- 54** - TUCHMANN-DUPLESSIS
Embryologie, 1968. PARIS : Masson et Compagnie Editeurs.

TABLE DES MATIERES

Sommaire	
Introduction	p.6
A/ Rappels sur la grossesse	p.9
1-L'ovulation	p.9
2-La fécondation	p.9
3-La nidation de l'oeuf	p.9
4-Développement et morphologie de l'oeuf	p.10
5-Le placenta	p.15
B/ Les modifications de l'organisme maternel	p.19
1-Les modifications locales	p.19
2-Les modifications d'ordre général	p.19
3-Les modifications d'ordre physiologiques	p.20
a-la fonction digestive	p.20
b-la fonction rénale	p.21
c-la fonction pulmonaire	p.22
d-la fonction cardiovasculaire	p.22
e-valeur et composition du sang	p.23
f-les sécrétions hormonales	p.24
*rappels sur le cycle menstruel	p.24
*hormonologie de la grossesse	p.26
1-les hormones peptidiques	p.26
2-les hormones stéroïdiques	p.27
C/ Le passage des médicaments chez le foetus et les risques encourus	p.29
1-Les différents facteurs mis en jeu	p.29
A-les facteurs maternels	p.29
*la résorption des médicaments	p.29
*la distribution	p.30
*le métabolisme	p.30
*l'élimination	p.30
B-les facteurs placentaires	p.31
C-les facteurs liés à la nature physico- chimique des médicaments	p.31
D-les facteurs foetaux	p.31
2-Les différents mécanismes de transfert des médicaments	p.32
a-la diffusion directe	p.32
b-la diffusion passive	p.32
c-la diffusion facilitée	p.32
d-la transport actif	p.32
e-la pinocytose	p.32
f-la membrane amniotique	p.32

3-Risques encourus par le foetus en en fonction de l'âge de la gestation	p.34
a-la période péri-implantatoire	p.35
b-la période d'organogénèse	p.35
c-la période foetale et néonatale	p.36
1.le système nerveux central	p.37
2.le système cardiovasculaire	p.37
3.le système endocrinien	p.37
4.l'appareil osseux	p.37
5.les organes des sens	p.37
6.la lignée sanguine	p.38
D/Les médicaments autorisés chez la femme enceinte dans les pathologies les plus courantes	p.39
I/Pathologies digestives	p.39
1)constipation	p.39
2)diarrhée	p.41
3)nausées et vomissements	p.43
4)pyrosis et R.G.O.	p.44
5)ulcère	p.46
II/Pathologies respiratoires	p.49
1)les infections broncho-pulmonaires	p.49
a)la bronchite aiguë	p.49
b)la pneumonie lobaire	p.55
c)la pneumonie atypique	p.56
d)la pleurésie	p.56
2)la sinusite	p.58
3)le rhume	p.61
4)la toux	p.64
5)la grippe	p.65
6)l'asthme	p.66
III/Pathologies gynécologiques et urinaires	p.74
1)Infections des voies génitales basses	p.74
a-gonocoque	p.74
b-chlamidia trachomatis	p.75
c-mycoplasme	p.75
d-trichomonas vaginalis	p.75
e-candida albicans	p.76
2)Infections de voies génitales hautes	p.77
3)Infections urinaires	p.78
1-la bactériurie asymptomatique	p.79
2-la cystite	p.81
3-la pyélonéphrite aiguë	p.81
4)la toxémie gravidique	p.82
IV/La douleur	p.84
1)les analgésiques périphériques	p.84
*paracétamol	p.84
*les autres analgésiques périphériques	p.84
*aspirine	p.85
2)les analgésiques centraux	p.86
3)les analgésiques mixtes	p.86

1 -céphalée - migraine	p.87
2 -les douleurs dentaires	p.89
3 -les douleurs pelviennes et contractions utérines	p.90
4 -les douleurs rhumatismales	p.92
V/Les maladies vasculaires	p.93
1-les varices	p.93
2-la phlébite gravidique	p.94
3-les hémorroïdes	p.95
4-l'hypertension gravidique	p.96
VI/L'anémie	p.101
1)anémie par carence martiale	p.101
2)anémie par carence en acide folique	p.102
3)anémies réfractaires	p.102
VII/Le diabète	p.103
A/DID préexistant à la grossesse	p.103
B/le diabète gestationnel	p.107
VIII/L'insomnie	p.109
Les anxiolytiques	p.109
Les hypnotiques	p.111
Les antidépresseurs	p.112
IX/La vaccination	p.115
1-vaccins réputés sans danger chez la femme enceinte	p.115
2-vaccins à éviter au cours de la grossesse	p.115
3-vaccins considérés comme dangereux au cours de la grossesse	p.116
X/Les médicaments de la grossesse	p.117
1-les progestatifs	p.117
2-les substances utérorelaxantes ou tocolytiques	p.118
3-les substances utérocontracturantes ou ocytociques	p.120
a)ocytocine	p.120
b)méthylergométrine	p.121
c)spartéine	p.121
d)prostaglandines	p.122
XI/Les vitamines	p.124
1-vitamine A	p.124
2-vitamine D	p.125
3-vitamine K3	p.125
4-vitamine C	p.126
5-vitamine B9	p.126
Conclusion	p.127
Bibliographie	p.128

BON A IMPRIMER N° 9

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

MOULAY (Sylvie). — Les médicaments autorisés chez la femme enceinte dans les pathologies les plus courantes. — 135 f.; ill.; tabl.; 30 cm (Thèse : Pharm.; Limoges ; 1993).

RESUME :

L'automédication chez la femme enceinte est un réel danger pour le fœtus. Ainsi, une femme sur deux consomme de l'aspirine pendant sa grossesse, alors qu'il est contre-indiqué. Il est donc indispensable de faire le point sur les médicaments autorisés ou non en cas de grossesse. A l'heure actuelle, la prescription de beaucoup d'entre eux est un sujet de controverse et demande une grande prudence.

L'organisme gravide subit des modifications perturbant la pharmacocinétique des substances administrées. Par ailleurs, des réactions isolées et imprévisibles peuvent venir compliquer la situation.

Nous traitons ici les principales maladies qui peuvent affecter la mère, sélectionnées soit selon leur gravité (HTA, diabète, infections urinaires), soit selon leur fréquence (nausées, vomissements, constipation). Nous étudions les pathologies digestives, respiratoires, vasculaires, urinaires, gynécologiques essentiellement, et ainsi, nous faisons un tour d'horizon de quelques grandes classes médicamenteuses telles que antihypertenseurs, psychotropes, A.I.N.S., corticoïdes ; toutes représentent un danger pour l'enfant. En parallèle, certains traitements sont indispensables au bon déroulement de la grossesse, et leurs prescriptions sont également étudiées.

MOTS CLES :

- Grossesse.
- Médicaments.
- Fœtus.

JURY : Président : Monsieur BUXERAUD Jacques.
Juges : Monsieur CHABLE Claude.
Monsieur COMBY Francis.
Madame LARTIGUE Martine.