

Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 juin 2021

Par

Lola GUILHEM

Née le 12 juillet 1993 à Quimper

Suivi médical de la grossesse, médicaments, conseils à l'officine en nutrition et micronutrition

Thèse dirigée par Catherine FAGNERE

Thèse codirigée par Anne COUBRET

Examineurs :

M. Jean-Luc DUROUX, Professeur de Biophysique et de Mathématiques à l'Université de Limoges

Mme. Catherine FAGNERE, Professeur de Chimie thérapeutique, Chimie organique et de Pharmacie clinique à l'Université de Limoges

Mme. Anne COUBRET, Praticien attaché au Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges

Mme. Béatrice ARNAUD, Pharmacien titulaire à la pharmacie de Beaune-les-Mines

Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 juin 2021

Par

Lola GUILHEM

Née le 12 juillet 1993 à Quimper

Suivi médical de la grossesse, médicaments, conseils à l'officine en nutrition et micronutrition

Thèse dirigée par Catherine FAGNERE

Thèse codirigée par Anne COUBRET

Examineurs :

M. Jean-Luc DUROUX, Professeur de Biophysique et de Mathématiques à l'Université de Limoges

Mme. Catherine FAGNERE, Professeur de Chimie thérapeutique, de Chimie organique et de Pharmacie clinique à l'Université de Limoges,

Mme. Anne COUBRET, Praticien attaché au Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges

Mme. Béatrice ARNAUD, Pharmacien titulaire à la pharmacie de Beaune-les-Mines



Liste des enseignants

Le 1^{er} octobre 2020

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Bertrand **COURTIOUX**

VICE-DOYEN :

Monsieur David **LEGER**, Maître de conférences

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**, Monsieur le Professeur Nicolas **PICARD**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COURTIOUX Bertrand	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
VIANA Marylène	PHARMACIE GALÉNIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
JOST Jérémy	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACIE GALÉNIQUE
BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
COOK-MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LAWSON Roland	PHARMACOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

AUDITEAU Émilie	ÉPIDÉMIOLOGIE, STATISTIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
MARCHAND Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

ENSEIGNANTS D'ANGLAIS :

HEGARTY Andrew	CHARGÉ DE COURS
VERCELLIN Karen	PROFESSEUR CERTIFIÉ

Remerciements

A mon président de thèse, Monsieur Jean-Luc Duroux,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury et de présider ma soutenance de thèse.

A ma directrice de thèse, Madame Catherine Fagnère,

Je vous remercie très chaleureusement pour tous les conseils que vous m'avez donnés, pour ces relectures et corrections effectuées en un temps record me permettant de soutenir ma thèse dans les délais que je m'étais fixés.

A ma co-directrice de thèse, Madame Anne Coubret,

Je tiens à vous remercier de m'avoir proposé ce sujet sur le suivi médical de la grossesse, sujet qui m'a beaucoup plu, un jour lors de mon stage de 5^{ème} année de Pharmacie dans votre service de Pharmacovigilance. Merci de m'avoir encadrée durant ce long travail de thèse, pour toutes ces relectures et corrections que vous avez apportées à ce mémoire. Merci pour votre extrême gentillesse.

A Madame Béatrice Arnaud,

Un grand merci pour toutes les connaissances acquises grâce à vous lorsque j'étais étudiante, et de m'avoir offert la possibilité d'apprendre le métier en me permettant de travailler dans votre officine. Je n'oublierai jamais cette première expérience. Je vous remercie d'être présente dans ce jury en ce jour de soutenance de thèse.

A mon ami, Kélian,

Je te remercie sincèrement de m'avoir aidée à rédiger mon résumé dans la langue de Shakespeare.

A ma mère,

Merci infiniment Maman, de m'avoir soutenue dans les moments difficiles, les moments de doute, tout au long de mes études de pharmacie et jusqu'à aujourd'hui. Je suis désolée de t'avoir fait vivre mon stress durant les périodes les plus compliquées. Tu es et resteras la meilleure Maman que l'on puisse avoir.

A mon chéri, Nicolas,

Je te remercie du fond cœur de m'avoir aidée à avancer au quotidien et à gérer mes émotions durant la rédaction de ce mémoire de thèse. Merci pour tout l'amour que tu me portes. Cette étape clôture toutes ces années d'étude et laisse entrevoir le début de notre nouvelle vie.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	17
I. Le suivi médical de la grossesse : de la préconception au 9 ^{ème} mois de la grossesse	18
I.1. La consultation pré-conceptionnelle	18
I.1.1. Généralités	18
I.1.1.1. Prescriptions de vaccinations	18
I.1.1.2. La supplémentation en acide folique	19
I.1.1.3. Les règles hygiéno-diététiques	20
I.1.1.4. Recherche de facteurs de risque	20
I.1.2. Cas des grossesses à risque	20
I.1.2.1. Femme enceinte souffrant d'hypertension artérielle	21
I.1.2.2. Femme enceinte souffrant de diabète	22
I.1.2.3. Femme enceinte souffrant d'épilepsie	22
I.1.2.3.1. Généralités	22
I.1.2.3.2. Les risques liés à l'épilepsie	22
I.1.2.4. Antécédent d'accouchement prématuré	23
I.1.2.5. Contre-indications à la grossesse	23
I.1.3. Les autres examens proposés	23
I.1.3.1. Examen gynécologique	23
I.1.3.2. Les sérologies	23
I.2. Le diagnostic de grossesse	24
I.2.1. Les tests de grossesse urinaire et sanguin	24
I.2.1.1. Généralités	24
I.2.1.2. L'hormone hCG	24
I.2.1.2.1. La structure de l'hormone	24
I.2.1.2.2. La sécrétion de l'hormone	25
I.2.1.2.3. Les différents rôles de l'hormone	25
I.2.2. Les signes cliniques de la grossesse	26
I.2.2.1. Un retard de règles	26
I.2.2.2. Une augmentation de la température corporelle	26
I.2.2.3. Les autres signes	26
I.2.3. Dater la grossesse	27
I.3. Le suivi médical de la grossesse	27
I.3.1. Généralités	27
I.3.1.1. Les différents suivis	27
I.3.1.2. Les différents types de maternités	28
I.3.1.3. Les étapes du suivi	29
I.3.2. Avant la fin du 3 ^{ème} mois de grossesse (15 SA)	29
I.3.2.1. Le 1 ^{er} examen prénatal	29
I.3.2.2. La 1 ^{ère} échographie	30
I.3.2.3. Les sérologies obligatoires	30
I.3.2.3.1. Groupe sanguin et agglutinines irrégulières	30
I.3.2.3.1.1. Généralités	30
I.3.2.3.1.2. Prévention de l'allo-immunisation foëto-maternelle	31
I.3.2.3.2. La toxoplasmose	32
I.3.2.3.2.1. Description de l'agent pathogène	32

I.3.2.3.2.2. Objectifs du dépistage.....	32
I.3.2.3.2.3. Le dépistage de la toxoplasmose	32
I.3.2.3.2.4. La transmission materno-fœtale.....	33
I.3.2.3.2.5. Signes cliniques	33
I.3.2.3.2.6. Recherche d'une contamination	34
I.3.2.3.2.7. Prise en charge d'une séroconversion lors de la grossesse	34
I.3.2.3.2.8. Prise en charge du nouveau-né	35
I.3.2.3.2.9. Mesures prophylactiques	35
I.3.2.3.3. La rubéole	36
I.3.2.3.3.1. Généralités.....	36
I.3.2.3.3.2. Symptomatologie chez la mère	36
I.3.2.3.3.3. La rubéole congénitale	36
I.3.2.3.3.4. Surveillance de la femme enceinte.....	37
I.3.2.3.3.5. Diagnostic d'infection fœtale	37
I.3.2.3.3.6. Vaccination de la femme en post-partum	38
I.3.2.3.3.7. Mesures de prévention.....	38
I.3.2.3.4. La syphilis.....	38
I.3.2.3.4.1. Généralités.....	38
I.3.2.3.4.2. Signes cliniques	38
I.3.2.3.4.3. La syphilis congénitale	39
I.3.2.3.4.4. Dépistage de la femme enceinte	39
I.3.2.3.4.5. Traitement de la femme enceinte	39
I.3.2.3.4.6. Schéma thérapeutique	39
I.3.2.3.4.7. Traitement du nouveau-né	40
I.3.2.3.5. Antigène HBs et Hépatite B	40
I.3.2.3.5.1. Généralités.....	40
I.3.2.3.5.2. Contamination de la mère à l'enfant.....	40
I.3.2.3.5.3. Dépistage de la femme enceinte	41
I.3.2.3.5.4. Les risques pour l'enfant	41
I.3.2.3.5.5. Prise en charge de l'enfant né de mère porteuse du virus.....	41
I.3.2.4. Recherche d'une glycosurie	42
I.3.2.4.1. Objectifs	42
I.3.2.4.2. Le diabète gestationnel.....	42
I.3.2.4.2.1. Définition	42
I.3.2.4.2.2. Les facteurs de risque.....	42
I.3.2.4.2.3. Diagnostic et dépistage des femmes enceintes.....	43
I.3.2.4.2.4. Symptomatologie	43
I.3.2.4.2.5. Les risques du diabète gestationnel pour la mère et l'enfant.....	43
I.3.2.4.2.6. Prise en charge de la femme enceinte	43
I.3.2.5. Recherche d'une protéinurie	44
I.3.2.5.1. Objectifs	44
I.3.2.5.2. La prééclampsie	44
I.3.2.5.2.1. Définition	44
I.3.2.5.2.2. Symptomatologie	45
I.3.2.5.2.3. Epidémiologie	45
I.3.2.5.2.4. Facteurs de risque	45
I.3.2.5.2.5. Physiopathologie.....	45
I.3.2.5.2.6. Dépistage des femmes à risque	46

I.3.2.5.2.7. Complications de la prééclampsie.....	46
I.3.2.5.2.8. Prise en charge hospitalière.....	47
I.3.2.6. Les sérologies proposées systématiquement.....	48
I.3.2.6.1. Le virus de l'immunodéficience humaine.....	48
I.3.2.6.1.1. Transmission de la mère à l'enfant.....	48
I.3.2.6.1.2. Dépistage du VIH.....	48
I.3.2.6.1.3. Prise en charge de la femme enceinte séropositive au VIH.....	48
I.3.2.6.1.4. Prise en charge du nourrisson.....	49
I.3.2.6.2. Dépistage des anomalies chromosomiques fœtales – La trisomie 21.....	50
I.3.2.6.2.1. Généralités.....	50
I.3.2.6.2.2. Symptômes de la maladie.....	50
I.3.2.6.2.3. Principes du dépistage prénatal de la trisomie 21.....	51
I.3.2.6.2.4. Mesure de la clarté nucale.....	51
I.3.2.6.2.5. Les marqueurs sériques du 1 ^{er} trimestre.....	52
I.3.2.6.2.6. Calcul du niveau de risque et conduite à tenir.....	53
I.3.2.6.2.7. Etude de l'ADN fœtal dans le sang maternel : diagnostic prénatal non invasif.....	53
I.3.2.6.2.8. Examens diagnostiques invasifs et conduite à tenir.....	55
I.3.2.7. Les examens éventuellement proposés.....	56
I.3.2.7.1. L'examen cytbactériologique des urines.....	56
I.3.2.7.1.1. Généralités.....	56
I.3.2.7.1.2. Cystite aigue de la femme enceinte.....	57
I.3.2.7.2. L'hémogramme – La carence martiale.....	57
I.3.2.7.2.1. Généralités.....	57
I.3.2.7.2.2. Epidémiologie.....	57
I.3.2.7.2.3. Symptomatologie d'une anémie par carence martiale.....	58
I.3.2.7.2.4. Diagnostic.....	58
I.3.2.7.2.5. Sources de fer.....	59
I.3.2.7.2.6. Indications d'une supplémentation en fer.....	59
I.3.3. Le 4 ^{ème} mois de grossesse (16 à 19 SA).....	59
I.3.3.1. Le 2 ^{ème} examen prénatal.....	60
I.3.3.2. Examens obligatoirement prescrits.....	61
I.3.3.2.1. Glycosurie et protéinurie.....	61
I.3.3.2.2. Sérologie de la toxoplasmose.....	61
I.3.3.2.3. Sérologie de la rubéole.....	61
I.3.3.3. Examens à proposer systématiquement.....	61
I.3.3.3.1. Dépistage des anomalies chromosomiques fœtales du 2 ^{ème} trimestre.....	61
I.3.3.3.1.1. Généralités.....	61
I.3.3.3.1.2. Marqueurs sériques du 2 ^{ème} trimestre.....	62
I.3.3.3.2. Bandelette urinaire et ECBU.....	62
I.3.4. Le 5 ^{ème} mois de grossesse (20 à 24 SA).....	63
I.3.4.1. Le 3 ^{ème} examen prénatal.....	63
I.3.4.2. La 2 ^{ème} échographie.....	63
I.3.4.3. Examens obligatoires.....	64
I.3.4.4. Examens à proposer.....	64
I.3.5. Le 6 ^{ème} mois de grossesse (25 à 28 SA).....	64
I.3.5.1. Le 4 ^{ème} examen prénatal.....	64
I.3.5.2. Les examens biologiques complémentaires.....	64

I.3.5.2.1. L'hémogramme.....	64
I.3.5.2.2. La recherche des agglutinines irrégulières.....	64
I.3.6. Le 7 ^{ème} mois de grossesse (29 à 32 SA).....	65
I.3.6.1. Le 5 ^{ème} examen prénatal.....	65
I.3.6.2. Les examens biologiques complémentaires.....	66
I.3.7. Le 8 ^{ème} mois de grossesse (33 à 36 SA).....	66
I.3.7.1. La 3 ^{ème} échographie.....	66
I.3.7.2. Le 6 ^{ème} examen prénatal.....	67
I.3.7.3. La consultation de pré-anesthésie.....	67
I.3.7.4. Evaluation de la présentation fœtale.....	68
I.3.7.4.1. Généralités.....	68
I.3.7.4.2. La présentation fœtale idéale.....	69
I.3.7.4.3. Les présentations fœtales anormales.....	69
I.3.7.4.3.1. La présentation occipito-iliaque droite postérieure.....	69
I.3.7.4.3.2. La présentation faciale.....	70
I.3.7.4.3.3. La présentation frontale.....	70
I.3.7.4.3.4. Les présentations transversales et obliques.....	70
I.3.7.4.3.5. La présentation par le siège.....	70
I.3.7.4.4. Version par manœuvres externes.....	71
I.3.7.4.4.1. Déroulement.....	71
I.3.7.4.4.2. Les inconvénients de la version.....	72
I.3.7.5. Les examens biologiques complémentaires.....	72
I.3.7.5.1. La recherche de streptocoque du groupe B.....	72
I.3.7.5.1.1. Généralités.....	72
I.3.7.5.1.2. La transmission materno-fœtale.....	72
I.3.7.5.1.3. Dépistage de la femme enceinte.....	73
I.3.7.5.1.4. Diagnostic bactériologique.....	73
I.3.7.5.1.5. Traitement de la femme enceinte.....	73
I.3.7.5.1.6. Traitement du nouveau-né.....	74
I.3.7.5.2. Dépistage d'infection urinaire.....	74
I.3.7.6. Examens obligatoirement prescrits.....	74
I.3.7.6.1. Groupe sanguin et recherche d'agglutinines irrégulières.....	74
I.3.7.6.2. Autres examens.....	75
I.3.8. Le 9 ^{ème} mois de grossesse (37 à 41 SA).....	75
I.3.8.1. Le 7 ^{ème} examen prénatal.....	75
I.3.8.2. Les examens biologiques complémentaires.....	76
II. Médicaments et conseils à l'officine en nutrition et micronutrition.....	77
II.1. Médicaments et grossesse.....	77
II.1.1. Généralités.....	77
II.1.2. Les risques médicamenteux.....	78
II.1.2.1. L'effet tératogène.....	78
II.1.2.1.1. Généralités.....	78
II.1.2.1.2. Les principaux médicaments tératogènes et les risques associés.....	78
II.1.2.1.2.1. Les rétinoïdes.....	78
II.1.2.1.2.2. L'acide valproïque et ses dérivés.....	79
II.1.2.1.2.3. Autres antiépileptiques et/ou thymorégulateurs.....	80
II.1.2.1.2.4. Le lithium.....	81
II.1.2.1.2.5. Les antivitamines K.....	82

II.1.2.1.2.6. Les immunosuppresseurs	82
II.1.2.1.2.7. Le méthotrexate	83
II.1.2.1.2.8. Les antithyroïdiens de synthèse	83
II.1.2.1.2.9. Les antiviraux et antirétroviraux.....	84
II.1.2.1.2.10. Tableau récapitulatif	85
II.1.2.2. L'effet foetotoxique	85
II.1.2.2.1. Généralités	85
II.1.2.2.2. Les principaux médicaments foetotoxiques et les risques associés	86
II.1.2.2.2.1. Les antivitamines K.....	86
II.1.2.2.2.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	86
II.1.2.2.2.3. Les antihypertenseurs	87
II.1.2.2.2.4. Les bêtabloquants.....	88
II.1.2.2.2.5. Les antibiotiques	88
II.1.2.3. L'effet néonatal et les risques associés	89
II.1.2.3.1. Généralités	89
II.1.2.3.2. Les principaux médicaments à risque.....	89
II.1.2.3.2.1. Le valproate et des dérivés	89
II.1.2.3.2.2. Les autres antiépileptiques.....	90
II.1.2.3.2.3. Le lithium.....	90
II.1.2.3.2.4. Les antivitamines K.....	90
II.1.2.3.2.5. Les antidépresseurs.....	90
II.1.2.3.2.6. Les bêtabloquants.....	91
II.2. Nutrition et micronutrition de la femme enceinte : conseils à l'officine	91
II.2.1. Notions de statistiques – définitions.....	92
II.2.2. Conseils en nutrition	93
II.2.2.1. Bien se nourrir au cours de la grossesse	93
II.2.2.2. Les précautions alimentaires.....	94
II.2.2.2.1. Prévenir les risques infectieux	94
II.2.2.2.2. Autres précautions.....	95
II.2.3. Conseils en micronutrition	95
II.2.3.1. La nutrition cellulaire active	95
II.2.3.2. Vitamines et minéraux, à chacun ses bénéfices	96
II.2.3.2.1. La vitamine A.....	96
II.2.3.2.2. La vitamine B1	97
II.2.3.2.3. La vitamine B2.....	97
II.2.3.2.4. La vitamine B3.....	98
II.2.3.2.5. La vitamine B5.....	98
II.2.3.2.6. La vitamine B6.....	99
II.2.3.2.7. La vitamine B8.....	99
II.2.3.2.8. La vitamine B9.....	99
II.2.3.2.9. La vitamine B12.....	100
II.2.3.2.10. La vitamine C.....	100
II.2.3.2.11. La vitamine D.....	101
II.2.3.2.12. La vitamine E.....	101
II.2.3.2.13. Le zinc.....	101
II.2.3.2.14. L'iode.....	102
II.2.3.2.15. Le sélénium	102
II.2.3.2.16. Le cuivre.....	102

II.2.3.2.17. Le magnésium, le fer	103
II.2.3.3. Complexe micro nutritionnel.....	103
II.2.3.4. Supplémentation en magnésium	103
II.2.3.4.1. Généralités	103
II.2.3.4.2. Sources alimentaires riches en magnésium.....	104
II.2.3.4.3. Les différentes formes de magnésium	104
II.2.3.4.4. Rôles du magnésium.....	105
II.2.3.4.5. Causes et symptomatologie d'un déficit en magnésium.....	105
II.2.3.4.6. Supplémentation en magnésium au cours de la grossesse	106
II.2.3.4.6.1. Contractions utérines	106
II.2.3.4.6.2. Diabète gestationnel	106
II.2.3.4.6.3. Hypertension artérielle et prééclampsie	107
II.2.3.4.6.4. Précautions à prendre : prise journalière et interactions.....	107
II.2.3.5. Supplémentation en fer	108
II.2.3.5.1. Besoins journaliers en fer	108
II.2.3.5.2. Supplémentation en fer et publications	109
II.2.3.5.3. Conséquences d'une carence en fer chez la mère et l'enfant.....	109
II.2.3.5.4. Fonctions physiologiques du fer	109
II.2.3.5.5. Absorption, distribution et régulation de la quantité de fer dans l'organisme.....	110
II.2.3.5.6. Interactions.....	111
II.2.3.6. Supplémentation en acides gras	111
II.2.3.6.1. Acides gras – Généralités.....	111
II.2.3.6.2. Les acides gras dans l'alimentation	112
II.2.3.6.3. Métabolisme des acides gras ω 3.....	112
II.2.3.6.4. Bienfaits des acides gras ω 3.....	113
II.2.3.6.4.1. ω 3 et système cardiovasculaire.....	113
II.2.3.6.4.2. ω 3 et processus inflammatoires et immunitaires	114
II.2.3.6.4.3. ω 3 et fonctions cognitives.....	114
II.2.3.6.4.4. Acides gras et grossesse	115
II.2.3.7. Supplémentation en vitamine D.....	117
II.2.3.7.1. Généralités	117
II.2.3.7.2. Apports journaliers recommandés	117
II.2.3.7.3. Métabolisme et mécanisme d'action	118
II.2.3.7.4. Rôles de la vitamine D.....	119
II.2.3.7.4.1. Effets musculosquelettiques.....	119
II.2.3.7.4.2. Effets sur l'immunité.....	119
II.2.3.7.4.3. Effets cardiovasculaires	119
II.2.3.7.5. Vitamine D et grossesse.....	120
II.2.3.8. Les probiotiques au cours de la grossesse	120
II.2.3.8.1. Probiotiques et équilibre de la flore vaginale.....	120
II.2.3.8.1.1. Généralités.....	120
II.2.3.8.1.2. Rôles des lactobacilles.....	121
II.2.3.8.1.3. Variations de composition du microbiote vaginal	121
II.2.3.8.1.4. Deux microbiotes liés : microbiote vaginal et microbiote intestinal..	122
II.2.3.8.2. Colonisation du nourrisson	122
II.2.3.8.3. Conseiller la femme enceinte à l'officine	122

II.2.3.8.3.1. Lutte contre les agents pathogènes.....	122
II.2.3.8.3.2. Confort digestif	123
II.2.3.8.3.3. Modalités de conservation des probiotiques.....	124
Conclusion	125
Références bibliographiques	126
Annexes	136
Serment De Galien.....	144

Table des illustrations

Figure 1 : Images échographiques montrant la clarté nucale.....	51
Figure 2 : Présentations fœtales anormales	68
Figure 3 : La présentation fœtale idéale : occipito-iliaque gauche antérieure.....	69
Figure 4 : La présentation fœtale idéale : vue d'ensemble.....	69
Figure 5 : La présentation occipito-iliaque droite postérieure	70
Figure 6 : Métabolisme des acides gras	114

Table des tableaux

Tableau 1 : Diagnostic d'anémie par carence martiale selon l'OMS	58
Tableau 2 : Médicaments ou classes médicamenteuses et risques encourus lors de la phase d'embryogénèse.....	85

Introduction

La première partie de ce travail de thèse concerne le suivi médical de la grossesse, de la préconception jusqu'à l'accouchement.

A l'officine, nous avons accès aux médicaments délivrés aux patients, en l'occurrence ici, les personnes qui nous intéressent le plus sont les patientes désirant avoir un enfant. Le fait de savoir que la patiente possède des traitements chroniques permet de l'orienter dès le désir de grossesse vers son médecin généraliste ou spécialiste, son gynécologue, afin de réaliser une consultation pré-conceptionnelle, incontournable dans certains cas. En effet, il est parfois nécessaire de changer de traitement médicamenteux, traitement pouvant être incompatible avec la grossesse, d'adapter les doses, de réduire autant que possible le nombre de molécules utilisées.

Dans cette partie sur le suivi médical de la grossesse, seront abordés les examens biologiques et cliniques recommandés par la Haute Autorité de Santé pour certains, et obligatoires pour d'autres. Pour toutes les pathologies recherchées au cours de la grossesse à travers ces divers examens, leurs traitements associés adaptés à la femme enceinte seront systématiquement développés.

La seconde partie est davantage axée sur l'aspect pharmaceutique et les conseils à l'officine gravitant autour de la grossesse. Le pharmacien d'officine ayant un rôle majeur afin de garantir le bon usage des médicaments, il me paraissait indispensable d'évoquer les principaux médicaments tératogènes et fœtotoxiques ainsi que leurs risques associés liés à leur utilisation durant la grossesse dans la première sous-partie. En effet, certains d'entre eux sont très largement utilisés en automédication, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'éducation de la patiente par rapport à ces dangers de l'automédication est donc indispensable.

Pour pallier d'éventuelles carences en vitamines et minéraux ou soigner les petits maux de la grossesse, des conseils en nutrition et micronutrition peuvent être donnés ou rappelés au comptoir à la femme enceinte ou bien même dès le désir de grossesse. Ces conseils à l'officine feront l'objet d'une deuxième sous-partie.

I. Le suivi médical de la grossesse : de la préconception au 9^{ème} mois de la grossesse

I.1. La consultation pré-conceptionnelle

I.1.1. Généralités

Cette consultation est une étape importante à réaliser pour que la future grossesse se passe dans les meilleures conditions possibles. Idéalement, le niveau de risque d'une grossesse doit être apprécié à ce stade-ci, avant la conception, afin de trouver des solutions pour limiter ce risque.

Elle peut être menée par différents professionnels de santé tels qu'un médecin généraliste, un gynécologue, un gynécologue-obstétricien, ou bien une sage-femme.

Un certain nombre de points y sont abordés : informations, examen clinique, messages de prévention, et conseils d'hygiène de vie.

Cette consultation nécessite d'être adaptée à la patiente pour éventuellement faire face à un problème de santé identifié (le tabagisme, l'obésité, à la consommation d'alcool ou autres toxiques néfastes pour le bébé...), à des antécédents chirurgicaux, gynécologiques, obstétricaux, et à des facteurs de risque individuels. Les traitements de certaines pathologies que peut présenter la future maman sont à étudier, moduler, réduire, en raison des effets délétères de certains médicaments.

Finalement, cette consultation pré-conceptionnelle est inévitable pour une femme présentant des antécédents graves lors d'une grossesse antérieure, ou ayant certaines pathologies, et est, dans tous les cas, préférable pour toutes les femmes désireuses d'avoir un enfant. (1) (2)

I.1.1.1. Prescriptions de vaccinations

Le professionnel de santé se doit de vérifier le carnet de vaccination de la future maman, afin d'envisager des rappels de vaccins éventuels ou d'effectuer les vaccinations recommandées non encore réalisées.

Avant la grossesse, la vaccination contre la coqueluche est recommandée chez les femmes désireuses d'être enceintes et n'ayant pas été vaccinées au cours des dix dernières années. En effet, cette maladie respiratoire est très contagieuse et potentiellement mortelle chez le nourrisson. De manière générale, c'est l'entourage du futur nourrisson (parents, grands-parents, fratrie, nourrice...) qui doit être à jour dans ses vaccinations, car il constitue la principale source de contamination du nourrisson, via les gouttelettes de salive.

La transmission au nourrisson par le biais de ses frères et sœurs, deviendra de plus en plus rare de nos jours puisque le vaccin contre la coqueluche (vaccin combiné à la diphtérie, au tétanos, et à la poliomyélite), est désormais obligatoire chez les enfants nés à partir du 1^{er} janvier 2018.

Pour les femmes ayant un projet de grossesse, non vaccinées contre la rubéole, et nées avant 1980, il leur est fortement recommandé de recevoir une dose de vaccin ROR, protégeant contre la Rougeole, les Oreillons, la Rubéole. En général, une sérologie de la rubéole est prescrite au préalable, et si elle montre la présence d'anticorps, la vaccination ne sera pas nécessaire. Une grossesse doit être évitée dans le mois qui suit la vaccination, en raison du risque tératogène théorique de ce vaccin.

La vaccination contre la varicelle est également recommandée en vue d'une éventuelle grossesse chez les femmes n'ayant jamais contracté la varicelle, ou chez les femmes dont on n'est pas certain qu'elles l'aient déjà eue.

Quel que soit l'âge de la femme enceinte, si elle est séronégative à n'importe quel moment de la grossesse, la vaccination contre la rubéole doit être faite dans les jours qui suivent l'accouchement. Il en est de même pour la coqueluche, vaccination recommandée en post-partum si elle n'a pas été réalisée avant la conception.

La vaccination contre le virus de la varicelle est recommandée en post-partum, si les femmes concernées ne sont pas déjà immunisées, en vue d'une prochaine grossesse.

Les risques d'atteintes par ces virus pour la maman et le fœtus seront développés dans une autre partie.

En résumé, des vaccinations à jour contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, la rubéole, l'hépatite B, sont préférables. (3)

I.1.1.2. La supplémentation en acide folique

En France, on estime qu'un tiers des femmes ont une concentration sanguine en folates, (acide folique ou vitamine B9), trop faible.

Chez la femme enceinte, une carence en acide folique est responsable :

- d'anomalies du développement des tissus maternels tels que le placenta et la circulation sanguine,
- d'anomalies de développement du fœtus telles que l'anomalie de fermeture du tube neural, retard de croissance intra utérin,
- de l'augmentation du risque de naissance prématurée.

Une supplémentation en acide folique doit être mise en place systématiquement pour toutes les femmes dès le désir de grossesse, et doit être poursuivie au 1^{er} trimestre de la grossesse. La dose conseillée est de 0,4 mg par jour. Elle peut être augmentée à 5 mg par jour chez les femmes en surpoids, diabétiques, ou ayant déjà accouché précédemment d'un enfant ayant une anomalie de fermeture du tube neural, ainsi qu'en cas de grossesse gémellaire.

La vitamine B9 doit également être apportée par l'alimentation. Les aliments riches en cette vitamine sont les oranges, les brocolis, les betteraves, les choux de Bruxelles, les épinards, les carottes, les tomates, les courgettes, les noix...(4)

I.1.1.3. Les règles hygiéno-diététiques

Lors de la consultation pré conceptionnelle le médecin a également un rôle de prévention de deux maladies infectieuses en lien avec l'alimentation : la toxoplasmose et la listériose. Ces deux pathologies seront développées dans une autre partie.

Pour éviter de contracter la toxoplasmose par les femmes non immunisées, quelques règles sont à respecter :

- laver soigneusement les légumes et les fruits,
- bien faire cuire les légumes et les fruits qui ont été en contact avec la terre,
- ne pas manger de viande crue ou peu cuite,
- éviter les viandes fumées ou salées,
- éviter le contact avec les chats, ou a minima, ne toucher à la litière du chat qu'avec des gants.

Concernant la listériose, les précautions à prendre sont les suivantes :

- éviter les fromages à croûte au lait cru,
- éviter la charcuterie,
- ne pas manger de viande crue ou peu cuite, de poisson cru, les poissons fumés et les coquillages crus.

I.1.1.4. Recherche de facteurs de risque

Les facteurs de risque recherchés par le médecin peuvent être des facteurs de risque individuels, et des facteurs de risque liés à une exposition professionnelle.

Les risques de fausse couche, de retard de croissance, de diabète gestationnel, de malformations, de prééclampsie, et d'accouchement prématuré :

- augmentent avec l'âge maternel,
- augmentent lorsque l'indice de masse corporel est supérieur à 30,
- sont très élevés en cas d'addiction à des toxiques.

L'addiction devrait être absolument contrôlée avant la conception. La future maman s'exprimera sur ses antécédents familiaux et maladies héréditaires éventuels.

I.1.2. Cas des grossesses à risque

Une grossesse est considérée à risque lors la future maman souffre de pathologies telles qu'une hypertension artérielle chronique, un diabète, une épilepsie, une cardiopathie, mais aussi lorsqu'elle a eu des complications lors d'une grossesse antérieure comme un diabète gestationnel ou un accouchement prématuré.

Le médecin apportera des solutions pour limiter les risques de récives de ces complications après en avoir recherché l'étiologie.

Dans tous ces cas-là, une future grossesse doit être préparée, l'avis d'un spécialiste sera nécessaire. Le médecin doit apprécier les risques d'une potentielle grossesse sur la

pathologie existante ou sur des complications qui ont déjà eu lieu, mais également les risques de la pathologie sur une éventuelle grossesse.

Les traitements chroniques de la patiente devront être ajustés au maximum : réduction du nombre de molécules si possible, adaptation de la posologie, changements de traitement si nécessaire. Dans tous les cas, le rapport bénéfice/risque de toute prescription de médicaments doit être évalué de façon attentive chez une femme désireuse d'avoir un enfant. (5) (2)

I.1.2.1. Femme enceinte souffrant d'hypertension artérielle

Une hypertension artérielle maternelle est présente dans 5 à 10% des grossesses. Les complications résultant d'une hypertension artérielle en cours de grossesse, constituent la principale cause de morbidité et de mortalité maternelle et fœtale.

La consultation pré-conceptionnelle permettra d'évaluer et d'informer des risques d'une grossesse dont l'hypertension n'est pas contrôlée. Cette pathologie augmente les risques de survenue de retard de croissance intra-utérin, d'hématome rétro-placentaire et de prééclampsie. Toute hypertension sévère (supérieure ou égale à 160/110 mmHg) découverte avant la conception doit faire retarder le projet de grossesse tant qu'elle n'est pas contrôlée. Un traitement antihypertenseur compatible avec la grossesse sera instauré ou substitué en amont. L'étiologie de l'hypertension et les complications possibles seront recherchées avant le début de la grossesse.

Que l'hypertension artérielle soit chronique (c'est-à-dire préexistante à la grossesse ou constatée au plus tard à 20 SA), ou gestationnelle (constatée après 20 SA), un suivi renforcé est primordial durant toute la grossesse mais aussi en post partum.

La surveillance régulière de la pression artérielle est indispensable (en automesure ou mesurée en ambulatoire) ainsi que la protéinurie.

À tout moment, si une protéinurie est retrouvée (signe annonciateur d'une prééclampsie), une hospitalisation en urgence est nécessaire, d'où l'importance de la sensibilisation des patientes.

Selon les recommandations, une femme enceinte ayant une hypertension artérielle sévère doit être traitée. En cas d'hypertension artérielle légère à modérée (respectivement 140/90 mmHg et 159/109 mmHg), le traitement doit se faire au cas par cas et dépendra du risque cardiovasculaire de la mère, afin de limiter les complications maternelles et éviter les risques d'hypoperfusion fœtale.

Le traitement antihypertenseur pourra être réduit, majoré ou arrêté en cours de grossesse si les valeurs des pressions artérielles le nécessitent.

Dans certains cas d'hypertension artérielle découverte en cours de grossesse, l'hypertension peut être la résultante de l'effet « blouse blanche », défini par la discordance de résultats entre la mesure de la pression artérielle retrouvée en ambulatoire et l'automesure au domicile. Dans ce cas, la pression artérielle et la protéinurie sont à surveiller. Parfois, l'hypertension diagnostiquée en cours de grossesse est due à la grossesse en elle-même, nécessitant un suivi renforcé et quelques fois l'instauration d'un traitement. (6)

I.1.2.2. Femme enceinte souffrant de diabète

Chez une femme enceinte diabétique, il y a des risques de malformation fœtale en lien avec la valeur de l'hémoglobine glyquée (HbA1c). L'hémoglobine glyquée est une valeur biologique qui permet d'apprécier la glycémie des trois derniers mois. La valeur de l'hémoglobine glyquée est considérée comme normale si elle est comprise entre 6 et 6,5%. Le risque de malformation est de 5% si l'HbA1c est inférieure à 8%, et 25% si l'HbA1c est supérieure à 10%.

Chez une femme dont le diabète est préexistant à la grossesse (différent du diabète gestationnel), l'anticipation d'une grossesse est de rigueur. Un bilan complet doit absolument être réalisé avant le début de la grossesse. Le bilan concerne la mesure de la tension artérielle en raison de l'augmentation du risque de complications cardiaques chez une personne diabétique, l'étude du bon fonctionnement des reins en raison du risque de néphropathie diabétique, un fond d'œil permettant de déceler une rétinopathie diabétique, et l'analyse des membres inférieurs en lien avec un risque de neuropathies périphériques.

Le diabète devra être équilibré grâce à des règles hygiéno-diététiques en première intention. Les glycémies à jeun doivent être comprises entre 0,6 et 0,9 g/L, et les glycémies en post-prandial ne doivent pas être supérieures à 1,2 g/L. En cas de diabète de type 1, le traitement par insuline doit être poursuivi en plus des règles hygiéno-diététiques. En cas de diabète de type 2, les antidiabétiques oraux doivent être arrêtés et remplacés par de l'insuline en cas de nécessité.

En cas d'antécédent de diabète gestationnel, le risque de récurrence est fort, associé à un fort risque de macrosomie et de malformation fœtale.

I.1.2.3. Femme enceinte souffrant d'épilepsie

I.1.2.3.1. Généralités

Une grossesse menée par une femme épileptique est considérée comme étant une grossesse sous haute surveillance, bien que la majorité de ces grossesses se déroule normalement.

Il est primordial pour une femme atteinte d'épilepsie, de programmer sa grossesse sous suivi médical d'un neurologue. Le traitement antiépileptique doit être adapté en amont de la grossesse, d'où l'importance de la consultation pré-conceptionnelle, une monothérapie à dose minimale efficace est à privilégier. En raison du risque plus important de malformation congénitale, le neurologue prescrit systématiquement une supplémentation en acide folique à débiter un mois avant la conception, et tout au long du premier trimestre.

Un dialogue entre le neurologue et le gynécologue est recommandé afin d'adapter le suivi. La surveillance du fœtus doit être renforcée, comportant les visites médicales habituelles, et avec au minimum deux échographies de plus qu'une grossesse considérée comme étant normale, échographies le plus souvent réalisées à 8, 12, 16, 22 et 32 SA. (7)

I.1.2.3.2. Les risques liés à l'épilepsie

Selon de récentes études, la lamotrigine (LAMICTAL®) et le lévétiracétam (KEPPRA®) sont à privilégier au cours de la grossesse puisque ce sont les molécules disponibles les moins pourvoyeuses de malformations congénitales majeures. Un traitement par antiépileptique est associé à un risque de troubles neurodéveloppementaux, aspect qui sera développé dans la deuxième partie.

En plus des risques liés aux traitements médicamenteux en eux-mêmes, il ne faut pas oublier ceux liés aux potentielles crises d'épilepsie de la femme enceinte représentant un danger pour le fœtus : accidents et traumatismes, un défaut d'apport en oxygène voire une souffrance fœtale pouvant entraîner une fausse couche. Ainsi, le traitement antiépileptique ne doit pas être interrompu au cours de la grossesse sans avis médical.

I.1.2.4. Antécédent d'accouchement prématuré

Après un accouchement prématuré, le risque de récurrence est important avec un risque relatif égal à 2,5 si l'accouchement a eu lieu avant la 37^{ème} semaine d'aménorrhée, et risque relatif égal à 10 s'il a eu lieu avant la 28^{ème} semaine d'aménorrhée. Le risque d'accouchement prématuré est aussi fonction de l'âge de la future maman, des conditions de vie et de travail. L'étiologie doit être recherchée avant la prochaine grossesse.

I.1.2.5. Contre-indications à la grossesse

Bien qu'elles soient rares, il existe des contre-indications à la grossesse. Une grossesse est à éviter en cas d'hypertension artérielle pulmonaire, de dilatation aortique, de rétrécissement mitral sévère, d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, de diabète compliqué, de cancer traité par chimiothérapie.

Une grossesse pourrait engager le pronostic vital maternel et le médecin spécialiste référent pour chacune de ces pathologies devrait étudier toutes les possibilités de traitements ou de transplantation de l'organe concerné. Par exemple, si une greffe est envisagée, il est préférable d'attendre deux ans avant d'envisager une grossesse afin de vérifier le bon fonctionnement du greffon et l'absence de rejet. (8)

I.1.3. Les autres examens proposés

I.1.3.1. Examen gynécologique

Il est recommandé de consulter son gynécologue afin de réaliser un frottis cervical si le dernier date de plus de 2 ou 3 ans. Le cas échéant, un frottis sera fait avant la fin du 1^{er} trimestre.

I.1.3.2. Les sérologies

A ce stade de pré grossesse, peuvent être proposées les sérologies suivantes :

- les groupes sanguins (A, B, O, rhésus),
- la toxoplasmose et la rubéole (en l'absence de vaccination),
- la recherche d'agglutinines irrégulières,
- le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), notamment chez les populations à risque, le Virus de l'Hépatite C (VHC), la syphilis, la recherche de l'antigène Hbs.

L'ensemble de ces sérologies sera développé dans d'autres parties.

I.2. Le diagnostic de grossesse

I.2.1. Les tests de grossesse urinaire et sanguin

I.2.1.1. Généralités

C'est l'hormone gonadotrophine chorionique humaine (hCG), produite par l'embryon lors de son implantation, qui est recherchée. Les tests urinaires sont généralement fiables à 99%.

La hCG est une glycoprotéine constituée de deux sous unités α et β , sous unités représentant chacune un antigène. Si cette hormone est présente dans les urines, les anticorps anti-hCG du test réagiront avec les antigènes de l'hormone.

Il est conseillé de réaliser un test de grossesse après un retard de règles d'environ 7 jours, sur les premières urines du matin afin que le test soit suffisamment sensible. En effet, le seuil de sensibilité de ces tests est de 25 UI/L.

Si le test est réalisé précocement, le résultat peut être négatif même si la femme est effectivement enceinte, on parle alors de faux négatif, en l'occurrence s'il est réalisé moins de 8 jours après la fécondation, ou si l'ovulation survient tardivement. Il peut aussi être négatif à tort si les urines sont trop diluées. Dans ce cas, il ne faut pas hésiter à réitérer le test de grossesse quelques jours plus tard si le retard de règles persiste.

Pour la plupart des tests, un contact avec les urines pendant 5 secondes est nécessaire, puis il faut patienter quelques minutes avant d'obtenir le résultat. Le symbole qui indique le résultat du test s'efface progressivement, la lecture du résultat doit donc se faire au bout du temps indiqué sur le mode d'emploi.

Des tests sanguins au laboratoire peuvent aussi être réalisés. Ils peuvent être remboursés sur prescription médicale. Si une grossesse est en cours, ils permettront la détection de l'hormone hCG mais donnent également la quantité d'hormone circulante dans le sang avec une plus grande fiabilité que les tests de grossesse urinaires. (9)

I.2.1.2. L'hormone hCG

I.2.1.2.1. La structure de l'hormone

L'hormone gonadotrophine chorionique humaine est une hormone glycoprotéique composée de 2 sous-unités associées entre elles : la sous-unité α et la sous-unité β .

La sous-unité α est constituée de 92 acides aminés et est codée par un gène situé sur le chromosome 6. Elle est commune à toutes les gonadotrophines : l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculostimulante (FSH), l'hormone thyroïdostimulante (TSH), et l'hormone gonatrophine chorionique humaine (hCG).

La sous-unité β est constituée de 145 acides aminés et est codée par 7 séquences génomiques situées sur le chromosome 19. C'est cette sous-unité qui est considérée comme

étant un marqueur de l'activité trophoblastique et qui confère à l'hCG sa spécificité. Par conséquent, on ne s'intéressera qu'à la sous-unité β lorsqu'un test de grossesse sera réalisé. (10)

I.2.1.2.2. La sécrétion de l'hormone

L'hormone gonadotrophine chorionique humaine est une hormone sécrétée par le placenta, et plus précisément par des cellules appelées syncytiotrophoblastes et cytotrophoblastes villositaires.

Si l'œuf fécondé s'est implanté dans l'endomètre, l'hCG pourra être détectable dans le sang maternel 48h après la nidation et ce, pendant toute la grossesse.

Entre la 4^{ème} et la 8^{ème} semaine d'aménorrhée (SA), sa concentration plasmatique augmente fortement puisqu'elle double tous les 2 à 3 jours. Cette concentration d'hormone atteint un pic à 8 SA puis chute entre 14 et 18 SA puis atteint un taux basal et constant tout au long de la grossesse de l'ordre de 5000 UI par litre de sang.

Cette hormone est aussi présente dans le sang fœtal (représente 1 à 3% du taux dans le sang maternel), et dans le liquide amniotique (représente 20 à 25% du taux dans le sang maternel).

La concentration de hCG plasmatique normalement retrouvée peut être modifiée dans certaines situations : elle sera doublée en cas de grossesse gémellaire et au contraire, une concentration de hCG qui ne double pas tous les 2-3 jours orientera plutôt vers une grossesse pathologique telle qu'une fausse couche ou une grossesse extra-utérine qu'il faudra traiter en urgence.

Pour autant, le fait de retrouver cette hormone dans les urines ou dans le sang maternel, n'est pas synonyme de vitalité de l'embryon ou du fœtus, et montre simplement l'activité des cellules trophoblastiques. En effet, on peut trouver des concentrations élevées de β -hCG lorsqu'une grossesse s'est arrêtée précipitamment par mort de l'embryon ou du fœtus, ou par exemple en cas de développement d'un œuf clair, c'est-à-dire un sac gestationnel sans embryon.

I.2.1.2.3. Les différents rôles de l'hormone

La fonction principale de cette hormone est le maintien du corps jaune. Ce dernier résulte de la transformation du follicule de De Graaf ayant expulsé l'ovocyte mature dans les trompes.

Ce corps jaune est responsable de la sécrétion des œstrogènes et de la progestérone au bout du 10^{ème} jour après la fécondation et durant les 3 à 4 premiers mois de la grossesse.

Passé 4 mois, le placenta est désormais prêt à prendre le relais et à sécréter lui-même progestérone et œstrogènes nécessaires au maintien de la grossesse, toujours sous l'influence de l'hCG. La progestérone ainsi sécrétée permet d'obtenir une vascularisation de l'endomètre et une épaisseur assez importante pour que le zygote puisse se développer dans les meilleures conditions possibles.

Si la fécondation n'a pas eu lieu, le corps jaune dégénère au bout de deux semaines après l'ovulation, la sécrétion de la progestérone et des œstrogènes chute, puis s'en suit le début d'un nouveau cycle menstruel avec l'apparition des règles.

Mais aussi, l'hCG a une activité anti-gonadotrope en exerçant un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de LH et de FSH. Elle module également la production d'hormones stéroïdiennes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, androgènes, œstrogènes, et progestérone) donc a un impact sur la différenciation sexuelle de l'embryon.

En thérapeutique, l'hCG peut être utilisée chez la femme dans les protocoles de procréation médicalement assistée afin de déclencher l'ovulation, en cas de stérilité par anovulation ou dysovulation.

I.2.2. Les signes cliniques de la grossesse

I.2.2.1. Un retard de règles

Beaucoup de femmes apprennent leur grossesse lorsqu'elles observent un retard de règles. Cependant, elles doivent être averties que des saignements sont assez fréquents lorsque l'œuf s'implante dans l'endomètre, et qu'ils ne doivent pas être considérés comme étant des règles à proprement parler.

I.2.2.2. Une augmentation de la température corporelle

Pour que ce signe soit interprétable, il faut que la température soit prise le matin à chaque jour du cycle. Prendre sa température chaque jour peut être considéré comme une aide à la conception car peut permettre de connaître la période d'ovulation.

Les variations de température observées sont dues aux variations de la concentration de progestérone. Durant la phase folliculaire du cycle, la température corporelle reste stable et est comprise entre 36,1°C et 36,7°C ; le taux de progestérone est bas. Au moment de l'ovulation, la température chute de quelques dixièmes de degrés puis réaugmente pour ainsi être supérieure à 37°C durant toute la phase lutéale ; le taux de progestérone est haut.

Si la fécondation n'a pas lieu, la température rediminue avec l'arrivée des règles. En cas de grossesse, la température reste constante au-delà des 28 jours du cycle. (11)

I.2.2.3. Les autres signes

Quelques autres signes cliniques peuvent être remarqués lorsqu'une grossesse débute, mais ils ne sont pas systématiques. Il faut donc être prudent quant à l'observation de ces signes.

Les signes pouvant être présents sont les suivants : nausées, vomissements, douleurs mammaires, dégoût de certains aliments ou odeurs, changements d'humeur, douleurs dans le bas-ventre (syndrome prémenstruel).

Le début de la période de fertilité est également en lien avec une modification de la glaire cervicale sécrétée par le col de l'utérus. Elle devient plus abondante, claire et élastique entre J13 et J16 du cycle. (9)

I.2.3. Dater la grossesse

L'âge de la grossesse correspond au nombre de **semaines d'aménorrhée (SA)**. Il s'agit du nombre de semaines depuis la date des dernières règles. Pour un cycle régulier de 28 jours, une fécondation à J14 correspond donc à 2 SA.

La durée de la grossesse est d'environ 41 SA. Cependant, le jour exact du début de la grossesse est parfois difficile à établir. L'échographie du 1^{er} trimestre permet d'être plus précis. La longueur crano-caudale (LCC) et le diamètre bipariétal sont mesurés lors de cet examen mais la précision est de l'ordre de 3 à 5 jours.

La date d'accouchement est importante à rechercher puisque c'est à partir de celle-ci que sera établi le calendrier du suivi médical et calculé le congé maternité.

I.3. Le suivi médical de la grossesse

I.3.1. Généralités

Les types de suivis et de structures recommandés pour l'accouchement diffèrent selon les femmes enceintes et plus précisément suivant le niveau de risque de la grossesse. Idéalement, le niveau de risque doit être apprécié au cours de la consultation pré-conceptionnelle lorsqu'elle a lieu, et le cas échéant lors du premier examen prénatal.

I.3.1.1. Les différents suivis

En fonction du niveau de risque de la grossesse, le suivi médical ne sera pas le même. Le professionnel de santé qui sera habilité à le faire dépendra de ce risque.

Il existe 4 professionnels de santé pouvant le réaliser : un médecin généraliste, un gynécologue, un gynécologue-obstétricien, une sage-femme.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a établi 4 types de suivi en fonction du niveau de risque :

- suivi A : « lorsque la grossesse se déroule sans situation à risque ou lorsque ces situations relèvent d'un faible niveau de risque, le suivi régulier peut être assuré par une sage-femme ou un médecin (généraliste, gynécologue médical ou gynécologue-obstétricien) selon le choix de la femme »,
- suivi A1 : « l'avis d'un gynécologue-obstétricien et/ou d'un autre spécialiste est conseillé »,
- suivi A2 : « l'avis d'un gynécologue-obstétricien est nécessaire. L'avis complémentaire d'un autre spécialiste peut également être nécessaire »,
- suivi B : « lorsque les situations à risque détectées permettent de statuer sur un niveau de risque élevé, le suivi régulier doit être assuré par un gynécologue-obstétricien ».

Les différentes situations à risque retrouvées peuvent être dues à des facteurs de risque généraux, une exposition à des toxiques, des antécédents personnels préexistants non

gynécologiques (antécédents chirurgicaux et médicaux, pathologies préexistantes et maladies infectieuses), des antécédents personnels préexistants gynécologiques de type pathologies utéro-vaginales, des antécédents médicaux et obstétricaux liés à une grossesse précédente, des antécédents liés à l'enfant à sa naissance.

Voici quelques exemples de situations à risque conduisant à différents types de suivis :

- nécessité d'un suivi A1 :
 - exposition au tabac ou à des drogues illicites,
 - sevrage alcoolique,
 - âge inférieur à 18 ans ou supérieur à 35 ans,
 - IMC inférieur à 17,5 ou supérieur à 40,
 - antécédent d'interruption volontaire de grossesse,
 - portage de l'antigène HbS.

- nécessité d'un suivi A2 :
 - exposition avérée avant la conception à des médicaments tératogènes ou des toxiques,
 - traumatisme du bassin ou du rachis,
 - maladie inflammatoire digestive de type maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique,
 - hépatite B ou C active,
 - antécédent de césarienne,
 - antécédent d'hypertension gravidique,
 - antécédent d'interruption médicale de grossesse.

- nécessité d'un suivi B :
 - pathologies préexistantes de type hypertension artérielle, diabète, asthme ou autre pathologie pulmonaire,
 - séropositivité au VIH,
 - malformation utérine ou vaginale,
 - antécédent de prééclampsie,
 - antécédent de retard de croissance intra-utérin sévère.

Ces situations à risque peuvent être présentes avant la grossesse, apparaître au cours de la grossesse, ou évoluer au cours de la grossesse. C'est pourquoi le niveau de risque doit être évalué à chaque examen prénatal mensuel. (1)

I.3.1.2. Les différents types de maternités

Les maternités sont classées en 3 niveaux : niveaux 1, 2 et 3. En fonction de l'évolution du niveau de risque de la grossesse, le professionnel de santé qui suit la femme enceinte l'orientera vers le type de maternité recommandé pour elle.

Les maternités de niveau 1 prennent en charge les grossesses et les accouchements nommés simples ou sans complication, quel que soit le type d'accouchement, par voie basse ou césarienne.

Les maternités de niveau 2 possèdent un service de néonatalogie et parfois en plus un secteur de soins intensifs néonataux. Ces maternités sont conseillées en cas de grossesses multiples ou à risque.

Les maternités de niveau 3 sont dotées d'un service de néonatalogie, un service de soins intensifs néonataux et d'une unité de réanimation néonatale. Ces maternités sont conseillées notamment en cas de risque de naissance prématurée.

En cas d'urgence et en cas d'éloignement du domicile, les femmes enceintes sont en droit de savoir qu'elles peuvent se rendre dans un établissement différent de celui dans lequel elles sont inscrites, munies de préférence de leur dossier médical.

I.3.1.3. Les étapes du suivi

Au cours de la grossesse, le suivi médical se compose de 7 consultations prénatales en plus de la consultation pré conceptionnelle, de 3 échographies systématiquement proposées, et d'un certain nombre d'examen biologiques. Tout est pris en charge par l'Assurance Maladie.

Parfois, notamment en cas de pathologie fœtale ou de grossesse pathologique, des échographies et consultations supplémentaires sont indiquées.

I.3.2. Avant la fin du 3^{ème} mois de grossesse (15 SA)

I.3.2.1. Le 1er examen prénatal

Les objectifs de cette première consultation sont de dater la grossesse, de fixer la date présumée de l'accouchement et d'établir la déclaration de grossesse. De préférence, ce premier examen prénatal doit avoir lieu avant 10 SA.

Lors de l'examen clinique, sont réalisés la mesure de la pression artérielle, le poids, la taille, un examen mammaire, un frottis cervical (s'il n'a pas été fait lors de la consultation pré-conceptionnelle ou si cette dernière n'a tout simplement pas eu lieu ou si le dernier frottis date d'il y a plus de 2 ou 3 ans).

La pression artérielle mesurée lors de cette première consultation sert de repère pour la suite. En effet, généralement la tension baisse au début de la grossesse, puis retourne aux valeurs initiales vers 32 SA. En cas de valeurs élevées, il y a un risque accru d'hypertension artérielle au cours du 3^{ème} trimestre pouvant nécessiter l'instauration d'un traitement.

La taille, associée au poids, permet de calculer l'indice de masse corporelle (IMC). Un IMC supérieur à 30, révélant une obésité, est à risque de complications au cours de la grossesse.

Si la supplémentation en acide folique n'a pas été instaurée avant la grossesse, le professionnel de santé en prescrira tout au long du premier trimestre afin d'éviter certaines anomalies du système nerveux de l'enfant à naître.

La déclaration de grossesse doit être remplie par la future maman et le gynécologue ou la sage-femme afin d'établir la déclaration de grossesse. Cette déclaration figure en annexe 1. Des renseignements concernant la femme enceinte sont requis, et le professionnel de santé doit attester que l'examen général et obstétrical a été fait, que les examens obligatoires à venir ont été prescrits, et doit noter la date présumée du début de la grossesse.

La déclaration de grossesse comporte 3 volets. Les deux premiers volets bleus sont à envoyer à l'organisme chargé de verser les prestations familiales au plus tard avant la fin de la 14^{ème} semaine de grossesse (16 SA). Cet organisme dépend de la situation professionnelle de l'allocataire. Il s'agit le plus souvent de la Caisse d'Allocations Familiales (CAF), ou de la Mutualité Sociale Agricole (MSA). Il existe également des régimes spéciaux pour les employés des secteurs de la RATP, EDF, GDF, SNCF, et les fonctionnaires de l'Etat.

Le dernier volet est à adresser à l'organisme d'assurance maladie-maternité, accompagné des feuilles de soins correspondant aux examens médicaux et de laboratoire, récemment réalisés en ce début de grossesse. Ces démarches permettront un remboursement à 100% des 7 consultations prénatales obligatoires, des 3 échographies et des examens biologiques.

I.3.2.2. La 1^{ère} échographie

Réaliser les 3 échographies n'est pas obligatoire, mais elles doivent être obligatoirement proposées à la patiente. Ces examens restent recommandés par la Haute Autorité de Santé. Ces échographies peuvent se pratiquer par voie abdominale ou par voie vaginale.

La 1^{ère} échographie doit être réalisée entre 11 et 13 SA + 6 jours. C'est l'échographie dite de « datation », elle permet de dater la grossesse en mesurant l'embryon. Il convient également de vérifier l'implantation de l'embryon dans la cavité utérine, afin d'éliminer tout diagnostic de grossesse extra-utérine. L'embryon est parfois positionné dans les trompes de Fallope ou au niveau péritonéal, situation pouvant devenir fatale pour la femme enceinte.

Elle permet aussi de vérifier le nombre d'embryons et s'il s'agit d'une grossesse gémellaire, il est nécessaire de préciser son type. L'échographiste vérifie également la vitalité de l'embryon, ses battements cardiaques. Il procède aussi à plusieurs mesures : la longueur cranio-caudale et le diamètre bipariétal. Les valeurs retrouvées sont comparées à des courbes de référence permettant de dater la grossesse avec une précision étonnante de l'ordre 3 à 5 jours.

Au niveau morphologique, à ce stade, la tête du fœtus est bien arrondie, le cerveau est divisé en deux hémisphères. L'estomac et la vessie commencent à se former. Les quatre membres sont complets.

I.3.2.3. Les sérologies obligatoires

I.3.2.3.1. Groupe sanguin et agglutinines irrégulières

I.3.2.3.1.1. Généralités

Le groupe sanguin de la future maman devra être déterminé si cela n'a pas été fait antérieurement.

Le groupe sanguin se compose de deux parties : les lettres A, B, O ou AB, ainsi que le rhésus qui peut être positif ou négatif. Une personne est rhésus positif si elle possède sur ses hématies l'antigène Rh, et rhésus négatif si elle ne possède pas l'antigène Rh sur ses hématies.

En faisant l'hypothèse que la maman est rhésus négatif et le fœtus rhésus positif, cela peut entraîner une immunisation fœto-maternelle. C'est le seul cas de figure qui peut provoquer ce phénomène.

Lors d'une première grossesse se déroulant normalement, c'est-à-dire sans traumatisme placentaire ni amniocentèse, il n'y a aucun risque pour le bébé à naître puisque le sang maternel et le sang fœtal sont séparés par le placenta.

Cependant, lors de l'accouchement, le sang maternel et le sang fœtal vont entrer en contact. Les globules blancs de la maman vont synthétiser des agglutinines irrégulières anti-rhésus (anticorps) en petites quantités.

Lors d'une éventuelle autre grossesse suivante, si le fœtus est de nouveau de rhésus positif, la réponse immunitaire peut être explosive. Les agglutinines irrégulières qui ont été synthétisées lors de l'accouchement précédent, passent la barrière fœto-placentaire et provoquent la destruction des globules rouges du fœtus, entraînant une anémie hémolytique fœtale grave voire un décès *in utero*.

Pour éviter cette grave complication, les agglutinines irrégulières seront aussi recherchées par prélèvement sanguin de la future maman au 6^{ème} mois et au 8^{ème} mois. (12)

I.3.2.3.1.2. Prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle

Pour prévenir l'allo-immunisation fœto-maternelle chez les femmes de rhésus négatif, il est possible de planifier une prophylaxie en *ante-partum*. Il s'agit du RHOPHYLAC ®, un médicament correspondant à des immunoglobulines humaines anti-D, fabriqué à partir du plasma de donneurs humains. Ce sont des anticorps spécifiques de type IgG dirigés contre l'antigène rhésus des érythrocytes humains. La dose recommandée est une dose unique de 300 µg soit 1500 UI, administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire entre la 28^{ème} et la 30^{ème} semaine de grossesse.

En cas de complications au cours de la grossesse telles qu'une grossesse extra-utérine, une amniocentèse, un avortement, une hémorragie transplacentaire, une mort fœtale intra-utérine, ou des manœuvres externes, une injection de 300 µg de RHOPHYLAC ® est aussi indiquée et doit être faite dans les 72 premières heures suivant la complication.

En post-partum, c'est-à-dire dans les 72 heures qui suivent l'accouchement, cette même prophylaxie doit être réitérée, même si elle a déjà été faite en *ante-partum*, la dose recommandée est également une dose unique de 300 µg en intraveineuse ou intramusculaire.

L'immunisation passive avec l'immunoglobuline anti-D prévient l'immunisation rhésus dans plus de 99% des cas à condition que la dose injectée ait été suffisante et réalisée dans les temps après exposition aux érythrocytes fœtaux de rhésus positif. (13)

I.3.2.3.2. La toxoplasmose

I.3.2.3.2.1. Description de l'agent pathogène

L'agent pathogène responsable de la toxoplasmose est un parasite, *Toxoplasma gondii*. Il peut être présent sous plusieurs formes chez ses hôtes : tachyzoïte, bradyzoïte, oocyste, ou sous forme kystique.

L'hôte définitif de cette maladie est le chat. La future maman devra donc être vigilante quant à la présence de chats auprès d'elle.

Les hôtes intermédiaires sont l'Homme, les rongeurs, les oiseaux, les ovins... Le plus fréquemment, les chats se contaminent via les kystes présents chez leurs proies, le plus souvent les rongeurs et oiseaux parasités.

Chez l'Homme, la contamination a donc lieu par ingestion de kystes ou d'oocystes, de viande contaminée crue ou insuffisamment cuite (volaille, bœuf, mouton, porc...), par ingestion d'eau ou aliments souillés, mais la transmission à l'Homme est également possible via un contact avec un chat porteur du parasite ou avec sa litière.

Chez une personne immunocompétente, la toxoplasmose reste une maladie bénigne, mais laisse le plus souvent derrière elle la présence de kystes dans le cerveau et les muscles. Lors d'une baisse d'immunité, il est parfois observé une réactivation de la pathologie. (14)

I.3.2.3.2.2. Objectifs du dépistage

Réaliser le dépistage de la toxoplasmose présente deux intérêts principaux :

- l'identification des femmes enceintes non immunisées afin de limiter les risques de contamination au cours de la grossesse,
- le diagnostic le plus précoce possible d'une éventuelle séroconversion maternelle, ayant pour but de mettre en place un traitement médicamenteux adapté afin de limiter la transmission de la maladie au fœtus et de réduire le risque d'apparition de séquelles.

Cette maladie est généralement bénigne, mais peut avoir des conséquences dramatiques en cas de transmission au fœtus. (15)

I.3.2.3.2.3. Le dépistage de la toxoplasmose

Le dépistage repose sur la recherche d'anticorps dirigés contre le toxoplasme, les IgM et IgG. Si le test montre la présence d'IgM et d'IgG, cela signifie que la contamination date de moins de 6 mois, on parle de primo-infection.

Si le test montre la présence uniquement d'IgG, cela signifie que la contamination date de plus de 6 mois, on parle de toxoplasmose ancienne.

Parfois, il est possible que la période de contamination soit difficile à établir. Dans ces cas, le médecin peut prescrire un examen supplémentaire appelé test d'avidité des IgG.

Si les deux types d'immunoglobulines sont présents, ce test d'avidité permet l'exclusion du risque de transmission de l'infection de la mère à l'enfant. Grâce à l'utilisation d'urée, on mesure la dissociation de la liaison antigène-anticorps. Cet indice est exprimé en pourcentage et correspond au ratio entre la densité optique en présence d'un agent dénaturant (l'urée) et la densité optique en absence d'agent dénaturant, le tout multiplié par 100. Plus l'avidité est élevée, plus l'infection est ancienne. *A contrario*, une avidité faible n'indique pas toujours une infection récente.

A titre indicatif, un indice d'avidité inférieur à 20% est plutôt en faveur d'une infection récente, un indice supérieur à 35% indique que la toxoplasmose est ancienne. Entre 20 et 35%, le test est à renouveler un mois plus tard car il n'est pas significatif. (16)

En cas de résultat négatif, c'est-à-dire en cas d'immunité non acquise, une sérologie mensuelle sera faite, jusqu'à une éventuelle positivité du test. Un dernier contrôle est prévu 2 à 3 semaines après l'accouchement.

I.3.2.3.2.4. La transmission materno-fœtale

Une contamination fœtale a généralement lieu lors d'une primo-infection. Une contamination fœtale lors d'une réactivation ou une réinfection ne peut être exclue mais reste exceptionnelle et concerne les personnes immunodéprimées.

Il a été établi que les risques de transmission de la toxoplasmose de la mère à l'enfant augmentent au fur et à mesure que l'on s'approche du terme. Néanmoins, la sévérité de l'atteinte fœtale décroît tout au long de la grossesse.

On estime qu'à 13 SA, il existe un passage transplacentaire avec une infection fœtale grave dans 6% des cas. *A contrario*, à 36 SA, le risque de transmission de la mère à l'enfant avoisine les 70% mais le plus souvent, le bébé à naître n'aura pas de symptômes.

Une toxoplasmose congénitale peut ainsi provoquer des formes graves, bénignes, ou latentes.

Sur 800 000 grossesses annuelles en France, environ 2000 femmes développent une toxoplasmose au cours de la grossesse, et sur ces 2000 femmes, 700 la transmettent à leur bébé. (17) (18)

I.3.2.3.2.5. Signes cliniques

Classiquement, la toxoplasmose congénitale est caractérisée par quatre manifestations cliniques : l'hydrocéphalie, la chorioretinite, les convulsions et une calcification intracrânienne. La présence de ces signes cliniques varie en fonction de l'âge gestationnel, de la forme infectieuse du parasite et de la charge infectieuse.

Ainsi, la toxoplasmose congénitale peut être classée en trois catégories : la toxoplasmose congénitale grave, la toxoplasmose congénitale bénigne, et la toxoplasmose congénitale latente.

La toxoplasmose congénitale grave est la conséquence d'une contamination précoce au cours de la grossesse. Le pronostic est péjoratif. En raison de l'encadrement du dépistage de la toxoplasmose au cours de la grossesse, cette forme grave est fort heureusement rarement retrouvée en France.

La toxoplasmose congénitale bénigne est secondaire à une contamination plus tardive. Elle peut être diagnostiquée à la naissance ou au cours de la petite enfance, devant des signes cliniques de chorioretinite pigmentaire, des calcifications intracrâniennes bénignes. Plus rarement peuvent s'observer un retard psychomoteur, une hydrocéphalie et des convulsions.

Enfin, dans 80 à 90% des cas en France, la toxoplasmose congénitale est latente, le nouveau-né est cliniquement normal à la naissance. Le diagnostic se base sur la biologie. Ces enfants concernés restent néanmoins à risque de présenter plus tard des séquelles, tels qu'un retard psychomoteur, une altération visuelle et auditive. (19)

I.3.2.3.2.6. Recherche d'une contamination

En cas de suspicion de toxoplasmose congénitale, le médecin demande des examens complémentaires. Grâce à un prélèvement de sang du cordon, du placenta, ou de liquide amniotique via une amniocentèse, on recherche l'ADN du toxoplasme pour confirmer le diagnostic de toxoplasmose congénitale. L'amniocentèse peut être réalisée à partir de 18 SA et 4 semaines après la possible contamination.

Si le diagnostic est confirmé, une échographie mensuelle sera obligatoire pour dépister les éventuelles atteintes fœtales. Il faut être vigilant jusqu'à la naissance puisque la transmission au fœtus peut se faire à différents stades de la grossesse.

Un examen sanguin du nouveau-né sera effectué peu après l'accouchement à la recherche d'anticorps anti-toxoplasme. Des prélèvements similaires ultérieurs permettront d'étudier l'évolution des taux d'anticorps.

I.3.2.3.2.7. Prise en charge d'une séroconversion lors de la grossesse

Dès que le médecin constate l'apparition d'une séroconversion, un traitement par macrolide à des fins prophylactiques, la spiramycine (ROVAMYCINE®), est d'emblée donné à la femme enceinte, avant même que le diagnostic définitif ne soit posé.

Si les différents examens complémentaires (recherche d'ADN dans le sang placentaire/du cordon, amniocentèse) révèlent une toxoplasmose congénitale, deux antibiotiques seront prescrits en association jusqu'à l'accouchement : la **sulfadiazine** et la **pyriméthamine**.

Ces molécules agissent en inhibant la synthèse d'acide folique et donc celles des bases puriques et pyrimidiques. La synthèse d'ADN du parasite est donc inhibée. Du fait de l'inhibition de la synthèse d'acide folique, ces traitements sont responsables d'une carence en

vitamine B9. Une supplémentation en acide folique tout au long du traitement par sulfadiazine et pyriméthamine doit être instaurée.

La prise de ces médicaments nécessite un suivi particulier, notamment des Numérations Formules Sanguines (NFS) régulières, à la recherche d'une possible anémie (souvent présente), leucopénie, thrombopénie, voire pancytopenie exceptionnelle. La neutropénie semble réversible à l'arrêt du traitement.

A noter que la sulfadiazine et la pyriméthamine sont contre-indiquées au 1^{er} trimestre de la grossesse, d'où la prise en charge plus tardive.

Si une séroconversion a eu lieu, mais que le diagnostic de toxoplasmose anténatale est négatif, le traitement par spiramycine doit être poursuivi jusqu'à l'accouchement, en plus de l'échographie mensuelle. (20)

I.3.2.3.2.8. Prise en charge du nouveau-né

En cas de toxoplasmose congénitale confirmée, le nouveau-né doit être traité pendant 1 an avec les molécules suivantes :

- pyriméthamine + sulfadiazine + supplémentation en acide folique,
- ou pyriméthamine + sulfadoxine + supplémentation en acide folique.

Une surveillance accrue va être nécessaire tout au long de la vie de cet enfant, puis pendant l'adolescence et enfin à l'âge adulte : surveillances clinique, sérologique, ophtalmologique tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 1 an ; puis une surveillance ophtalmologique tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 2 ans ; tous les 6 mois la 3^{ème} année ; puis tous les ans à vie. (21)

I.3.2.3.2.9. Mesures prophylactiques

La future maman doit respecter scrupuleusement un certain nombre de mesures afin de limiter les risques de primo-infection :

- il faut éviter la transmission par absorption d'oocystes :
 - ne pas consommer d'eau de boisson contaminée : préférer l'eau en bouteille,
 - laver soigneusement les fruits, les légumes crus, les plantes aromatiques,
 - laver soigneusement les ustensiles de cuisine, le plan de travail,
 - se nettoyer minutieusement les mains après contact avec le sol (jardiner avec des gants de préférence), les animaux, les fruits et légumes,
 - utiliser les gants lors de la manipulation d'objets pouvant être parasités par les excréments de chats en cas de nécessité,
 - éviter le contact avec les chats.
- il faut éviter la transmission par ingestion de kystes :
 - ne pas consommer de viandes fumées, saumurées, ou insuffisamment cuites.

La contamination se fait principalement lors de la prise de repas hors du domicile. Par conséquent, en cas de repas à l'extérieur, il faut éviter la consommation de crudités, préférer

les légumes cuits, consommer la viande bien cuite ou privilégier la consommation de volaille ou de poisson. (22)

I.3.2.3.3. La rubéole

I.3.2.3.3.1. Généralités

La rubéole est une maladie causée par un virus enveloppé à ARN. C'est une maladie hautement contagieuse, souvent bénigne et immunisante mais elle est redoutable pendant la grossesse en raison du haut risque tératogène.

La durée d'incubation avoisine les 16 jours et est transmise par voie aérienne.

I.3.2.3.3.2. Symptomatologie chez la mère

Cette maladie est asymptomatique dans environ 50% des cas. Les symptômes pouvant être retrouvés sont souvent bénins tels qu'une éruption rubéoliforme non prurigineuse avec un discret syndrome infectieux disparaissant en quelques jours.

Il est important de garder à l'esprit qu'une rubéole est suspectée et impose un diagnostic au laboratoire en cas d'apparition d'une éruption maculopapuleuse ou purpurique chez une femme enceinte ou dans son entourage.

I.3.2.3.3.3. La rubéole congénitale

La transmission de la mère à l'enfant se fait via le placenta. Le risque de transmission materno-fœtale est élevé lors du 1^{er} trimestre, faible au 2^{ème} trimestre, et est quasiment de 100% au 3^{ème} trimestre.

Le risque de malformations chez l'enfant à naître est variable car dépend de l'âge gestationnel. Ce risque est de 85% si l'infection apparaît au cours des huit premières SA. On estime que ce risque est nul au-delà de 18 à 20 SA puisque l'ensemble des organes du fœtus sont constitués. Ceci explique le fait que dans le cadre du suivi de la femme enceinte, les sérologies à la recherche d'une éventuelle infection rubéolique sont réalisées uniquement jusqu'à 18 SA.

Si l'infection est contractée pendant la période embryonnaire, de graves atteintes peuvent être retrouvées :

- des atteintes oculaires : une cataracte, un glaucome, une rétinopathie, une microphthalmie,
- des atteintes auditives : une surdité,
- des atteintes nerveuses : une microcéphalie, un retard mental,
- des atteintes cardiaques : un canal artériel persistant, une sténose pulmonaire,
- des atteintes dentaires : une hypoplasie de la mandibule, l'absence d'une ou plusieurs dents (agénésie).

Le pronostic est très mauvais, la mortalité est élevée. Si l'enfant survit, il pourra présenter un handicap sévère et de graves séquelles telles qu'un retard psychomoteur, des atteintes visuelles et auditives. (22)

I.3.2.3.3.4. Surveillance de la femme enceinte

De façon systématique puisque c'est obligatoire, le statut immunitaire de la femme enceinte doit être recherché le plus tôt possible avant la fin du 1^{er} trimestre si cela n'a pas déjà été fait lors de la consultation pré-conceptionnelle. Ce sont les IgG qui sont dosées.

Si le résultat du test est négatif, une surveillance sérologique mensuelle est nécessaire jusqu'à 18 à 20 SA.

Pour diagnostiquer une rubéole acquise chez une femme enceinte, il faut rechercher une séroconversion ou une élévation du taux d'IgG par technique ELISA. La première détermination est à réaliser le plus tôt possible comme notifié précédemment. Deux semaines après l'apparition des symptômes chez la femme enceinte ou dans son entourage, un deuxième prélèvement est nécessaire.

Pour diagnostiquer une rubéole acquise chez une femme enceinte, des signes de primo-infection peuvent confirmer le diagnostic : la recherche d'IgM, et la mesure de l'indice d'avidité des IgG réalisée de la même façon que pour la toxoplasmose. Un indice d'avidité faible est en faveur d'une primo-infection.

Les IgM sont des marqueurs de primo-infection car apparaissent au moment de l'éruption chez la femme enceinte ou son entourage et persistent pendant 3 à 6 semaines généralement. Cependant, ces immunoglobulines peuvent réapparaître en cas de réinfection, ou persister au long cours après une vaccination, donc leur interprétation n'est pas toujours spécifique et est à associer aux autres paramètres. (22)

I.3.2.3.3.5. Diagnostic d'infection fœtale

Même si la femme enceinte est atteinte, la transmission à l'embryon ou au fœtus n'est pas systématique, bien qu'élevée.

In utero, on recherche le génome du virus par RT-PCR dans le liquide amniotique, et les IgM dans le sang fœtal au moins 6 semaines après l'éruption et après 22 SA.

Après la naissance, le virus peut être détecté dans les urines ou la salive du nouveau-né par RT-PCR, et les IgM dans le sang.

En fonction de l'atteinte fœtale, une interruption médicale de grossesse peut être envisagée, puisqu'il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de cette infection pour l'embryon ou le fœtus. Les suites de la grossesse sont à définir au cas par cas si le diagnostic d'infection fœtale est posé, en lien avec d'éventuelles malformations révélées par l'échographie. (15)

I.3.2.3.3.6. Vaccination de la femme en post-partum

Une vaccination en post partum contre la rubéole est fortement recommandée chez les femmes séronégatives, avec un vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole, pour se protéger elles-mêmes, leur nourrisson venant de naître, et les futurs enfants. Ce vaccin est à virus vivant atténué, à risque tératogène théorique donc contre-indiqué pendant la grossesse, c'est pourquoi la vaccination est proposée en post-partum. (23)

I.3.2.3.3.7. Mesures de prévention

La vaccination contre la rubéole reste la meilleure prévention de cette maladie ! Ce vaccin est maintenant obligatoire chez tous les nourrissons nés à partir du 1^{er} janvier 2018. La vaccination contre la rubéole est associée à celles de la rougeole et des oreillons (ROR), dans le vaccin PRIORIX ® ou le M-M-RVAXPRO®. Deux injections sont requises : une au 12^{ème} mois de l'enfant et une dernière à 16-18 mois.

Pour les femmes en âge de procréer qui n'auraient pas reçu les deux doses nécessaires, un rattrapage de la vaccination est à envisager avant la grossesse. Pour rappel, une grossesse est contre-indiquée dans les deux mois qui suivent la vaccination.

La hausse progressive de la couverture vaccinale en France des femmes en âge de procréer a fortement réduit les risques de survenue de rubéole au cours de la grossesse, mais le dépistage est nécessaire car il persiste un certain nombre de femmes non ou mal vaccinées, c'est-à-dire qu'elles n'ont pas reçu les deux doses de vaccin ou dont la réponse immunitaire à la suite du vaccin n'a pas été optimale. (24) (17)

I.3.2.3.4. La syphilis

I.3.2.3.4.1. Généralités

La syphilis est une maladie causée par une bactérie nommée *Treponema pallidum*. C'est un spirochète long et fin, mobile, intracellulaire facultatif. Cette maladie est non immunisante, c'est-à-dire qu'une réinfection est possible.

La transmission est strictement humaine et se fait notamment par voie sexuelle, la contagiosité est très importante. La transmission est également possible par voie transplacentaire, surtout aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

Il existe plusieurs stades de syphilis : la syphilis primaire, la syphilis secondaire, la syphilis latente, la syphilis tertiaire, et la syphilis congénitale.

I.3.2.3.4.2. Signes cliniques

Une syphilis primaire peut être suspectée devant l'apparition d'une ulcération de la peau ou d'une muqueuse, nommée chancre d'inoculation, indolore, et d'une adénopathie le plus souvent inguinale.

Une syphilis secondaire est caractérisée par une poly adénopathie, un syndrome infectieux, et des éruptions généralisées très contagieuses.

La syphilis latente est asymptomatique et non contagieuse.

Une syphilis tertiaire est responsable d'atteintes viscérales, osseuses, neurologiques (neurosyphilis).

I.3.2.3.4.3. La syphilis congénitale

Les risques de transmission fœtale diffèrent selon la symptomatologie de la femme enceinte et donc selon le stade de la syphilis. En effet, le risque de transmission au fœtus avoisine les 70% en cas de syphilis précoce, et 10% en cas de syphilis tardive.

Le risque de complications est maximal après 16-20 SA, rendant donc obligatoire le dépistage de la syphilis au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse.

Cette maladie peut avoir des conséquences dramatiques sur le fœtus. En l'absence de traitement, la mortalité *in utero* et péri-natale est de l'ordre de 40%. Des séquelles neurosensorielles, malformatives et un retard mental sont généralement observés chez 40% des nouveau-nés qui survivent.

I.3.2.3.4.4. Dépistage de la femme enceinte

Dépister chaque femme enceinte est obligatoire avant la fin du 3^{ème} mois de grossesse, et peut être renouvelé au cours du 3^{ème} trimestre chez les femmes à risque.

Le diagnostic de syphilis s'appuie sur des examens directs et sur des examens indirects. Si la femme enceinte n'a pas de signes cliniques de la maladie, le diagnostic reposera uniquement sur les résultats des sérologies (diagnostic indirect) et sur l'interrogatoire.

Pour confirmer le diagnostic, sont recherchées les IgM et IgG par technique ELISA et Western-blot.

I.3.2.3.4.5. Traitement de la femme enceinte

I.3.2.3.4.6. Schéma thérapeutique

La femme enceinte dont les résultats ont été positifs, doit absolument être traitée par un antibiotique, et recevra le même traitement qu'une femme non enceinte. Il semblerait que les traitements à base de pénicillines soient les seuls traitements disponibles et utilisables chez la femme enceinte à ce jour. En effet, la doxycycline est aussi indiquée dans le traitement de la syphilis, mais contre-indiquée chez la femme enceinte.

Or, une allergie aux antibiotiques du groupe des pénicillines concerne une proportion relativement élevée de la population. Dans ce cas, il peut être important de réaliser une désensibilisation, afin d'habituer progressivement l'organisme à l'allergène. (25)

En cas de syphilis précoce chez la femme enceinte, le traitement à envisager est le suivant : la benzathine-benzyl-pénicilline, 2,4 millions d'unités en deux doses à une semaine d'intervalle en injection intramusculaire.

En cas de syphilis tardive, le traitement à envisager est le suivant : la benzathine-benzyl-pénicilline, 2,4 millions d'unités par semaine pendant 3 semaines en injection intramusculaire.

En cas de neurosyphilis, une hospitalisation est nécessaire. Le traitement à envisager est le suivant : la benzyl-pénicilline sodique, 18 à 24 millions d'unités par jour, pendant 14 jours voire 21 jours en perfusion.

C'est l'interrogatoire de la patiente et la période d'apparition des symptômes qui vont permettre de dater l'infection. (26) (27)

I.3.2.3.4.7. Traitement du nouveau-né

Le nouveau-né ayant survécu à cette maladie doit également être traité.

Si l'enfant est asymptomatique, la même pénicilline G sera prescrite à la dose de 50 000 UI/kg en dose unique. Si l'enfant est symptomatique, la dose nécessaire est de 50 000 UI/kg par jour pendant 14 jours.

I.3.2.3.5. Antigène HBs et Hépatite B

L'antigène HBs est un antigène présent à la surface du virus de l'hépatite B, situé au niveau de son enveloppe. Il permet l'attachement du virus à la cellule cible et constitue la cible des anticorps protecteurs.

I.3.2.3.5.1. Généralités

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus enveloppé à ADN, très résistant dans le milieu extérieur et strictement humain.

En plus de l'antigène HBs, ce virus en possède deux autres : l'antigène HBc et l'antigène HBe. L'antigène HBc est une protéine de capsid non détectable dans le sérum donc ce point ne sera pas développé ici. En revanche, l'antigène HBe est un élément important puis c'est une protéine de capsid sécrétée dans le sérum, témoin de la réplication virale.

Ce virus est oncogène puisqu'il existe un risque de carcinome hépatocellulaire associé à l'infection chronique du VHB.

Il peut être responsable de différentes formes d'hépatite B : hépatite B aiguë, hépatite B chronique, hépatite B fulminante. (22)

I.3.2.3.5.2. Contamination de la mère à l'enfant

La transmission du VHB de la mère à l'enfant se fait lors de l'accouchement via les sécrétions maternelles contenant le virus ou pendant l'allaitement, mais jamais *in utero*.

Le risque de transmission au nourrisson dépend de la charge virale maternelle. La présence de l'antigène HBe indique l'existence d'une réplication virale chez la mère, pouvant correspondre à une hépatite B aiguë ou une hépatite B chronique active. On estime que le

risque de transmission à l'enfant est de 90% en cas d'Ag HBe positif, et de 15% en cas d'Ag HBe négatif.

Le mode prédominant de contamination est l'accouchement. (28)

I.3.2.3.5.3. Dépistage de la femme enceinte

Le but premier du diagnostic prénatal de l'hépatite B est de détecter les femmes enceintes à risque afin de procéder à la vaccination du nouveau-né, né de mère porteuse du VHB.

Ce dépistage est à effectuer idéalement avant la fin du premier trimestre de la grossesse.

La recherche de l'Ag HBs est l'examen biologique de première intention et se fait grâce à des techniques enzymatiques de type ELISA. Si le résultat du test est positif, il faudra aller plus loin dans la recherche et détecter la présence ou l'absence de l'antigène HBe marqueur de la réplication virale.

Si l'antigène HBe n'est pas présent mais que la femme enceinte présente une augmentation importante des enzymes hépatiques nommées transaminases (ASAT et ALAT), la recherche de l'ADN viral par PCR peut être envisagée. Les valeurs de ASAT et ALAL normalement retrouvées chez une femme sont de 6 à 25 UI/L. (28)

I.3.2.3.5.4. Les risques pour l'enfant

Chez l'enfant, en l'absence de traitement à sa naissance, le risque de complications est élevé. Le passage à la chronicité est très fréquent. Chez l'enfant, on observe un portage chronique de l'antigène HBs dans 70 à 90%, contre 5 à 10% chez une personne adulte.

Le risque de complications sévères est très élevé à plus ou moins long terme. Parfois, des cirrhoses voire des carcinomes hépatocellulaires peuvent survenir dans l'enfance.

I.3.2.3.5.5. Prise en charge de l'enfant né de mère porteuse du virus

Dans les premières heures qui suivent l'accouchement, une injection d'immunoglobulines anti-HBs dosées à 30 UI/kg doit être pratiquée chez l'enfant en intramusculaire afin d'éviter la transmission périnatale du virus.

En plus, le nouveau-né devra être vacciné aux âges définis par le nouveau calendrier vaccinal qui présente une particularité pour les enfants nés d'une mère porteuse du VHB. La 1^{ère} injection est réalisée à la naissance, la 2^{ème} à l'âge de 1 mois et la dernière à l'âge de 6 mois.

Pour les enfants nés prématurés ou de poids inférieur à 2 kg, 4 injections sont nécessaires : une dose à la naissance, une dose à 1 mois, une dose à 2 mois et une dose à 6 mois.

Pour rappel, chez les nouveau-nés nés à partir du 1^{er} janvier 2018, la vaccination contre l'hépatite B est obligatoire. Le schéma de vaccination d'un enfant dont la mère n'était pas

porteuse du VHB lors de la grossesse est différent de celui évoqué précédemment et correspond à 3 doses : une à l'âge de 2 mois, une à 4 mois et une à 11 mois.

Ces vaccins induisent la production d'anticorps anti-HBs protecteurs et neutralisants si leur concentration est supérieure à 10 UI/L. Les rappels de vaccin sont effectués lorsque la concentration en Ac anti-HBs est inférieure à 10 UI/L de sang.

Un à quatre mois après la dernière injection du vaccin contre l'hépatite B soit entre le 7^{ème} et le 10^{ème} mois de l'enfant, un contrôle sérologique doit être effectué. Il comprend la recherche de l'antigène HBs et le titrage des anticorps anti-Ag HBs. (28) (29)

I.3.2.4. Recherche d'une glycosurie

I.3.2.4.1. Objectifs

Rechercher chaque mois la présence de sucre dans les urines par bandelette urinaire permet de détecter l'apparition d'un éventuel diabète gestationnel, fréquent au cours de la grossesse. La présence d'une glycosurie ne suffit pas à elle seule à établir le diagnostic.

I.3.2.4.2. Le diabète gestationnel

I.3.2.4.2.1. Définition

Le diabète gestationnel est défini selon l'Organisation Mondiale de la Santé comme étant un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse. Cette complication apparaît le plus souvent entre 20 et 24 SA et concerne 1 à 3% des grossesses.

On peut distinguer deux catégories de femmes souffrant de diabète gestationnel :

- certaines femmes développent ce type de diabète lors de leur grossesse, il disparaît par la suite,
- pour d'autres, le diabète est diagnostiqué uniquement au cours de leur grossesse mais il existait déjà auparavant.

I.3.2.4.2.2. Les facteurs de risque

Les femmes enceintes à risque de développer un diabète gestationnel doivent être identifiées. Pour cela, on recherche l'existence de facteurs de risque :

- l'âge maternel supérieur à 35 ans : la prévalence du diabète gestationnel est de plus de 14%,
- l'Indice de Masse Corporelle (IMC) > 25 :
 - la prévalence est de 11% en cas de surpoids (IMC entre 25 et 30),
 - la prévalence est de 19% en cas d'obésité (IMC supérieur à 30).
- des antécédents familiaux de premier degré de diabète de type 2,
- des antécédents de diabète gestationnel : si la femme enceinte a déjà eu un diabète gestationnel lors de sa précédente grossesse, elle a 50% de risque d'en développer un à sa grossesse suivante,
- des antécédents de macrosomie fœtale, c'est-à-dire la naissance d'un nouveau-né de plus de 4 kg. (30) (31)

I.3.2.4.2.3. Diagnostic et dépistage des femmes enceintes

Si la femme enceinte est jugée à risque, c'est-à-dire possédant au moins un des facteurs de risque cités ci-dessus, il faudra effectuer des examens complémentaires en plus de la recherche de sucres dans les urines. Si une glycosurie a été découverte, il convient également d'approfondir les recherches.

Au 1^{er} trimestre de la grossesse doit être réalisée une glycémie à jeun. Pour être normal, le résultat doit être inférieur à 0,95 g/L de sang. Ceci permettra de détecter le plus précocement possible un diabète existant bien avant la grossesse et étant passé inaperçu jusqu'à présent.

Entre 24 et 28 SA, un test de tolérance au glucose ou HyperGlycémie Provoquée par voie Orale (HGPO) est parfois indiqué. Le principe est d'absorber 75 grammes de glucose et de mesurer la glycémie une heure puis deux heures après l'ingestion. Le seuil de glycémie à ne pas atteindre une heure après l'ingestion est de 1,80 g/L de sang, et de 1,53 g/L de sang deux heures après l'ingestion. Si au moins une des valeurs est supérieure au seuil, le diabète gestationnel est confirmé.

En cas de confirmation, la femme enceinte sera dirigée vers un diabétologue, un diététicien, et un gynécologue-obstétricien. (32)

I.3.2.4.2.4. Symptomatologie

Même si cette maladie peut souvent passer inaperçu, quelques symptômes peuvent alerter tels qu'une polyurie, une polydipsie et une asthénie.

I.3.2.4.2.5. Les risques du diabète gestationnel pour la mère et l'enfant

Le diabète gestationnel va souvent entraîner l'accouchement difficile d'un nouveau-né de plus de 4 kg du fait d'une réserve calorique plus importante avec un stockage excédentaire du glucose. Une détresse respiratoire, une hypoglycémie néonatale peuvent être observées à la naissance. Ayant été exposé *in utero*, l'enfant a également des risques de développer un diabète de type 2, plus tard, au cours de sa vie.

Chez la maman, le diabète gestationnel peut se compliquer de prééclampsie. Cette notion fera l'objet d'une autre sous-partie. Il existe un risque important d'accouchement prématuré et/ou de césarienne chez les femmes atteintes de diabète gestationnel. De plus, le risque pour elle de développer un diabète de type 2 au cours de sa vie est multiplié par 7.

I.3.2.4.2.6. Prise en charge de la femme enceinte

En cas de diabète gestationnel confirmé, 4 à 6 autosurveillances par jour de la glycémie sont nécessaires. A jeun, doit être constatée une glycémie inférieure à 0,95 g/L. Deux heures après le début d'un repas, la glycémie doit être inférieure à 1,20 g/L pour être correcte.

Le premier traitement du diabète gestationnel repose sur le respect d'un certain nombre de règles hygiéno-diététiques permettant un contrôle optimal du poids avec un régime alimentaire adapté. Pour ce faire, il faut :

- manger préférentiellement des aliments à faible indice glycémique,
- fractionner les repas et répartir la consommation de glucides sur les différents repas,
- privilégier les aliments riches en fibres permettant un ralentissement de l'absorption des glucides et le pic de glycémie observé en post-prandial,
- suivre un régime normo calorique.

En plus des mesures hygiéno-diététiques, pratiquer une activité physique régulière est recommandée. Elle sera adaptée à la femme enceinte. La marche et la natation sont à privilégier.

En cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques associées à l'activité physique, l'insuline est le seul traitement médicamenteux qui peut être instauré. En effet, les anti-diabétiques oraux sont contre-indiqués pendant la grossesse.

En cas de diabète gestationnel, des échographies supplémentaires sont nécessaires pour veiller au bon développement du fœtus.

I.3.2.5. Recherche d'une protéinurie

I.3.2.5.1. Objectifs

La recherche d'albumine dans les urines est un des paramètres qui permet de dépister une prééclampsie. Cette recherche se fait mensuellement grâce à une bandelette urinaire.

I.3.2.5.2. La prééclampsie

I.3.2.5.2.1. Définition

La prééclampsie est une pathologie de la grossesse pouvant survenir le plus souvent au cours du 2^{ème} trimestre. Elle peut cependant apparaître plus tardivement au cours de la grossesse. Il existe également des formes de prééclampsie en post-partum, jusqu'à 6 semaines en post-partum.

Elle se caractérise par une hypertension artérielle gravidique associée à une augmentation importante de la quantité de protéines, notamment l'albumine, retrouvées dans les urines. Ce sont les deux signes qui peuvent alerter.

La définition clinique de la prééclampsie est une pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg, une pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg, et une protéinurie supérieure à 30 mg/dL après 20 SA. La protéinurie à la bandelette manque de précision. C'est pourquoi, si l'état de la patiente le permet, il est plus pertinent de réaliser la protéinurie sur les urines de 24 heures, qui sera supérieure à 300 mg par jour après 20 SA en cas de prééclampsie. A la place de la protéinurie de 24 heures, peut être calculé le rapport entre la protéinurie et la créatininurie, qui sera supérieur à 30 mg/mmol en cas de prééclampsie. La prise de la tension doit être faite à deux reprises à 4 heures d'intervalle. (33)

I.3.2.5.2.2. Symptomatologie

Le diagnostic est parfois difficile à poser lorsque la patiente souffre d'hypertension artérielle chronique.

En plus des signes d'alerte évoqués ci-dessus, divers symptômes peuvent coexister. La femme enceinte souffre parfois de fortes céphalées, de troubles visuels, d'acouphènes, d'une oligurie voire une anurie, de vomissements, de douleurs abdominales, d'œdème massif avec prise de poids.

Si aucun traitement n'est mis en place, la prééclampsie peut entraîner une éclampsie, pathologie à craindre pouvant entraîner des convulsions voire un coma.

I.3.2.5.2.3. Epidémiologie

En quelques chiffres, en France, la prééclampsie :

- est responsable d'un tiers des naissances de grands prématurés,
- constitue la 2^{ème} cause de décès maternels, après les hémorragies de la délivrance,
- concerne 40 000 grossesses par an soit 5% du nombre total de grossesses,
- entraîne une forme sévère dans un cas sur 10, dont l'évolution peut être rapide après l'apparition des premiers symptômes, mettant en jeu le pronostic vital de la mère et de l'enfant. (34)

I.3.2.5.2.4. Facteurs de risque

Un grand nombre de facteurs de risques de prééclampsie ont été confirmés :

- des antécédents personnels et familiaux de prééclampsie : la susceptibilité génétique est forte, de l'ordre de 50% dans la survenue de la maladie,
- la 1^{ère} grossesse : en effet, 75% des cas de prééclampsie surviennent au cours d'une 1^{ère} grossesse ; elle est 4 à 5 fois plus fréquente chez la femme nullipare que chez la femme multipare,
- les grossesses multiples,
- une hypertension artérielle chronique,
- un diabète préexistant,
- une maladie rénale,
- un IMC > 30,
- un âge maternel > 40 ans ou < 18 ans,
- le syndrome des ovaires polykystiques,
- une maladie auto-immune,
- un père différent à chaque grossesse : ce serait dû à une adaptation immunologique de la mère aux antigènes du père, via des lymphocytes T régulateurs.

I.3.2.5.2.5. Physiopathologie

La prééclampsie est une maladie de l'endothélium maternel dont l'origine est placentaire.

Lors d'une grossesse se déroulant normalement, un remodelage vasculaire utérin des artères spiralées se produit, remodelage qui n'existe pas dans la prééclampsie. Ce défaut de

remodelage est dû à un défaut d'invasion trophoblastique au moment de la placentation. Cette étape se déroule entre 8 et 16 SA, mais les premiers symptômes de prééclampsie ne commencent à apparaître qu'au cours du deuxième trimestre.

Ainsi, deux phases peuvent être décrites.

La première est une phase préclinique, qui correspond à une insuffisance placentaire, conséquence d'une hypoperfusion, souvent en rapport avec un développement anormal du placenta au début de la grossesse.

La deuxième phase est une phase clinique. L'hypoperfusion est responsable d'une dysfonction du trophoblaste villositaire, causée par une hypoxie, un stress oxydant et des phénomènes d'hypoxie-réoxygénation, avec de graves retentissements fœto-placentaires. Il s'en suit un dysfonctionnement de l'endothélium maternel, altéré par des substances libérées par le placenta dans la circulation sanguine maternelle telles que des radicaux libres, des acides gras oxydés, des cytokines, des débris apoptotiques syncytiaux et le sVEGFR1, qui est la forme soluble du récepteur de type 1 du Vascular Endothelium Growth Factor, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

La maladie endothéliale peut être responsable d'une hypertension, une protéinurie, et peut se compliquer en entraînant une coagulation intravasculaire disséminée, une éclampsie, et un HELLP syndrome (associant une hémolyse, une cytolysé hépatique, et une thrombopénie).

Chez le fœtus, cela peut engendrer un retard de croissance intra-utérin, voire une mort fœtale *in utero*. Au niveau placentaire, une hypotrophie ou un infarctus peut être observé. (35) (34)

I.3.2.5.2.6. Dépistage des femmes à risque

Chez les femmes considérées à risque, deux marqueurs biologiques sont dosés à partir de 20 SA : le PGF (Placenta Growth Factor) qui est un facteur de croissance placentaire, et le sFlt-1 (fms-like tyrosine kinase 1). Le PGF est un facteur angiogénique produit par le trophoblaste, tandis que le sFlt-1 est un facteur anti angiogénique.

Le rapport sFlt-1 /PGF permet d'établir un score de risque de prééclampsie. Si ce rapport est inférieur à 38, la femme enceinte est considérée comme sans risque. (33)

I.3.2.5.2.7. Complications de la prééclampsie

Des complications graves se produisent dans environ 10% des cas de prééclampsie, pouvant engager le pronostic vital de la mère et du fœtus, nécessitant une prise en charge hospitalière rapide.

Chez la femme enceinte, la prééclampsie peut rapidement se compliquer de :

- une éclampsie : correspond à une crise convulsive généralisée, faisant suite à une hypertension intracrânienne,
- une hémorragie cérébrale,
- une insuffisance rénale,
- un décollement placentaire nécessitant l'accouchement en urgence,

- un HELLP syndrome : association de l'augmentation des enzymes hépatiques, une hémolyse et une thrombopénie.

I.3.2.5.2.8. Prise en charge hospitalière

L'équipe hospitalière doit apprécier le degré de gravité de prééclampsie par la réalisation de plusieurs examens cliniques et biologiques.

Chez la femme enceinte, il est primordial de : contrôler sa tension artérielle, vérifier la date du terme de la grossesse, rechercher la présence de signes fonctionnels évoqués précédemment (troubles visuels, acouphènes...), collecter les urines des 24 heures pour le calcul de la protéinurie et vérifier la diurèse, contrôler son poids devant le risque d'œdème massif.

Au niveau de la biologie, devront être dosés : l'hémoglobine, les plaquettes, les facteurs de la coagulation (TP, TCA, fibrinogène), les enzymes hépatiques, la bilirubine. La recherche du groupe sanguin et des agglutinines irrégulières est importante, mais a sûrement déjà été réalisée dans le début de la grossesse.

Au niveau fœtal, il faudra contrôler son rythme cardiaque, étudier ses mouvements, le mesurer, estimer son poids, estimer la quantité de liquide amniotique, faire un examen morphologique et étudier l'insertion placentaire.

Le seul traitement curatif de la prééclampsie sévère est de procéder à l'arrêt de la grossesse et à la délivrance du placenta. Le terme est un élément très important à prendre en compte quant à la poursuite ou non de la grossesse. Un arrêt peut être envisagé sans problème majeur au-delà de 34 SA.

Un seul des critères suivants associé à la prééclampsie suffit à affirmer le caractère sévère de la prééclampsie :

- pression artérielle systolique > 160 mmHg, et diastolique > 110 mmHg,
- une éclampsie,
- les signes fonctionnels de la prééclampsie : troubles visuels, douleur épigastrique,
- un œdème aigu du poumon,
- une thrombopénie,
- des transaminases ayant doublé,
- une hémolyse,
- une hyper-créatininémie,
- une oligurie < 500 mL par jour,
- une protéinurie des 24h > 5 g,
- un oligoamnios,
- un important retard de croissance intra-utérin.

En l'absence de ces différents signes, la prééclampsie est considérée comme étant peu sévère. Un suivi très régulier de la femme et du fœtus doit être effectué, afin d'arriver au plus près du terme garantissant un développement optimal de l'enfant. (36)

I.3.2.6. Les sérologies proposées systématiquement

I.3.2.6.1. Le virus de l'immunodéficience humaine

Le SIDA ou Syndrome de l'Immuno-Déficience Acquise est une infection chronique provoquée par un *retrovirus* nommé VIH. Ce syndrome est caractérisé par une chute massive des défenses immunitaires de l'organisme.

Le médecin est dans l'obligation de proposer à la femme enceinte le dépistage du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de type 1 et de type 2, qu'elle est tout à fait en droit de refuser.

Un refus est rarement obtenu. Si tel est le cas, le médecin doit ouvrir le dialogue, comprendre le choix de la femme enceinte et expliquer les bénéfices pour elle et son enfant d'un tel dépistage. De nouveaux dépistages lui seront proposés tout au long de la grossesse. (37)

I.3.2.6.1.1. Transmission de la mère à l'enfant

La transmission de la maladie de la mère à l'enfant peut se faire *in utero* notamment au dernier trimestre de la grossesse, lors de l'accouchement ou au cours de l'allaitement. Les risques de transmission augmentent avec la charge virale.

En France, les risques de transmission au fœtus sont de 15 à 20% si la maman n'est pas traitée, contre 1% en moyenne si elle a été prise en charge au moment opportun.

I.3.2.6.1.2. Dépistage du VIH

Le dépistage de la maladie repose sur un test ELISA combiné, très sensible, détectant les IgG et IgM des deux types de VIH existants, et l'antigène de capsid p24 du VIH de type 1.

Si le résultat s'avère positif, des tests de confirmation seront nécessaires.

I.3.2.6.1.3. Prise en charge de la femme enceinte séropositive au VIH

Le traitement de 1^{ère} intention à utiliser chez une femme enceinte est l'association de 4 molécules : deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur de protéase (IP) couplé au ritonavir, préférentiellement la zidovudine et la lamivudine pour les INTI, et le lopinavir pour l'IP.

La lamivudine et la zidovudine agissent par compétition avec les nucléotides pour l'incorporation dans l'ADN et blocage de la transcriptase inverse, dans le traitement du VIH-1 ou du VIH-2.

La zidovudine est un analogue nucléosidique (analogue de la thymidine) non tératogène. Cette molécule est hématotoxique puisqu'il y a un risque d'anémie et de pancytopenie. Il faudra donc surveiller la numération formule sanguine (NFS). Il y a également un risque

d'atteintes musculaires de type myopathie et cardiomyopathie, nécessitant la surveillance des créatine-phosphokinases (CPK), et un risque de lipodystrophies.

La lamivudine est un analogue nucléosidique (analogue de la cytosine) non tératogène et non mutagène. Sa toxicité est faible et transitoire. Les effets indésirables rencontrés sont une acidose lactique rare mais potentiellement sévère, une pancréatite, une stéatose.

Elles ont toutes deux une toxicité mitochondriale. Une spécialité pharmaceutique renferme ces deux principes actifs, COMBIVIR[®], en deux prises journalières.

Les IP agissent sur le VIH-1 et VIH-2 en inhibant la maturation fonctionnelle des protéines du VIH sans activation préalable.

Le lopinavir est un inhibiteur de protéase souvent utilisé en association avec le ritonavir, autre inhibiteur de protéase et inhibiteur enzymatique puissant. Le ritonavir est utilisé pour ses propriétés pharmacocinétiques car il permet de réduire les doses de lopinavir. Il est considéré comme étant un booster. L'association de ces deux molécules est connue sous le nom de KALETRA[®].

Les effets indésirables retrouvés sont des lipodystrophies, des troubles digestifs et musculaires, une pancréatite, une hyperlipidémie et une hyperglycémie. (21)

L'objectif chez la femme enceinte est que la charge virale soit indétectable au moment de l'accouchement, c'est-à-dire en dessous de 50 copies/mL de plasma, concentration correspondant au seuil de positivité.

Si elle a des signes cliniques ou si ses CD4 sont inférieurs à 350/mm³, il faut commencer le traitement dès que possible par l'association de zidovudine, lamivudine, ritonavir et lopinavir.

Si elle n'a pas de signes cliniques et si ses CD4 sont supérieurs à 500/mm³, elle dispose encore d'une immunité suffisante. Le traitement pourra être instauré au cours du 2^{ème} trimestre au plus tard à 26 SA avec les mêmes molécules.

En cas de complication obstétricale contre-indiquant un accouchement par voie basse ou si la charge virale est élevée c'est-à-dire supérieure à 400 copies/mL avec des CD4 inférieurs à 200/mm³, une césarienne sera planifiée à 38 SA afin de limiter les risques de transmission de la mère à l'enfant.

Une perfusion de zidovudine pendant le travail ou une césarienne peut être indiquée si la charge virale maternelle est élevée.

Si la charge virale est indétectable à 36 SA, la césarienne n'est pas indiquée, et la perfusion de zidovudine non plus.

I.3.2.6.1.4. Prise en charge du nourrisson

Le nouveau-né devra être traité pendant 4 à 6 semaines dès sa naissance par la zidovudine (RETROVIR[®]). Si la maman n'a pas été traitée au cours de la grossesse (diagnostic tardif), si la durée de traitement a été insuffisante et/ou si la charge maternelle à

l'accouchement était très importante, le traitement du nouveau-né doit être renforcé : une trithérapie sera nécessaire.

Une surveillance virologique de l'enfant doit être instaurée. En effet, la recherche de l'ARN viral par RT-PCR dans son sang doit être faite dès sa naissance, puis à 1 mois, 3 mois et 6 mois.

Pour confirmer l'absence de transmission au nouveau-né, 2 prélèvements, dont un réalisé au moins un mois après l'arrêt du traitement prophylactique, doivent s'avérer négatifs. Tout résultat positif doit être confirmé sur un deuxième prélèvement.

A ses 18 mois pourront être recherchés les anticorps dirigés contre ce virus mais pas antérieurement, puisque le nourrisson possède les anticorps de sa mère, rendant les résultats ininterprétables.

Dans tous les cas, le nouveau-né ne devra pas être allaité du fait de la contre-indication de l'allaitement avec tous les antirétroviraux. (21)

I.3.2.6.2. Dépistage des anomalies chromosomiques fœtales – La trisomie 21

I.3.2.6.2.1. Généralités

La trisomie 21, également appelée syndrome de Down, est une anomalie chromosomique caractérisée par la présence d'un chromosome supplémentaire au niveau de la 21^{ème} paire de chromosomes.

L'âge maternel au moment de la procréation, est le principal facteur de risque de survenue de trisomie 21, puisque le risque augmente avec l'âge. A 20 ans, le risque estimé est 1 cas pour 1500 naissances, 1 cas pour 900 naissances à 30 ans, 1 cas pour 350 naissances à 35 ans, 1 cas pour 250 naissances à 38 ans, 1 cas pour 100 naissances à 40 ans.

Les autres facteurs de risque identifiés, sont les antécédents d'anomalie chromosomique lors d'une grossesse antérieure ou bien l'existence d'une anomalie chromosomique chez un des deux parents.

La mise en place du dépistage et du diagnostic prénatal a permis de réduire significativement les risques de survenue de trisomie 21. (38) (39) (40)

I.3.2.6.2.2. Symptômes de la maladie

Les symptômes qui caractérisent la trisomie 21 sont divers. Les personnes atteintes ont un faciès caractéristique, défini par un visage rond et plutôt plat, une petite bouche, de petites oreilles, des fentes palpébrales obliques, un cou court, une nuque plate, des mains carrées avec des doigts courts et larges... Certains de ces signes peuvent être discrets voire absents chez certaines personnes, d'où l'importance de ne pas établir de diagnostic seulement au vu des caractéristiques morphologiques. La réalisation d'un caryotype est indispensable. Le développement psychomoteur est globalement ralenti, en lien avec une hypotonie musculaire

et une hyperlaxité des articulations très fréquente. Il existe également une déficience intellectuelle d'intensité légère à modérée.

Des complications de la trisomie 21 peuvent survenir notamment des cardiopathies congénitales, une altération des fonctions auditives et visuelles. Le développement de pathologies auto-immunes et endocriniennes de type diabète et hypothyroïdie est possible, ainsi que des malformations digestives congénitales, des leucémies, des déficits sensoriels, et des formes d'épilepsie. (41)

I.3.2.6.2.3. Principes du dépistage prénatal de la trisomie 21

Le dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre est un dépistage combiné, puisqu'il associe la mesure de la clarté nucale à la 1^{ère} échographie réalisée entre 11 SA et 13 SA + 6 jours, l'âge de la femme enceinte et le dosage des marqueurs sériques nommés β -hCG libre et PAPP-A (Pregnancy Associated Placental Protein-A), glycoprotéine également synthétisée par le placenta.

Le fait de réaliser le dépistage combiné permet de détecter 85 à 90% des fœtus atteints de trisomie 21, avec toutefois 5% de faux positifs.

Suivant les résultats obtenus lors de la mesure de la clarté nucale et le dosage des marqueurs sériques, et en tenant compte de l'âge maternel, on estime le risque que l'enfant à naître soit atteint de trisomie.

Le dépistage combiné n'est pas indiqué lors de grossesses multiples. (42) (43)

I.3.2.6.2.4. Mesure de la clarté nucale

A l'échographie, la clarté nucale est une zone anéchogène visible au 1^{er} trimestre de la grossesse. Cette clarté nucale est due à un décollement entre le rachis et la peau de la nuque du fœtus, faisant suite à une accumulation de liquide formant un œdème, avant d'être évacué dès 14 SA grâce au système lymphatique en pleine maturation.

Les images échographiques ci-dessous montrent une clarté nucale normale à gauche, et anormale puisque plus épaisse à droite.

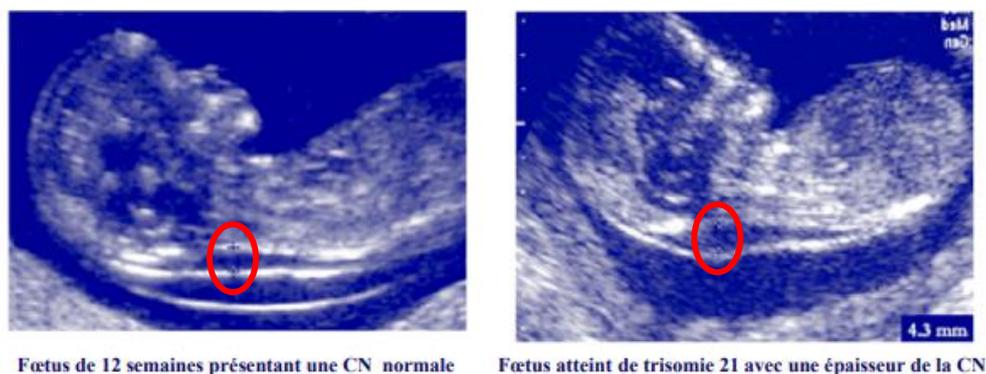


Figure 1 : Images échographiques montrant la clarté nucale

Source : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé

On estime que 75% des fœtus ayant cette anomalie chromosomique présentent effectivement une épaisseur de la clarté nucale.

L'inconvénient est que la mesure de la clarté nucale et le calcul de risque qui s'en suit, dépendent grandement de la position du fœtus dans le ventre de sa mère, de l'échographe, du professionnel de santé réalisant cet examen, de la technique de mesure et du logiciel utilisé.

Entre 11 SA et 13 SA + 6 jours, la longueur cranio-caudale du fœtus est comprise entre 45 mm (à 11 SA), et 84 mm (à 13 SA + 6 jours) en position assise. Et respectivement la mesure de la clarté nucale normale avoisine les 1,2 mm et 1,9 mm. Plus la clarté nucale retrouvée est élevée, plus les risques d'atteinte de trisomie sont forts.

Si la clarté nucale retrouvée est supérieure ou égale à 3,5 mm ou si une anomalie morphologique est flagrante à l'échographie, la réalisation d'un caryotype fœtal est indiquée (il n'est pas obligatoire).

I.3.2.6.2.5. Les marqueurs sériques du 1^{er} trimestre

Pour doser les marqueurs sériques, une prescription médicale est requise. Cette prescription, vierge, figure en annexe 2 où un grand nombre d'informations doivent être complétées.

Le dosage des marqueurs sériques doit se faire si possible juste après la mesure de la clarté nucale réalisée entre 11 SA et 13 SA + 6 jours.

Pour rappel, l'hormone β -hCG est détectable dès le 10^{ème} jour après la fécondation, augmente fortement jusqu'à 10 SA puis diminue et se stabilise aux alentours de 20 SA et jusqu'à la fin de la grossesse. Une concentration très élevée en β -hCG peut être en faveur d'une trisomie 21. Une valeur élevée peut également être retrouvée en cas de prééclampsie, d'hypertension artérielle, d'insuffisance rénale maternelle ou de dysfonctionnement placentaire.

Une valeur diminuée peut être révélatrice d'une trisomie 18, une triploïdie, ou une mort fœtale *in utero*.

Dans les cas de grossesses d'enfants trisomiques, les concentrations en PAPP-A retrouvées entre 11 SA et 13 SA + 6 jours sont plus faibles que lors d'une grossesse ne révélant pas d'anomalie chromosomique fœtale. Une valeur basse peut également être la conséquence d'une mort fœtale *in utero* ou d'une fausse couche spontanée. L'augmentation des concentrations de cette protéine est habituellement franche les deux premiers trimestres de la grossesse.

Il n'y a pas de valeurs « normales » de ces marqueurs car une concentration considérée comme normale dépend de plusieurs paramètres. (44)

I.3.2.6.2.6. Calcul du niveau de risque et conduite à tenir

Le niveau de risque de trisomie 21 est estimé grâce à un modèle mathématique qui consiste à comparer la distribution des valeurs des marqueurs retrouvés chez les femmes enceintes ayant donné naissance à un bébé porteur de trisomie 21 à celles de femmes enceintes ayant donné naissance à un bébé non porteur d'anomalie chromosomique.

Les données nécessaires pour mesurer ce risque sont donc l'âge maternel à la date de l'échographie, l'âge gestationnel, la longueur craniale-caudale, la clarté nucale, s'il y a des antécédents de trisomie ou non, et les marqueurs sériques maternels.

En cas de risque de trisomie inférieur à 1/1000, la grossesse appartient à un groupe à bas risque. Le dépistage de la trisomie 21 s'arrête au dépistage combiné, il n'est pas nécessaire de poursuivre les recherches. La grossesse peut se poursuivre normalement.

En cas de risque de trisomie compris entre 1/1000 et 1/50, la grossesse appartient à un groupe à risque intermédiaire. Un examen complémentaire peut être proposé : il s'agit de l'étude de l'ADN fœtal présent dans le sang maternel.

En cas de risque de trisomie supérieur ou égal à 1/50, la grossesse appartient à un groupe à haut risque. Une amniocentèse ou une choriocentèse est indiquée d'emblée, afin de réaliser le caryotype du fœtus à la recherche d'anomalie chromosomique, tout en laissant la possibilité pour les femmes qui le souhaitent de réaliser d'abord un test ADN.

Ces examens sont associés à un risque de perte fœtale, c'est pourquoi ils ne sont pas indiqués en première intention.

Dans tous les cas, seule l'analyse du caryotype fœtal permet de diagnostiquer une trisomie 21. (43) (38)

I.3.2.6.2.7. Etude de l'ADN fœtal dans le sang maternel : diagnostic prénatal non invasif

En mai 2017, la Haute Autorité de Santé actualise ses recommandations concernant le dépistage des anomalies chromosomiques fœtales. Pour cela, l'étude de l'ADN fœtal dans le sang maternel pour les femmes ayant obtenu un niveau de risque intermédiaire y a été intégrée.

Cette technique semble permettre de diviser par quatre le nombre de caryotypes fœtaux réalisés, et donc de diviser par quatre le nombre d'examens invasifs associés à un risque de perte fœtale.

L'ADN fœtal circulant dans le sang de la mère provient majoritairement des cellules trophoblastiques du placenta, mais la présence de cet ADN circulant résulte aussi de l'apoptose de cellules fœtales passées dans la circulation maternelle par voie transplacentaire.

Cet ADN peut être détecté dès 6 SA et sa concentration augmente avec l'âge gestationnel, pour finalement disparaître 48 heures après l'accouchement. La quantité d'ADN fœtal retrouvée dépend également de la technique de dosage utilisée et de l'indice de masse

corporelle maternel (IMC). En effet, plus l'IMC augmente et plus la proportion d'ADN foetal circulant est faible.

En sachant que l'ADN foetal ne représente qu'environ 10% de l'ADN circulant et que les fragments de chromosome 21 ne représentent qu'une infime quantité, cet examen est à faire de préférence à partir de 10 SA pour que la sensibilité du test soit optimale. On estime que l'analyse est très fiable au-delà d'un taux d'ADN foetal supérieur à 4% de l'ensemble de l'ADN circulant. (45)

En dehors de l'obtention d'un niveau de risque intermédiaire à la suite du dépistage combiné du premier trimestre, cette recherche d'ADN foetal peut être indiquée dans les cas suivants :

- antécédent de trisomie lors d'une précédente grossesse,
- chez la femme enceinte de 38 ans ou plus n'ayant pas bénéficié du dépistage par dosage des marqueurs sériques au premier trimestre,
- chez la femme enceinte non dépistée au premier trimestre,
- chez la femme enceinte dont le dosage des marqueurs sériques est ininterprétable,
- existence d'une translocation robertsonienne chez un des deux parents impliquant le chromosome 21.

La recherche de l'ADN foetal par séquençage haut débit est aussi appelée test ADN libre circulant de la trisomie 21 (ADN LC T21) ou dépistage prénatal non invasif (DPNI).

Grâce à l'ADN foetal circulant retrouvé, l'objectif est de rechercher une surreprésentation du nombre de copies du chromosome 21, sans pour autant différencier l'ADN foetal et l'ADN maternel. En revanche, en aucun cas ce test ne permet de détecter des anomalies de structure des chromosomes.

L'obtention des résultats nécessite une dizaine de jours.

Dans une cellule dont le génome est normal, l'ADN correspondant au chromosome 21 représente environ 1,35% de l'ADN total. Si cet ADN est retrouvé en quantité anormalement élevée, sur la base d'un calcul statistique par rapport à une population de référence, on en déduit que la probabilité que le fœtus soit atteint de trisomie 21 est forte.

C'est un test de dépistage donc en cas de forte probabilité, le résultat devra être confirmé par un prélèvement pour établir le caryotype foetal via une amniocentèse ou une choriocentèse, bien que le risque d'atteinte réelle soit quasi-certain.

Si la réalisation de ce test n'a pas montré l'existence de trisomie 21 chez le fœtus, un suivi normal de la grossesse sera poursuivi. Ce résultat est rassurant, cependant, la possibilité de trisomie 21 chez ce fœtus n'est pas totalement exclue. Un résultat négatif va permettre de diviser environ d'un facteur 100 le risque préalablement obtenu à la suite du dépistage combiné.

Si les résultats de ce test sont ininterprétables, la recherche d'ADN foetal circulant pourra être renouvelée plus tardivement au cours de la grossesse, ou bien entraîne directement la réalisation d'un caryotype foetal.

La sensibilité de l'étude de l'ADN fœtal circulant dans le dépistage de la trisomie 21 est estimée à 99,3% pour une grossesse unique et 93,7% pour une grossesse gémellaire. La sensibilité du test correspond à la probabilité que le résultat soit positif lorsque le fœtus est atteint d'une anomalie chromosomique.

La spécificité de l'étude de l'ADN fœtal circulant dans le dépistage de la trisomie 21 est estimée à 99,91% pour une grossesse unique et 99,77% pour une grossesse gémellaire. La spécificité du test correspond à la probabilité que le résultat soit négatif lorsque le fœtus n'est effectivement pas atteint d'anomalie chromosomique. (46)

I.3.2.6.2.8. Examens diagnostiques invasifs et conduite à tenir

L'amniocentèse et la choriocentèse constituent les deux examens diagnostiques invasifs. L'une ou l'autre peut être indiquée dans les deux cas suivants : en cas de forte probabilité de trisomie 21 après avoir recherché l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel, et en cas de risque supérieur ou égal à 1/50 obtenu après mesure de la clarté nucale et analyse des marqueurs sériques maternels. Ces examens ne seront pris en charge par l'assurance maternité que dans ces cas précis, après avoir transmis la demande d'entente préalable faite par le médecin.

Si l'âge maternel est supérieur à 38 ans, une amniocentèse peut être indiquée et proposée à la femme enceinte.

L'inconvénient majeur de ces examens invasifs est le risque de fausse couche. Ce risque est estimé à 1 cas pour 1000 grossesses en cas d'amniocentèse et 2 cas pour 1000 grossesses en cas de choriocentèse selon les dernières études scientifiques. Ce risque de perdre le fœtus peut être lié à un décollement placentaire et aux ruptures des membranes.

Très rarement, il peut s'en suivre une infection du liquide amniotique ou bien une blessure du fœtus via l'aiguille. (38)

L'amniocentèse est le plus souvent programmée à partir de 15 SA. L'objectif de cet examen est de prélever environ 15 mL de liquide amniotique dans l'utérus, au moyen d'une aiguille et une seringue, à travers la paroi abdominale. Ce prélèvement est réalisé par un médecin sous échographie.

Les cellules fœtales prélevées vont être mises en culture puis analysées au laboratoire lorsque leur nombre sera suffisant afin de réaliser un caryotype à la recherche d'anomalies chromosomiques pouvant révéler une trisomie 21.

La réalisation d'une amniocentèse nécessite l'accord de la femme enceinte après s'être entretenue au préalable avec son médecin. Elle seule a le choix de poursuivre ou non la recherche d'une trisomie. Ce n'est pas un examen obligatoire.

Au cours de cet entretien, le médecin évoque les risques de l'amniocentèse sur la poursuite de la grossesse, la gravité de la maladie suspectée, les moyens de détecter cette pathologie. En retour, la femme enceinte doit rappeler ses éventuels antécédents obstétricaux,

ses traitements en cours. Une fois cet entretien terminé, elle peut accepter cet examen diagnostique, dans ce cas, elle devra signer une fiche de consentement.

Une fois le prélèvement fait, si la maman est de rhésus négatif, une injection de gammaglobulines anti-D est réalisée pour éviter tout risque de complication quant à une possible allo-immunisation fœto-maternelle.

Quelques heures après ou les jours qui suivent le prélèvement, il n'est pas rare de ressentir des sensations de tiraillement ou de douleur au site de prélèvement. Mais quelques signes doivent alerter et nécessitent une consultation en urgence, comme de la fièvre, des contractions utérines, des douleurs abdominales ou des pertes de sang.

La choriocentèse consiste à prélever un fragment de villosités placentaires et peut être réalisée plus précocement que l'amniocentèse, à partir de 11 SA. Cet examen peut se faire par voie vaginale ou bien à travers la paroi abdominale.

Si une anomalie chromosomique a été mise en évidence, le couple sera informé et accompagné par les professionnels de santé participant au suivi de cette grossesse, ou bien les professionnels appartenant à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal afin de les aider à faire leur choix quant à la poursuite de la grossesse ou non. C'est un choix difficile à faire et les parents doivent prendre le temps de la réflexion.

Si les parents décident de poursuivre la grossesse, un suivi adapté sera mis en place. Le cas échéant, la femme enceinte pourra avoir recours à une interruption médicale de grossesse.

En revanche, si l'examen invasif n'a pas permis de détecter une anomalie chromosomique, la grossesse et le suivi se poursuivent normalement.

I.3.2.7. Les examens éventuellement proposés

I.3.2.7.1. L'examen cytbactériologique des urines

I.3.2.7.1.1. Généralités

Chez les femmes à risque d'infections urinaires, c'est-à-dire celles présentant une pathologie rénale, un diabète, des cystites récidivantes, un examen cytbactériologique des urines (ECBU) doit être réalisé chaque mois dès la première visite prénatale.

Chez les femmes sans risque particulier d'infections urinaires, est faite simplement une bandelette urinaire (BU) chaque mois, à la recherche de leucocytes et de nitrites dans les urines. En cas de BU positive (leucocytes + et nitrites +), un ECBU est indiqué.

Chez la femme enceinte, une colonisation bactérienne des urines est diagnostiquée quel que soit le germe lorsque la bactériurie est supérieure ou égale à 10^5 UFC (unités formant colonie) par mL d'urine. En l'absence de symptômes, le traitement antibiotique ne doit pas être probabiliste, il sera adapté à un antibiogramme systématique. Les traitements recommandés sont l'amoxicilline, le pivmécillinam, la fosfomycine, le triméthoprime, traitements développés

dans le paragraphe suivant. Un ECBU de contrôle est indiqué 8 à 10 jours après la fin du traitement et impose un suivi mensuel jusqu'à la fin de la grossesse par ECBU. (47) (48)

I.3.2.7.1.2. Cystite aigue de la femme enceinte

Une cystite aigue peut être définie par l'association de différents symptômes : la pollakiurie, les brûlures et douleurs à la miction, et les mictions impérieuses.

Le diagnostic est posé lorsque la leucocyturie est supérieure ou égale 10^4 /mL et lorsque la bactériurie est supérieure ou égale à 10^3 ou 10^4 /mL en fonction des souches bactériennes.

En cas de cystite aigue, un traitement doit être instauré et ce, même avant les résultats de l'antibiogramme : il s'agit donc d'un traitement probabiliste. En première intention, l'antibiotique de choix est la fosfomycine (MONURIL®), 3g en dose unique. En deuxième intention, l'antibiotique utilisé est le pivmécillinam (SELEXID®), à une posologie de 400mg matin et soir jusqu'aux résultats de l'antibiogramme.

Une fois les résultats de l'antibiogramme obtenus (environ 48h), un traitement relais est instauré et doit être adapté à la bactérie responsable de l'infection. L'amoxicilline est à privilégier en première intention, à raison de 1g trois fois par jour pendant 7 jours. Si l'amoxicilline ne peut pas être utilisée, le pivmécillinam peut être prescrit en 2^{ème} intention, à la dose de 400 mg matin et soir pendant 7 jours. En 3^{ème} intention, c'est la fosfomycine qui peut être utilisée en dose unique.

Un ECBU de contrôle est aussi indiqué 8 à 10 jours après la fin du traitement et un ECBU mensuel est à envisager jusqu'à la fin de la grossesse. (49)

I.3.2.7.2. L'hémogramme – La carence martiale

I.3.2.7.2.1. Généralités

Réaliser un hémogramme permet notamment de rechercher une potentielle anémie par carence martiale, fréquente au cours de la grossesse. La carence martiale est la première cause d'anémie de la femme enceinte.

Cet examen n'est obligatoire qu'au 6^{ème} mois de grossesse, mais il a sa place plus précocement au cours du premier trimestre chez les femmes enceintes à risque.

L'anémie par carence martiale est également appelée anémie par carence en fer ou anémie ferriprive.

I.3.2.7.2.2. Epidémiologie

Bien que la prévalence de survenue de carence martiale au cours de la grossesse soit importante, elle dépend de l'âge gestationnel, s'il y a eu ou non une supplémentation en fer, et est variable en fonction des populations. En effet, la prévalence de carence martiale chez une femme enceinte est plus importante dans les pays en voie de développement du fait de carences nutritionnelles, par rapport aux pays industrialisés.

I.3.2.7.2.3. Symptomatologie d'une anémie par carence martiale

Les symptômes de l'anémie retrouvés chez la femme enceinte peuvent être de gravité modérée, tels que des vertiges, une pâleur, une asthénie, des céphalées, une faiblesse, une fatigue intellectuelle, une frilosité, des difficultés à se concentrer, une dyspnée.

Une anémie par carence martiale lors de la grossesse augmente les risques de prématurité de l'enfant à naître, un faible poids à la naissance, voire une mortalité périnatale dans les cas extrêmes. La gravité des conséquences sur le fœtus ou l'enfant, semble être en lien avec la découverte précoce d'une anémie par carence martiale au cours de la grossesse, ou même avant la conception.

I.3.2.7.2.4. Diagnostic

Il est primordial d'établir un diagnostic précis et précoce de l'anémie ferriprive car instaurer un traitement médicamenteux à base de fer n'est pas dépourvu d'effets indésirables. La recherche de symptômes et les examens biologiques permettent d'établir le diagnostic. Seront donc étudiés à la suite d'un prélèvement sanguin les concentrations de l'hémoglobine, des érythrocytes, l'hématocrite, le dosage de la ferritine sérique.

La grossesse s'accompagne de grandes variations physiologiques et hémodynamiques. Le volume plasmatique augmente très fortement dès le début de la grossesse et plus vite que les paramètres biologiques cités précédemment. Cette augmentation de volume est donc responsable d'une hémodilution, les valeurs des paramètres à explorer pour détecter une anémie par carence martiale vont différer suivant l'âge gestationnel.

Tableau 1 : Diagnostic d'anémie par carence martiale selon l'OMS

Trimestre (T)	Anémie	Anémie légère	Anémie modérée	Anémie sévère
T1 et T3	Hb < 11 g/dL	9 < Hb < 10,5 g/dL	7 < Hb < 9 g/dL	Hb < 7 g/dL
T2	Hb < 10,5 g/dL	9 < Hb < 10,5 g/dL	7 < Hb < 9 g/dL	Hb < 7 g/dL

Le diagnostic d'anémie par carence martiale peut être posé lorsque la concentration en ferritine est effondrée et inférieure à 15 µg/L (valeurs normales : 15 à 150 µg/L).

Si la concentration de ferritine est à la limite basse, aux alentours de 40 µg/L, d'autres marqueurs de la carence martiale doivent être recherchés et révéleront une augmentation de la capacité totale de fixation, l'augmentation des récepteurs solubles de la transferrine, la diminution du coefficient de saturation de la transferrine.

En l'absence de traitement pendant plusieurs mois, d'autres paramètres de l'hémogramme pourront être modifiés et l'anémie pourra évoluer vers l'anémie microcytaire hypochrome et arégénérative. (50) (51)

I.3.2.7.2.5. Sources de fer

Le fer est un minéral qui existe sous deux formes dans l'alimentation :

- Le fer héminique, retrouvé dans les aliments exclusivement d'origine animale tels que la viande rouge, la volaille, les fruits de mer, les poissons gras... Sous cette forme-ci, on estime que les taux d'absorption du fer avoisinent les 25%.
- Le fer non héminique, retrouvé dans les aliments exclusivement d'origine végétale tels que les lentilles, les haricots blancs, le soja, les amandes, les noix, les noisettes, les épinards, les brocolis, le cacao... Sous cette forme-là, on estime que les taux d'absorption du fer par l'organisme avoisinent les 5%. (52)

I.3.2.7.2.6. Indications d'une supplémentation en fer

Une carence martiale peut être la conséquence d'une insuffisance d'apports en fer par l'alimentation, ou bien un stock en fer insuffisant pour couvrir les besoins accrus que nécessite une grossesse.

Une supplémentation en fer doit être proposée le plus précocement possible aux femmes enceintes à risque de carence martiale. L'idéal serait de l'instaurer même avant la conception grâce à une numération formule sanguine et dosage de la ferritine, afin de reconstituer les stocks de fer de l'organisme. Ceci relève de la prévention. La supplémentation doit être prescrite à la dose minimale efficace.

Les indications d'une supplémentation sont donc les suivantes :

- Antécédents de carence en fer,
- Antécédents de ménorragies importantes préexistantes depuis quelques temps (pouvant être dues à une contraception par dispositif intra-utérin au cuivre par exemple),
- Grossesses rapprochées dans le temps,
- Grossesses multiples,
- Carences nutritionnelles notamment dans les pays précaires, de régime alimentaire de type végétalien, ou de défaut d'absorption lié à une maladie inflammatoire chronique des intestins.

Une supplémentation à des doses plus élevées doit être instaurée en traitement curatif lorsque la carence martiale est avérée.

Une supplémentation systématique n'est pas indiquée chez les femmes ne présentant pas de facteurs de risque au vu des effets indésirables potentiels du fer. L'apparition de troubles gastro-intestinaux est fréquemment retrouvée, tels qu'une constipation, des diarrhées, des nausées et des douleurs abdominales. Ces effets indésirables sont dose-dépendants et peuvent être responsables d'une mauvaise observance au traitement. (53) (51)

I.3.3. Le 4^{ème} mois de grossesse (16 à 19 SA)

Le fœtus est maintenant formé. Le risque de malformations qui pouvait faire suite à l'ingestion de certains médicaments ou bien à cause de maladies virales, bactériennes, parasitaires, peut être écarté.

Le cerveau et la moelle épinière ont acquis leur structure définitive. Les yeux sont normalement constitués et la rétine se forme. La peau se couvre de vernix caseosa, substance blanchâtre protectrice du liquide amniotique. Les intestins sont formés ainsi que le méconium constituant les premières selles. Les connexions neuronales permettent des fonctions automatiques telles que les battements cardiaques, les mouvements des membres.

Le fœtus régule la quantité de liquide amniotique dans lequel il se développe, en avalant des petites quantités et en y urinant. Le liquide amniotique permet aux bronches et aux alvéoles pulmonaires de se développer.

I.3.3.1. Le 2^{ème} examen prénatal

Cet entretien avec le médecin ou la sage-femme doit avoir lieu obligatoirement, et est intégralement pris en charge par l'assurance maladie.

Il repose essentiellement sur un examen clinique, un interrogatoire, et la prescription d'un panel d'examens supplémentaires pour les semaines à venir.

L'interrogatoire doit pouvoir permettre de déceler des potentiels signes anormaux ressentis par la patiente tels que : des saignements, des pertes anormales, des douleurs abdominales ou pelviennes, de la fièvre, des troubles urinaires, dentaires, des problèmes digestifs notamment de type brûlures d'estomac.

L'examen clinique permet de contrôler la prise de poids normale au cours de la grossesse, qui doit être d'un kg par mois au début de la grossesse. Sont indispensables également la prise de la tension artérielle, la mesure de la hauteur utérine et la mesure du périmètre ombilical. Ces dernières permettent de détecter des possibles anomalies de croissance du fœtus. Le fœtus commence normalement à bouger à partir de 16 à 18 SA, la femme enceinte devra donner son ressenti. Le médecin écoute les bruits du cœur du fœtus.

Un toucher vaginal permettra à ce stade de déceler d'éventuelles anomalies du col utérin quant à sa longueur et son ouverture, qui pourraient faire craindre un risque d'avortement.

Les résultats des différents examens prescrits plus tôt seront analysés par la personne réalisant cet entretien, médecin ou sage-femme : l'échographie du premier trimestre, les sérologies de la rubéole, de la toxoplasmose, de la syphilis, du virus de l'immunodéficience humaine, de l'hépatite B, le groupe sanguin, la recherche d'agglutinines irrégulières, les bandelettes urinaires, le dépistage des anomalies chromosomiques.

Une étude de l'échographie réalisée au premier trimestre permettra de mettre à jour le calendrier de la grossesse, c'est-à-dire la date de début de la grossesse, et en fonction, d'ajuster la date de rendez-vous pour la deuxième échographie qui doit avoir lieu idéalement entre 20 à 25 SA.

Enfin, des examens pour les semaines à venir seront prescrits, et les conditions de réalisation de ces tests seront développés dans la prochaine partie. Il s'agit de la recherche d'une glycosurie, une protéinurie, des sérologies, une bandelette urinaire, un ECBU.

I.3.3.2. Examens obligatoirement prescrits

I.3.3.2.1. Glycosurie et protéinurie

La recherche d'une glycosurie et d'une protéinurie à l'aide d'une bandelette urinaire est à renouveler chaque mois afin de détecter au plus vite en cas de positivité, la survenue respectivement d'un diabète gestationnel et d'une prééclampsie, des complications qui ont déjà été développées.

I.3.3.2.2. Sérologie de la toxoplasmose

Les tests sérologiques de la toxoplasmose sont à faire tous les mois jusqu'à l'accouchement, en cas de séronégativité du test précédent. En cas de résultat négatif, les règles hygiéno-diététiques décrites précédemment sont à respecter scrupuleusement (alimentation, jardinage et contact avec les chats) afin d'éviter une séroconversion au cours de la grossesse aux conséquences potentiellement graves pour le fœtus et l'enfant à naître en l'absence de traitement.

I.3.3.2.3. Sérologie de la rubéole

La sérologie de la rubéole doit être faite mensuellement jusqu'à 18 SA, en cas de négativité du résultat précédent.

I.3.3.3. Examens à proposer systématiquement

I.3.3.3.1. Dépistage des anomalies chromosomiques fœtales du 2^{ème} trimestre

I.3.3.3.1.1. Généralités

Dans le cas où il n'aurait pas été prescrit ou pas pu être prescrit lors du premier trimestre, le médecin propose à la femme enceinte de procéder au dépistage des anomalies chromosomiques fœtales du 2^{ème} trimestre.

Pour ce faire, il existe deux solutions :

- doser les marqueurs du 2^{ème} trimestre, dosage qui s'intègre au dépistage dit séquentiel des anomalies chromosomiques fœtales, en s'appuyant également sur les résultats échographiques du 1^{er} trimestre,
- ou doser uniquement les marqueurs sériques maternels du 2^{ème} trimestre.

Le dépistage séquentiel intégré au 2^{ème} trimestre comprend l'analyse des données échographiques (clarté nucale et longueur cranio-caudale), si une échographie a été réalisée au préalable entre 11 et 13 SA + 6 jours, associée au dosage des marqueurs sériques du 2^{ème} trimestre : la β -hCG, l'AFP et l'œstradiol libre éventuellement. Le prélèvement de sérum doit s'effectuer entre 14 SA et 17 SA + 6 jours.

Le dosage seul des marqueurs sériques correspond également au dosage de la β -hCG, l'AFP et l'œstradiol libre.

Le but de ce dépistage séquentiel est de calculer le niveau de risque d'atteinte de trisomie 21.

Comme pour le dépistage combiné du 1^{er} trimestre, une prescription identique à celle retrouvée en annexe 2 est nécessaire, associée au compte rendu échographique, les renseignements concernant la patiente, le consentement signé par le médecin et la patiente.

I.3.3.3.1.2. Marqueurs sériques du 2^{ème} trimestre

Les marqueurs sériques du 2^{ème} trimestre utilisés sont la β -hCG, l'AFP et l'œstradiol libre.

L'AFP est l'alpha-fœtoprotéine est une protéine produite par les cellules du foie et le tractus gastro-intestinal fœtal. Sa concentration augmente fortement jusqu'à 12-14 SA dans le liquide amniotique et dans le sang fœtal puis diminue jusqu'à la naissance et disparaît quelques jours après la naissance. Cette protéine traverse le placenta et passe dans le sang maternel.

Le plus souvent, en cas de trisomie 21, une valeur basse de ce marqueur est observée, associée à une augmentation des concentrations de hCG. Rarement, une trisomie 21 peut être découverte avec une faible concentration d'AFP et une concentration en hCG quasi-normale. D'autres étiologies peuvent être évoquées devant une valeur d'AFP particulièrement basse : c'est le cas de la trisomie 18 par exemple.

A l'inverse, une valeur élevée d'AFP peut révéler la présence de pathologies fœtales telles qu'une anomalie de fermeture du tube neural, une anomalie de fermeture de la paroi abdominale, un kyste du cordon, une épidermolyse bulleuse, un syndrome néphrotique, voire une mort fœtale *in utero*. (54)

L'œstradiol libre ou autrement nommé œstradiol non conjugué, est une hormone stéroïde exclusivement produite par le fœtus. Elle provient du cholestérol du fœtus, qui est transformé en œstradiol à la suite de diverses réactions enzymatiques. Cette hormone traverse le placenta et passe dans la circulation sanguine maternelle.

Lors d'une grossesse normale, sa concentration augmente à partir de 8 SA, jusqu'à la naissance. En cas de trisomie 21, les valeurs sont diminuées. Des valeurs basses peuvent aussi révéler la présence d'une trisomie 18, une triploïdie, ou une mort fœtale *in utero*. Une valeur élevée d'œstradiol non conjugué ne semble pas être associée à une quelconque pathologie fœtale.

C'est un paramètre qui n'est pas toujours recherché, les dosages de la β -hCG et de l'AFP suffisent le plus souvent.

Ainsi, le plus souvent en cas de trisomie 21, la β -hCG est augmentée, l'AFP est diminuée, et l'œstradiol libre est diminué. (54)

I.3.3.3.2. Bandelette urinaire et ECBU

Mensuellement, une bandelette urinaire est effectuée à la recherche d'un taux anormalement élevé de leucocytes et de nitrites orientant vers un diagnostic d'infection urinaire. Un examen cytobactériologique des urines doit quant à lui être proposé en cas d'antécédents d'infections urinaires au cours de cette grossesse, de bandelette urinaire positive, ou en cas de diabète.

I.3.4. Le 5^{ème} mois de grossesse (20 à 24 SA)

I.3.4.1. Le 3^{ème} examen prénatal

L'examen de suivi général est similaire aux précédents : contrôle du poids, mesure de la tension artérielle, mesure de la hauteur utérine, écoute du rythme cardiaque fœtal et de ses mouvements.

L'interrogatoire de la femme enceinte repose sur les mêmes questions : douleurs ? contractions utérines ? signes urinaires ? saignements ? pertes ? mouvements du bébé ressentis ? fièvre ?

Le médecin prescrira d'autres analyses à faire au 6^{ème} mois, avant la prochaine consultation.

I.3.4.2. La 2^{ème} échographie

L'échographie du deuxième trimestre réalisée entre 22 et 24 SA, permet une analyse morphologique afin de s'assurer du bon développement du fœtus. Les anomalies dépistées sont nombreuses. Chaque organe est visualisé un par un.

Sont mesurés notamment, le diamètre de la tête du fœtus (diamètre bipariétal), le périmètre céphalique, le diamètre abdominal, le périmètre abdominal et la longueur du fémur afin d'apprécier sa croissance.

Le professionnel doit rechercher une éventuelle anomalie de fermeture du tube neural (spina bifida), et une anomalie des mandibules au niveau de la face (fente palatine). Il vérifie l'absence d'anomalies des vaisseaux sanguins du cordon ombilical et la quantité de liquide amniotique. Une quantité de liquide en excès est nommée hydramnios et en déficit, est nommée oligoamnios.

L'échographe va pouvoir identifier le sexe du fœtus si sa position le lui permet. Cependant, même si tout est favorable à l'identification du sexe du bébé, le risque d'erreur n'est jamais nul. Les parents restent les seuls à décider de connaître ou non le sexe de leur futur bébé.

Si une amniocentèse ou choriocentèse a déjà été faite dans le cadre du dépistage des anomalies chromosomiques fœtales, le risque d'erreur d'identification du sexe de fœtus est quant à lui nul puisqu'un caryotype complet aura été établi.

A 22 SA, le fœtus pèse environ 300 grammes et mesure 26 centimètres de la tête aux pieds. (55)

I.3.4.3. Examens obligatoires

Une bandelette urinaire à la recherche d'une protéinurie et une glycosurie est faite systématiquement, et ce, mensuellement jusqu'à la fin de la grossesse.

La recherche d'anticorps dirigés contre le toxoplasme est faite chaque mois jusqu'à l'accouchement, en cas de séronégativité le mois précédent.

I.3.4.4. Examens à proposer

Un examen cytobactériologique des urines est indiqué en cas d'antécédents d'infections urinaires, en cas de diabète, ou si la bandelette urinaire révèle un résultat positif.

I.3.5. Le 6^{ème} mois de grossesse (25 à 28 SA)

I.3.5.1. Le 4^{ème} examen prénatal

L'examen clinique reste le même que le mois précédent. La mesure de la hauteur utérine permet d'estimer la taille du bébé et n'est fiable qu'entre 24 SA et 36-37 SA car au-delà, le fœtus descend dans le bas ventre et la mesure devient faussée.

Est calculée la distance en centimètres entre le haut de l'utérus et la partie supérieure de l'os pubien, distance qui est équivalente au nombre de semaines avec une marge d'erreur de plus ou moins deux centimètres. Par exemple, à 30 SA, la mesure du ventre doit être comprise entre 28 et 32 centimètres pour être normale et ainsi être le reflet de la croissance fœtale.

Le médecin reste à l'écoute de la femme enceinte qui à ce stade de la grossesse peut souffrir de douleurs lombaires, de jambes lourdes et de fatigue. (55)

I.3.5.2. Les examens biologiques complémentaires

En plus de la recherche habituelle de glucose et de protéines dans les urines, de la sérologie contre la toxoplasmose, de la réalisation de bandelette urinaire et d'ECBU, deux nouveaux examens sont nécessaires. Il s'agit de l'hémogramme et de la recherche des agglutinines irrégulières.

I.3.5.2.1. L'hémogramme

Un hémogramme n'est obligatoirement prescrit qu'au cours du 6^{ème} mois de grossesse. L'objectif est de déceler une éventuelle anémie qu'il faudra traiter grâce à une supplémentation en fer. En effet, en raison de l'augmentation du volume du plasma sanguin au cours de la grossesse, il n'est pas anormal que le taux d'hémoglobine chute en provoquant une anémie.

I.3.5.2.2. La recherche des agglutinines irrégulières

La recherche d'agglutinines irrégulières est systématique au 6^{ème} mois de la grossesse pour toutes les femmes dont le rhésus est négatif, même si ce n'est qu'une vérification et pour les femmes dont le rhésus est positif mais ayant déjà été transfusées dans le passé.

En cas de rhésus négatif, une injection d'immunoglobulines anti-D doit être réalisée vers 32 SA pour éviter la formation d'anticorps dirigés contre les globules rouges du fœtus. Si après l'accouchement, l'examen confirme que le bébé est de rhésus positif, une nouvelle dose est injectée à la maman.

I.3.6. Le 7^{ème} mois de grossesse (29 à 32 SA)

I.3.6.1. Le 5^{ème} examen prénatal

Le médecin pose les questions habituelles, et mesure la tension artérielle, le poids, la hauteur utérine. Un monitoring fœtal est fait chaque mois pour s'assurer de la vitalité du fœtus.

En fonction de l'IMC de la femme enceinte, établi à la première consultation, le gain de poids normal au cours d'une grossesse non multiple sera différent :

- IMC < 18,5 (poids insuffisant) : la prise de poids idéale est comprise entre 12 et 18 kg,
- IMC entre 18,5 et 25 (poids normal) : la prise de poids idéale est comprise entre 11 et 16 kg,
- IMC entre 25 et 30 (surcharge pondérale) : la prise de poids idéale est comprise entre 7 et 11 kg,
- IMC > 30 (obésité) : la prise de poids idéale tout au long de la grossesse est de 7 kg.

Au cours d'une grossesse gémellaire, la prise de poids idéale est de 16 à 20 kg, 23 à 27 kg en cas de triplés, et 31 à 36 kg en cas de quadruplés.

Le poids moyen pris pendant la grossesse dépend des éléments suivants :

- L'utérus pèse environ 1 kg,
- Le bébé pèse le plus souvent entre 3 et 4 kg,
- Le placenta pèse 0,7 kg,
- Le liquide amniotique pèse 1 kg,
- La graisse maternelle représente 2,5 kg,
- Le sang et les fluides corporels représentent 1,5 kg,
- La rétention d'eau représente 2,5 kg,
- Les seins pèsent en moyenne 0,5 kg.

Il n'est ni conseillé à la femme enceinte de trop manger, ni d'imposer de restrictions alimentaires en cas d'IMC important avant la grossesse. Pratiquer une activité physique régulière adaptée au cours de la grossesse et manger convenablement tant qualitativement que quantitativement, permettra d'obtenir une prise de poids correcte.

Le toucher vaginal permettra de vérifier que le col utérin n'a pas bougé depuis la dernière consultation. (55)

I.3.6.2. Les examens biologiques complémentaires

La recherche des anticorps contre la toxoplasmose, d'une glycosurie, d'une protéinurie, et la réalisation d'une bandelette urinaire voire d'un ECBU, doivent être prescrites mensuellement.

I.3.7. Le 8^{ème} mois de grossesse (33 à 36 SA)

I.3.7.1. La 3^{ème} échographie

La 3^{ème} et dernière échographie de la grossesse doit être réalisée entre 30 et 35 SA, le plus souvent entre 32 et 34 SA, et idéalement avant la consultation prénatale du 8^{ème} mois, afin que le médecin puisse analyser les résultats de l'échographie.

Lors de cette échographie, des paramètres supplémentaires sont étudiés, en comparaison à l'échographie du 5^{ème} mois :

- la croissance du fœtus : les mesures biométriques sont identiques à celles du 5^{ème} mois. La croissance du fœtus est comparée à des courbes de référence en fonction de l'âge gestationnel, et cela va permettre d'estimer le poids que fera l'enfant à la naissance, avec une marge d'erreur de l'ordre de 10%,
- la morphologie du fœtus : le médecin vérifie l'évolution des organes en termes de taille et de fonctionnalité, tels que le cerveau, le cœur (taille, fonctionnement des valves et des clapets), les reins (à la recherche d'une dilatation rénale par exemple),
- la vitalité du fœtus, notamment ses mouvements, la déglutition,
- la présentation du fœtus, détaillée dans le paragraphe suivant,
- la position du placenta : il est dans la grande majorité des cas placé dans le fond utérin. Parfois, il est positionné près du col utérin, ce qui peut poser des problèmes pour l'accouchement : il sera nommé placenta prævia. Si le placenta recouvre totalement le col, il est nommé placenta prævia recouvrant. Une autre échographie est faite à 37 SA, voire le jour où le travail commence, afin de s'assurer que le placenta est suffisamment loin du col utérin pour envisager un accouchement par voie basse car il existe un risque de saignement du placenta lors de la dilatation du col. L'accouchement par césarienne sera la seule solution si le col est recouvert.
- la quantité de liquide amniotique :
 - en cas d'hydramnios : le volume abdominal est augmenté, ce qui peut engendrer des contractions utérines, et le plus souvent des présentations anormales du fœtus (présentation en siège ou présentation transverse),
 - en cas d'oligoamnios : la mesure de la hauteur utérine sera faible par rapport à la normale, et l'échographie confirmera ce diagnostic.

- la circulation du sang dans le cordon et dans le cerveau du fœtus : elle est analysée grâce à une échographie doppler mais n'est pas systématique. Lorsque le placenta fonctionne bien, le sang circule librement. Lorsque le sang circule mal, le problème provient le plus souvent du placenta, et le cœur du fœtus sera mis à rude épreuve pour réussir à pomper le sang.
 - un examen doppler normal montre une circulation sanguine continue dans le placenta. La pression est élevée en début de cycle cardiaque, et diminue en fin de cycle sans disparaître complètement,
 - un examen doppler anormal montre une pression normale élevée en début de cycle, avec un débit inexistant ou très faible en fin de cycle : le fœtus n'a pas assez d'oxygène pour terminer son développement. (55) (56) (57)

I.3.7.2. Le 6^{ème} examen prénatal

L'examen clinique général et obstétrical repose encore sur le suivi du poids, de la tension artérielle, mesure de la hauteur utérine. Une hypertension artérielle peut entraîner des maux de tête, des gonflements ou des œdèmes au niveau des mains, du visage ou des pieds, des bourdonnements d'oreille, ou des troubles du champ visuel.

Ce sont des signes qui seront recherchés en plus de la prise mensuelle de la tension artérielle. La prise de poids et la hauteur utérine sont des indicateurs de la croissance fœtale. En effet, la prise de poids au dernier trimestre de la grossesse est plus élevée qu'aux deux premiers trimestres.

Le médecin prend connaissance de la présence ou non de contractions utérines, et si elles existent, de leur fréquence. Leur nombre ne doit pas dépasser 10 par jour pour être normal. Si leur fréquence est importante, un toucher vaginal est conseillé pour déceler une modification du col utérin, et éventuellement une échographie pour mesurer la longueur du col, pouvant annoncer un accouchement prématuré.

A ce stade de la grossesse, la prescription de vitamine D en solution buvable en prise unique est indiquée chez les patientes à risque de carence. Les mères les plus à risque sont celles d'origine africaine, mais le risque de carence dépend également de la période de l'année où l'accouchement va se dérouler, et de l'ensoleillement de la région dans laquelle on vit. Une femme enceinte dont l'accouchement est prévu en hiver et dans une région à faible ensoleillement, a plus de risques de carence qu'une femme enceinte qui accoucherait dans le sud de la France en plein été. Le but de la supplémentation en vitamine D est d'éviter l'apparition d'une carence en calcium chez l'enfant à naître.

Une supplémentation en fer est le plus souvent instaurée pour cette fin de grossesse car la tendance à l'anémie est importante, et l'administration de fer permettra la production d'érythrocytes. (58)

I.3.7.3. La consultation de pré-anesthésie

La consultation avec un médecin anesthésiste est obligatoire au cours du 8^{ème} mois de grossesse, le plus souvent un mois avant le terme. Elle est faite dans l'éventualité du recours

à une anesthésie pendant l'accouchement, ce qui est le cas lors d'une péridurale, ou lors d'un accouchement par césarienne par exemple.

L'anesthésiste prend connaissance du dossier médical établi au cours de la grossesse, notamment les bilans hématologiques. Il questionne la femme enceinte de ses possibles allergies, de ses traitements en cours, de ses antécédents, de son état de santé.

L'examen clinique complémentaire est basé sur la prise du poids, de la tension artérielle, et sur une auscultation.

Si cette consultation n'a pas pu avoir lieu avant l'accouchement en raison d'un accouchement prématuré par exemple, un bilan anesthésique est dans tous les cas réalisé quelques heures avant l'intervention (tension, NFS, état général de la femme enceinte).

L'anesthésiste prescrit à nouveau un bilan sanguin voire des examens complémentaires s'il les juge nécessaires. (59) (60)

I.3.7.4. Evaluation de la présentation fœtale

I.3.7.4.1. Généralités

La présentation fœtale correspond à la partie du corps du fœtus positionnée près du col de l'utérus. Pour que l'accouchement se déroule sans encombre, l'idéal est que sa tête soit positionnée en bas, plutôt que ses fesses, ses pieds, ou une épaule.

Au cours du 8^{ème} mois, le fœtus se déplace pour adopter la position de l'accouchement. La position et la présentation fœtale attendues sont respectivement, la face vers l'arrière avec le visage et le corps tournés d'un côté et la nuque fléchie, et la tête en bas.

Les présentations fœtales anormales sont les présentations faciales, frontales, de l'épaule, et en siège, schématisées sur les représentations ci-dessous. (61)

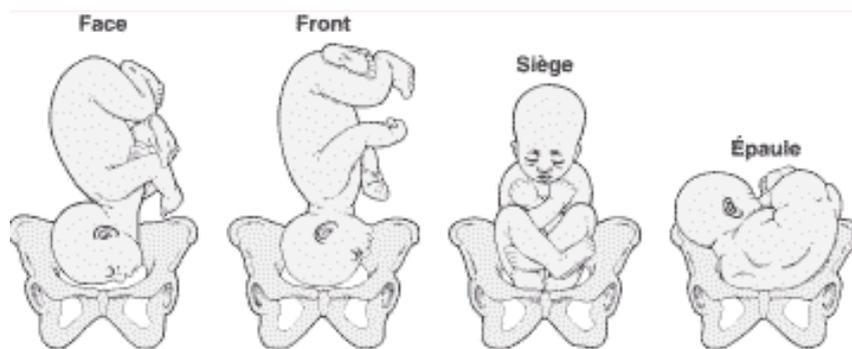


Figure 2 : Présentations fœtales anormales

Source : Manuels MSD

I.3.7.4.2. La présentation fœtale idéale

La présentation fœtale la plus favorable à l'accouchement est la présentation occipito-iliaque gauche antérieure comme représentée ici et est la plus fréquemment rencontrée. Cette position fœtale est rencontrée dans environ 57% des cas.

La tête du fœtus est vers le col utérin, bien fléchi, avec la petite fontanelle en regard de l'éminence iliaque gauche. La flexion de la tête réduit le diamètre à environ 9,5 centimètres, pour un diamètre moyen du bassin de 12 centimètres. Le passage du bébé est donc aisé. (62)

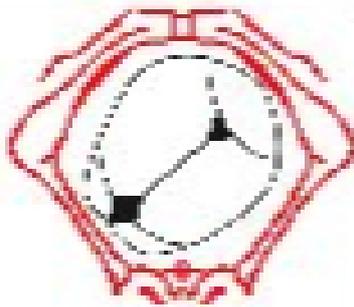


Figure 3 : La présentation fœtale idéale : occipito-iliaque gauche antérieure

Source : Collège national des gynécologues et obstétriciens français

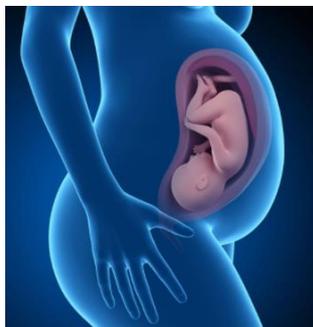


Figure 4 : La présentation fœtale idéale : vue d'ensemble

Source : Doctissimo

I.3.7.4.3. Les présentations fœtales anormales

I.3.7.4.3.1. La présentation occipito-iliaque droite postérieure

La présentation occipito-iliaque postérieure correspond à un fœtus positionné la tête la première mais tourné vers l'avant vers l'abdomen de la maman, la petite fontanelle est postérieure, en regard du sinus sacro-iliaque. Ce cas de figure est le plus fréquent des présentations anormales car cette position est retrouvée dans 33% des cas.

Dans la majorité des cas, l'accouchement par voie basse se déroule normalement. En comparaison avec la position et présentation idéales, l'engagement est ici plus tardif car la tête n'est pas fléchie et a un plus gros diamètre, la descente est plus complexe, le travail est plus douloureux.

L'utilisation de ventouse ou de forceps est parfois indiquée pour faciliter l'expulsion du bébé. Un accouchement par césarienne peut être nécessaire.

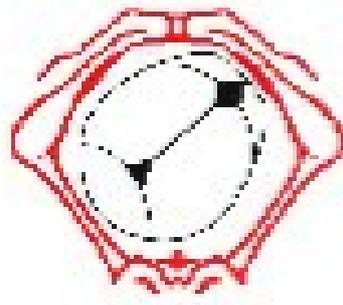


Figure 5 : La présentation occipito-iliaque droite postérieure

Source : Collège national des gynécologues et obstétriciens français

I.3.7.4.3.2. La présentation faciale

Cette présentation fœtale est assez rare. Le cou se fléchit vers l'arrière, la tête est en hyperextension. L'ouverture du col de l'utérus est longue et la descente pelvienne est compliquée. La souffrance du fœtus et la fatigue de la maman imposent souvent le recours à une césarienne.

I.3.7.4.3.3. La présentation frontale

La tête du fœtus est en semi-extension. Si le fœtus est dans cette position pendant le travail, des manœuvres douces de rotation peuvent suffire à obtenir une position propice à l'accouchement, évitant ainsi l'absence d'engagement des épaules, appelée aussi dystocie des épaules. Une césarienne est indiquée en cas de souffrance fœtale.

I.3.7.4.3.4. Les présentations transversales et obliques

Le bébé se présente en position horizontale ou oblique, ni la tête, ni les pieds, ne sont dirigés vers le col de l'utérus.

Des manœuvres externes réalisées au 8^{ème} mois vont permettre de retourner le bébé, d'où l'importance de la dernière échographie. En cas d'échec, le mode d'accouchement sera une césarienne.

I.3.7.4.3.5. La présentation par le siège

Le bébé a les fesses au niveau du col utérin, et la tête dans le fond utérin. Le siège peut être dit décomplété : les membres inférieurs sont relevés devant le tronc. Le siège peut être

dit complet : le fœtus est assis en tailleur. Le fœtus se retrouve le plus souvent en siège complet en cas de prématurité, d'oligoamnios, d'hydramnios, de grossesse gémellaire, d'utérus déformé. Le pronostic fœtal n'est pas toujours bon.

Lorsque la présentation par le siège est décelée au 8^{ème} mois de grossesse, le médecin pratiquera une version par manœuvres externes.

I.3.7.4.4. Version par manœuvres externes

La version par manœuvres externes consiste à retourner le fœtus qui se présente par le siège, transversalement ou obliquement. L'objectif étant de lui ramener la tête au niveau du col utérin, ce qui facilitera l'accouchement.

Au moment de la naissance, on estime à 5% le nombre de fœtus en présentation par le siège, nécessitant la présence de médecins.

La version par manœuvres externes se déroule idéalement au 8^{ème} mois entre 36 et 37 SA. (58)

I.3.7.4.4.1. Déroulement

Au préalable, l'obstétricien prend connaissance de la position et de la présentation fœtale, de l'abondance du liquide amniotique, et de la localisation du placenta. Un toucher vaginal peut permettre d'apprécier le degré de descente du fœtus. Un traitement médicamenteux permettant au muscle utérin de se relâcher est souvent nécessaire.

Les manipulations sont faites sous contrôle échographique, avec monitoring du rythme cardiaque fœtal afin de s'assurer du bien-être du fœtus. En cas de groupe sanguin rhésus négatif chez la mère, et de rhésus positif chez le père, une injection de gammaglobulines anti-D est indiquée afin d'éviter toute incompatibilité.

La maman doit s'allonger sur le dos, les jambes fléchies, avec une vessie vide. La manipulation est désagréable mais le plus souvent non douloureuse. Le médecin commence par appuyer sur l'abdomen au niveau inférieur, afin de remonter le bébé. Ensuite, il accompagne progressivement la tête du fœtus afin de réaliser un mouvement de rotation en avant, tout en continuant d'élever ses fesses, pour ainsi placer sa tête au niveau du col utérin et faciliter l'accouchement.

Le retour à domicile se fait le jour même, un rendez-vous de contrôle sera fixé quelques jours plus tard pour contrôler la présentation fœtale et faire un monitoring du rythme cardiaque fœtal.

I.3.7.4.2. Les inconvénients de la version

Rarement, certains incidents peuvent survenir tels qu'une rupture de la poche des eaux, des saignements vaginaux, des contractions utérines, des anomalies du rythme cardiaque fœtal nécessitant un accouchement par césarienne en urgence.

Dans certains cas, la version par manœuvres externes est contre-indiquée : en cas de cicatrice utérine, d'anomalie d'insertion placentaire, une malformation utérine (notamment due à des fibromes), d'anomalie du rythme cardiaque fœtal, ou de malformation congénitale.

Le taux d'échec est estimé à 40 ou 50%. Une seconde tentative pourra être proposée plus tardivement.

Une version qui a échoué donnera souvent lieu à un accouchement par césarienne programmée.

I.3.7.5. Les examens biologiques complémentaires

I.3.7.5.1. La recherche de streptocoque du groupe B

Le streptocoque du groupe B pouvant être pathologique chez la femme enceinte est le *Streptococcus agalactiae*. La recherche de cette bactérie est à proposer systématiquement à la femme enceinte entre 35 et 38 SA.

I.3.7.5.1.1. Généralités

Streptococcus agalactiae est une bactérie immobile, sous forme de cocci en chainettes, Gram positif. Le réservoir de cette bactérie est essentiellement digestif et c'est à partir de celui-ci qu'une contamination génitale peut se produire.

Au cours de la grossesse, le portage vaginal de la bactérie est présent dans 5 à 40% des cas. Il est le plus souvent asymptomatique chez la femme enceinte mais peut entraîner des complications en post-partum, notamment des endométrites. Chez le nouveau-né, cette bactérie peut engendrer de graves infections néonatales. (63)

I.3.7.5.1.2. La transmission materno-fœtale

La transmission de la mère au fœtus est possible lors de l'accouchement via les sécrétions vaginales colonisées par la bactérie, ou bien après ingestion ou inhalation de liquide amniotique contaminé après rupture des membranes.

50% des enfants nés de mères porteuses de ce streptocoque seront colonisés. Ce taux de transmission est fonction de l'inoculum bactérien.

Sans antibioprophylaxie chez une mère colonisée par ce streptocoque, 1 à 2% des nouveau-nés développeront une infection. Il existe deux types d'infections en fonction du moment de survenue chez le nouveau-né : les infections précoces et les infections tardives.

Les infections précoces sont celles qui surviennent dès la naissance et durant la première semaine de vie, mais dans 80% des cas dans les 24 premières heures. Ces infections sont responsables de sepsis sévère, de détresse respiratoire et moins fréquemment de méningites.

Les infections tardives surviennent entre la deuxième semaine de vie et le plus souvent avant le deuxième mois. Elles sont responsables de méningites, de sepsis, et d'ostéoarthrite.

I.3.7.5.1.3. Dépistage de la femme enceinte

Il est recommandé de faire un prélèvement vaginal et vulvaire entre 35 et 38 SA à la recherche d'une colonisation à streptocoque du groupe B. Il doit se faire plus tôt en cas de symptômes de vulvovaginite, de rupture prématurée des membranes ou de menace d'accouchement prématuré.

I.3.7.5.1.4. Diagnostic bactériologique

Le prélèvement ainsi réalisé est mis en culture pendant 24 à 48 heures dans une boîte de pétri sur gélose au sang.

Une PCR permet également la recherche de portage de cette bactérie, mais n'est pas utilisée en première intention. Elle a un intérêt chez des femmes enceintes sans suivi prénatal et lors d'accouchement prématuré afin de mettre en place des mesures prophylactiques en cas de portage positif et d'éviter la transmission materno-foétale. (64) (22)

I.3.7.5.1.5. Traitement de la femme enceinte

En cas de portage asymptomatique du streptocoque, une antibioprofylaxie est mise en place en intraveineuse le plus précocement possible au moment du travail, dès la rupture de la poche des eaux. Les traitements de référence sont l'amoxicilline ou la pénicilline G.

Un traitement par pénicilline G consiste à injecter une première dose de 5 millions d'UI, puis 2,5 millions d'UI toutes les 4 heures jusqu'à la naissance. Un traitement par amoxicilline consiste à injecter 2 grammes en dose de charge, puis 1 gramme toutes les 4 heures jusqu'à la naissance.

L'efficacité de cette antibioprofylaxie n'est optimale qu'au bout de la deuxième injection, c'est pourquoi elle doit être mise en place le plus tôt possible.

En cas d'allergie à la pénicilline, l'emploi des macrolides, notamment l'érythromycine à la dose de 500 mg toutes les 6 heures, ou des céphalosporines est possible après avoir obtenu les résultats de l'antibiogramme. L'objectif de ce traitement est de diminuer le risque d'infection néonatale.

Dans quelques cas précis, l'antibioprofylaxie est instaurée d'emblée pendant l'accouchement : chez les femmes enceintes ayant eu des antécédents de portage du

streptocoque B au cours d'une précédente grossesse, en cas d'accouchement prématuré, de rupture des membranes datant de plus de 12 heures, une fièvre supérieure à 38 °C au moment du travail, ou ayant présenté une bactériurie à streptocoque pendant la grossesse. Pour ces femmes enceintes concernées, il n'est donc pas utile de dépister la présence de ce streptocoque au cours de la grossesse puisque l'antibioprophylaxie sera inévitable.

Un traitement à distance de l'accouchement en cas de portage positif n'est pas indiqué car ne diminue pas le taux de portage à l'accouchement. (64) (22)

I.3.7.5.1.6. Traitement du nouveau-né

Avant de traiter le nouveau-né, il est indispensable de faire des prélèvements : prélèvement sanguin, du liquide céphalorachidien, du méconium, ou dans les orifices tels que le nez et les oreilles, afin de mettre le prélèvement en culture et ainsi trouver quelle(s) bactérie(s) est(sont) en cause.

Une infection néonatale à *Streptococcus agalactiae* constitue une urgence vitale. Les signes de septicémie peuvent être discrets chez le nouveau-né mais le plus souvent, sont observés des signes de détresse respiratoire, une température corporelle instable, une tachycardie.

Une antibiothérapie doit être instaurée dès que les prélèvements ont été réalisés sur le nouveau-né, avant même les résultats bactériologiques.

Le plus souvent, il s'agit d'une administration en intraveineuse d'amoxicilline, associée ou non à la gentamicine pendant 48 heures. L'administration d'amoxicilline doit être maintenue seule une fois les résultats bactériologiques obtenus confirmant une infection à *Streptococcus agalactiae*, pendant trois semaines au maximum sous surveillance accrue, en fonction de l'atteinte et des symptômes du nouveau-né. (65) (22)

I.3.7.5.2. Dépistage d'infection urinaire

Une bandelette urinaire est le premier examen à réaliser, et peut révéler une infection urinaire asymptomatique.

Comme tous les mois, un examen cytot bactériologique des urines peut être prescrit en cas d'antécédent d'infections urinaires au cours de cette grossesse, de bandelette urinaire positive, en cas d'antécédent de diabète.

I.3.7.6. Examens obligatoirement prescrits

I.3.7.6.1. Groupe sanguin et recherche d'agglutinines irrégulières

Une deuxième détermination du groupe sanguin est nécessaire si cela n'a pas été fait ou pas pu être fait auparavant, c'est-à-dire avant la fin du 3^{ème} mois de grossesse. Si la femme

enceinte possède une carte de groupe sanguin, il n'est pas nécessaire de le rechercher à nouveau, il faut simplement vérifier son identité.

Pour rappel, les différentes interprétations des différents groupes sanguins sont les suivantes :

- Groupe sanguin A : présence d'anticorps anti-B,
- Groupe sanguin B : présence d'anticorps anti-A,
- Groupe sanguin AB : absence d'anticorps anti-A et anti-B,
- Groupe sanguin O : présence d'anticorps anti-A et anti-B,
- Groupe sanguin rhésus + (Rh+) : présence de l'antigène rhésus (D) ou Rh,
- Groupe sanguin rhésus – (Rh-) : absence de l'antigène rhésus (D) ou Rh.

Ces anticorps sont dirigés contre les antigènes présents sur la membrane des érythrocytes.

La détermination du groupe sanguin et la recherche des agglutinines irrégulières ne sont remboursées par la sécurité sociale que lorsqu'elles sont prescrites chez la femme enceinte pour la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né, déjà développée précédemment ou chez les patients dans un contexte transfusionnel.

Contrairement au groupe sanguin qui est immuable tout au long de la vie, les agglutinines irrégulières peuvent évoluer au cours d'une même grossesse, c'est pourquoi elles sont recherchées idéalement avant la conception, avant la fin du premier trimestre, au 6^{ème} mois, et au 8^{ème} mois. (66) (67)

I.3.7.6.2. Autres examens

Il faut rechercher également la présence de sucres ou de protéines dans les urines pouvant être révélatrice respectivement d'un diabète gestationnel ou de prééclampsie, ainsi qu'une éventuelle séroconversion des anticorps dirigés contre le toxoplasme qu'il faudrait traiter au plus vite.

I.3.8. Le 9^{ème} mois de grossesse (37 à 41 SA)

I.3.8.1. Le 7^{ème} examen prénatal

Si la grossesse est encore considérée comme étant à faible risque de complications, cette consultation prénatale sera la dernière avant l'accouchement, s'il n'a pas déjà eu lieu. L'examen clinique général et obstétrical reste identique aux mois précédents : dernière prise du poids, mesure de la tension artérielle, de la hauteur utérine, étude des bruits du cœur fœtal et des mouvements du fœtus. Le médecin prend connaissance de la présence ou non de contractions utérines et de leur fréquence si elles existent, et des signes fonctionnels urinaires.

L'étude de la présentation fœtale à ce stade de la grossesse permet d'établir le mode d'accouchement définitif, sous réserve qu'il n'y ait pas de complications le jour J. En cas de doute, un contrôle échographique est réalisé pour confirmer la présentation fœtale. (71)

I.3.8.2. Les examens biologiques complémentaires

La dernière prescription d'examens biologiques et leur réalisation sont à faire avant le dernier examen prénatal du 9^{ème} mois et concernent la recherche d'une éventuelle séroconversion des anticorps dirigés contre le toxoplasme, de protéines et de sucres dans les urines, et un ECBU en cas d'antécédents d'infections urinaires ou de diabète.

II. Médicaments et conseils à l'officine en nutrition et micronutrition

II.1. Médicaments et grossesse

II.1.1. Généralités

Avoir recours à des médicaments au cours de la grossesse n'est pas toujours sans conséquence. En effet, les risques encourus sont de nature diverse, de sévérité différente, dépendent de la période gestationnelle de l'exposition et du médicament concerné. La grossesse est un état physiologique au cours duquel se succèdent deux phases de développement : le développement embryonnaire et le développement fœtal, et le risque médicamenteux ne sera pas le même en fonction de la période d'exposition.

Généralement, durant les treize premiers jours qui suivent la fécondation, les conséquences de l'exposition à un médicament sont faibles puisqu'il n'y a que peu d'échanges entre l'embryon et la mère. Cependant, il faut tenir compte de la pharmacocinétique de certains d'entre eux, puisque leur demi-vie d'élimination est parfois longue. Ainsi, un médicament consommé avant la fécondation peut parfois entraîner une exposition de l'embryon.

Pour illustrer ce propos, il est important d'évoquer que l'utilisation du thalidomide dans les années 1950 chez certaines femmes enceintes dans le traitement des nausées de la grossesse notamment, a été à l'origine d'un scandale sanitaire dans les années 1960. En effet, il est prouvé que cette molécule a été responsable de malformations congénitales graves, notamment des bras et des jambes au cours de plusieurs milliers de grossesses. Le thalidomide fut donc retiré du marché en 1962.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France en 2008 et peut désormais être utilisé dans le traitement du myélome multiple de patients âgés de plus de 65 ans, en association à la prednisone et au melphalan sous très haute surveillance, lorsque la chimiothérapie à haute dose est contre-indiquée.

Toute femme désireuse d'avoir un enfant et traitée pour une maladie ou pathologie chronique doit préparer sa grossesse, en anticipant et en prévenant son médecin de tous les médicaments utilisés au quotidien, idéalement lors de la consultation pré conceptionnelle, recommandée mais non obligatoire. Durant cette consultation, les traitements en cours seront étudiés, modulés, diminués, remplacés ou arrêtés, afin d'éviter tout risque affectant le développement de l'embryon, du fœtus, puis de l'enfant, ou l'état de santé de la femme enceinte.

En raison des potentiels risques pouvant être engendrés par les traitements médicamenteux et la méconnaissance possible de leur utilisation, l'automédication est à bannir chez la femme enceinte. L'aval d'un professionnel de santé est requis avant de les utiliser. Il en est de même pour tous les produits de phytothérapie ou d'aromathérapie, certains pouvant présenter un réel danger pour la femme enceinte.

Si une grossesse est découverte alors que des médicaments sont utilisés quotidiennement, la femme enceinte ne doit pas pour autant arrêter ses traitements de façon brutale. Il convient d'informer au plus vite l'équipe médicale de la prise chronique de ces médicaments. Le médecin évaluera la nécessité de poursuivre ou non de tels traitements et privilégiera les traitements les plus sûrs s'ils doivent être continués. (68)

II.1.2. Les risques médicamenteux

II.1.2.1. L'effet tératogène

II.1.2.1.1. Généralités

Une substance tératogène est une substance susceptible de provoquer des malformations chez des enfants ayant été exposés *in utero* au cours du premier trimestre de la grossesse. Ce premier trimestre correspond à la période embryonnaire, plus précisément comprise entre le 13^{ème} et le 56^{ème} jour après la fécondation, dite également période d'organogenèse, où les risques d'atteinte morphologique sont élevés. A cette période, tous les organes se forment et se développent selon une chronologie bien précise.

Dans la population générale, environ 2% des enfants naissent avec une malformation congénitale majeure, proportion constituant un point de repère pour la suite du développement de cette partie consacrée aux médicaments tératogènes et fœtotoxiques.

II.1.2.1.2. Les principaux médicaments tératogènes et les risques associés

Les principaux médicaments associés à d'importants risques tératogènes lors de la prise dans les deux premiers mois de la grossesse sont les rétinoïdes, les antiépileptiques, les thymorégulateurs, les antivitamines K, les immunosuppresseurs, le méthotrexate, les antithyroïdiens de synthèse, les antiviraux et antirétroviraux.

II.1.2.1.2.1. Les rétinoïdes

Les rétinoïdes sont des dérivés de la vitamine A. Ceux utilisés par voie orale sont particulièrement toxiques et imposent une contraception stricte et efficace durant tout le traitement et le mois qui suit l'arrêt du traitement pour l'isotrétinoïne (CURACNE®, CONTRACNE®, PROCUTA®, ROACCUTANE®), indiquée dans l'acné sévère, et les deux ans qui suivent l'arrêt du traitement pour l'acitrétine (SORIATANE®), indiquée dans le psoriasis.

Les malformations engendrées par ces traitements sont des malformations du système nerveux central, de l'oreille externe, du cœur et du squelette.

Toute hypervitaminose A peut s'avérer tératogène, et concerne donc également la vitamine A contenue dans certains aliments dont la teneur est élevée (cf conseils en micronutrition). (69)

II.1.2.1.2.2. L'acide valproïque et ses dérivés

L'acide valproïque est l'antiépileptique le plus pourvoyeur de malformations congénitales, et contenu dans les spécialités suivantes : DEPAKINE®, MICROPAKINE®, DEPAKINE CHRONO®. C'est une substance indiquée dans le traitement des épilepsies partielles et généralisées.

Un traitement par acide valproïque au cours de la grossesse entraîne des malformations majeures de plusieurs organes dans 11% des cas en moyenne, contre 2% dans la population générale qui n'a pas été exposée à ce toxique comme évoqué précédemment. L'effet malformatif est dose-dépendant, et le risque est présent même si la posologie est faible.

Les malformations les plus fréquemment observées sont des cardiopathies, des malformations rénales, des anomalies de fermeture du tube neural, des malformations des membres, et des dysmorphies faciales.

Pour toutes ces raisons, chez une femme désireuse d'avoir un enfant et traitée par l'acide valproïque, le traitement doit être adapté afin d'éviter une grossesse qui exposerait l'embryon à des risques accrus de malformations congénitales. Dans le traitement de l'épilepsie, une grossesse sous acide valproïque ne doit pas être envisagée, sauf en cas de nécessité absolue, c'est-à-dire en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements disponibles.

De manière générale, un traitement par acide valproïque ne doit pas être instauré chez les adolescentes, les femmes désireuses d'avoir un enfant, et les femmes enceintes. Chez les jeunes filles, les adolescentes, et les femmes en âge de procréer, si un traitement par acide valproïque ne peut être instauré que s'il n'y a pas d'alternative thérapeutique et si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont respectées :

- la patiente doit être informée des risques de malformations congénitales liés à ce traitement, des troubles neurodéveloppementaux, et des options thérapeutiques,
- un test de grossesse doit être réalisé avant le début du traitement et au cours du traitement,
- une contraception efficace doit être instauré chez les femmes en âge de procréer pendant toute la durée du traitement par acide valproïque,
- un formulaire d'accord de soins doit être signé par la patiente et le médecin spécialiste chaque année,
- le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué chaque année,
- la patiente a compris l'importance de consulter son médecin en cas de désir de grossesse, ou si une grossesse est découverte,
- une brochure d'information est donnée à la patiente expliquant les risques et précautions à prendre avec ce traitement.

En cas de découverte d'une grossesse sous acide valproïque, il est important de rappeler à la patiente qu'elle ne doit pas arrêter son traitement d'elle-même, et qu'il est nécessaire de se rapprocher de son médecin spécialiste.

La prescription initiale de ce médicament est réservée seulement aux neurologues, pédiatres, et psychiatres. Le renouvellement de ce traitement n'est pas restreint.

L'accord de soins signé par la patiente et le médecin, indique les risques encourus par la patiente en cas de découverte d'une grossesse, et les conduites à tenir. Leur délivrance à l'officine requière la vérification de l'accord de soins de la patiente. En annexe 3 figure le modèle de l'accord de soins. (70)

En plus de ce formulaire d'accord de soins, il existe d'autres mesures de réduction des risques liés à ce traitement : guide d'informations disponible pour les médecins prescripteurs, une brochure d'informations pour la patiente (ou son représentant légal si personne mineure), et la carte patiente donnée par le pharmacien à la délivrance de l'ordonnance. (71)

Depuis juillet 2018, un nouveau pictogramme est présent sur les boîtes de médicaments contenant de l'acide valproïque permettant une information renforcée des professionnels de santé et des femmes quant à l'utilisation d'un tel traitement afin de limiter les risques d'exposition lors de la grossesse.

Les dérivés de l'acide valproïque sont le valproate de sodium, connu sous le nom de DEPAKOTE®, et le valpromide, connus sous le nom de DEPAMIDE®. Ces dérivés sont indiqués dans les épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. (72)

Les nouveaux pictogrammes figurent en annexe 4.

Tout comme l'acide valproïque, ils entraînent également un risque accru de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux, d'où leur contre-indication lors de la grossesse, et chez les femmes en âge de procréer, sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique et si les conditions du programme de prévention des grossesses énumérées précédemment sont remplies.

Le guide de présentation à destination des médecins, la brochure d'informations à destination de la patiente, la carte patiente et le formulaire d'accord de soins sont également de rigueur.

Les alternatives thérapeutiques dans le traitement des troubles bipolaires chez la femme enceinte sont les neuroleptiques atypiques, tels que l'olanzapine (ZYPREXA®), la quétiapine (XEROQUEL®), l'aripiprazole (ABILIFY®), et la rispéridone (RISPERDAL®). Ce sont les neuroleptiques ayant été les plus étudiés au cours de la grossesse. (73)

II.1.2.1.2.3. Autres antiépileptiques et/ou thymorégulateurs

D'autres molécules présentent un risque malformatif important, cependant moindre par rapport à l'acide valproïque. Il s'agit de la carbamazépine (TEGRETOL®), le topiramate (EPITOMAX®), le phénobarbital (GARDENAL®), la phénytoïne (DI-HYDAN®), et la fosphénytoïne. (74)

Les études prospectives sur des femmes enceintes ayant été exposées à la carbamazépine au cours de leur grossesse, sont encore peu nombreuses et ne permettent pas de conclure précisément sur la réalité du risque malformatif. Cependant, il semblerait que cette molécule induirait une augmentation du risque d'anomalie de fermeture du tube neural, des malformations du crâne et de la face, et des anomalies de divers systèmes corporels. (75)

La carbamazépine est un puissant inducteur enzymatique, pouvant être responsable de nombreuses interactions médicamenteuses, et notamment avec la prise de contraceptifs oraux dont elle diminue l'efficacité.

La carbamazépine ne doit pas être utilisée au cours de la grossesse sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique.

Les molécules à utiliser en première intention dans le traitement de l'épilepsie de la femme enceinte sont la lamotrigine (LAMICTAL®) et le lévétiracétam (KEPPRA®), les données actuelles étant rassurantes quant au risque de malformations congénitales, et concernant le neurodéveloppement.

Une monothérapie est à privilégier autant que possible, et à la dose minimale efficace.

II.1.2.1.2.4. Le lithium

Les thymorégulateurs sont des médicaments régulateurs de l'humeur. Le plus utilisé est le lithium (TERALITHE®), indiqué dans le traitement des troubles bipolaires, un traitement de fond destiné à prévenir les risques de rechute.

En raison du risque tératogène du lithium, il faudra s'assurer à l'instauration du traitement de l'absence de grossesse, mettre en place une contraception efficace et des tests de grossesse devront être réalisés régulièrement.

Les malformations congénitales observées avec ce traitement sont principalement des malformations cardiaques. Le risque global serait environ 3 fois supérieur chez les enfants exposés *in utero* au lithium, par rapport au risque observé dans la population globale.

Chez une femme désireuse d'avoir un enfant et traitée par des sels de lithium, une consultation pré-conceptionnelle doit absolument avoir lieu, afin d'envisager un arrêt du traitement pendant au moins 3 mois. Il est préférable d'arrêter jusqu'à la 9^{ème} semaine d'aménorrhée, période correspondant à la fin de l'organogenèse cardiaque.

Si le prescripteur décide de poursuivre le traitement à base de lithium, une surveillance accrue est requise. Des échocardiographies fœtales doivent être réalisées notamment au cours des deux premiers mois de la grossesse, la lithiémie maternelle doit être dosée tout au long de la grossesse puisque c'est un médicament à marge thérapeutique étroite, la dose minimale efficace doit être recherchée. Des signes de déshydratation doivent être recherchés, et la quantité de liquide amniotique doit être contrôlée (des cas d'hydramnios ont été rapportés). (76)

II.1.2.1.2.5. Les antivitamines K

La warfarine (COUMADINE®), la fluindione (PREVISCAN®), et l'acénocoumarol (SINTROM®, MINI-SINTROM®) sont désormais contre-indiqués au cours de la grossesse, hormis dans un cas précis, c'est-à-dire chez les femmes enceintes portant une valve mécanique cardiaque et présentant un risque élevé de thromboembolie, et dont les bénéfices d'un traitement par une de ces molécules seraient supérieurs aux risques encourus par un tel traitement.

En cas de découverte d'une grossesse sous traitement par antivitamine K, la patiente doit être informée des risques qu'encourt l'embryon ou le fœtus. Aussi, un diagnostic prénatal spécialisé, fonction du moment d'exposition par un tel médicament est à instaurer, correspondant à une surveillance échographique voire une surveillance par IRM.

Lors de l'embryogenèse, ces antivitamines K seraient responsables d'un syndrome malformatif chez 4 à 7% des enfants exposés in utero de 6 à 9 SA. Cette embryopathie est caractérisée par un retard de croissance intra-utérin avec faible poids à la naissance, une hypoplasie nasale, une chondrodysplasie ponctuée, qui est marquée par la présence de calcifications près des articulations perturbant la croissance du squelette. Ceci aboutit le plus souvent à un avortement spontané, ce qui peut témoigner de la sévérité de la pathologie vasculaire sous-jacente. (77)

II.1.2.1.2.6. Les immunosuppresseurs

Le mycophénolate mofétil (CELLCEPT®, MYFORTIC®) est contre-indiqué lors de la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique afin de prévenir le rejet d'un greffon.

C'est une molécule tératogène majeure, traitement causant des avortements spontanés dans 45 à 49% des cas, contre 12 à 33% des cas avec d'autres immunosuppresseurs. Quant aux malformations congénitales, elles sont observées dans 23 à 27% des naissances vivantes avec le mycophénolate, contre 4 à 5% des naissances vivantes avec les autres immunosuppresseurs. Pour rappel, le risque de malformation congénitale est de l'ordre de 2% dans la population générale.

Les malformations les plus fréquentes sont des anomalies de l'oreille, des anomalies rénales des malformations faciales, des doigts, de la trachée et de l'œsophage, du système nerveux (spina bifida), de l'œil, et une cardiopathie congénitale.

Ainsi, tout doit être mis en œuvre afin d'éviter l'apparition d'une grossesse sous mycophénolate mofétil. Les femmes en âge de procréer doivent être sous contraception efficace avant de débiter le traitement, pendant, et jusqu'à 6 semaines après l'arrêt du traitement. Deux modes de contraception complémentaires sont recommandés. Un traitement par mycophénolate mofétil ne peut pas être instauré en l'absence de tests de grossesse négatifs. Les tests réalisés peuvent être des tests sanguins ou des tests urinaires dont la sensibilité est d'au moins 25UI/L. Il est nécessaire d'attendre 8 à 10 jours entre le premier et le deuxième test.

Une femme traitée par ce médicament doit recevoir des informations et des conseils afin de l'aider à planifier sa grossesse si elle désire être enceinte, grâce à la consultation pré-conceptionnelle indispensable dans ce cas, afin de trouver des alternatives thérapeutiques compatibles avec la grossesse.

Aussi, en cas de survenue d'une grossesse au cours du traitement, il est primordial d'informer la patiente de la nécessité de consulter un médecin immédiatement, mais de lui rappeler qu'elle ne doit pas stopper son traitement par mycophénolate mofétil avant d'avoir consulté au préalable son médecin. Un formulaire d'accord de soins constituant l'annexe 5 doit être rempli et signé par la patiente avant de débiter le traitement. (78)

II.1.2.1.2.7. Le méthotrexate

Le méthotrexate est un puissant agent tératogène chez l'Homme. Le méthotrexate est un antinéoplasique et appartient à la classe pharmacothérapeutique des antimétaboliques et est un analogue structural de l'acide folique. Il est utilisé dans le domaine de l'oncologie, et dans le traitement de certaines maladies auto immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte, l'arthrite juvénile idiopathique, des formes sévères de psoriasis et la maladie de Crohn. En oncologie, cette molécule est utilisée à des doses plus élevées.

Des avortements spontanés surviennent dans 42,5% des cas chez les femmes enceintes traitées par des faibles doses de méthotrexate (inférieures à 30 mg par semaine), contre 22,5% chez les femmes enceintes traitées par d'autres molécules mais pour la même pathologie.

Des malformations congénitales majeures sont fréquentes et observées pour 6,6% des naissances vivantes pour une exposition à faibles doses de méthotrexate, contre 4% chez les femmes enceintes traitées par d'autres molécules pour la même pathologie. Les malformations retrouvées sont essentiellement cardiovasculaires, crâniofaciales, du système nerveux central et des extrémités. Un retard de croissance intra-utérin est souvent observé.

Cette molécule est contre-indiquée au cours de la grossesse dans toutes les indications ne relevant pas du domaine de l'oncologie.

Avant de débiter un traitement par méthotrexate, une contraception efficace est requise, et doit être poursuivie durant tout le traitement et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Également, un test de grossesse s'étant avéré négatif doit être obtenu. Aussi, la femme en âge de procréer doit connaître les risques qui existent pour l'embryon ou le fœtus dus à un tel traitement, et planifier sa future grossesse. (79)

II.1.2.1.2.8. Les antithyroïdiens de synthèse

La famille des antithyroïdiens de synthèse est constituée de quatre molécules. Il s'agit du carbimazole (NEOMERCAZOLE®), du thiamazole (THYROZOL®), du benzylthiouracile

(BASDENE®), et du propylthiouracile (PROPYLEX®). Ils sont indiqués dans les hyperthyroïdies. Ces molécules sont associées à un risque d'embryopathie.

Le carbimazole traverse la barrière fœtoplacentaire et est donc susceptible de provoquer des malformations congénitales lors qu'il est administré durant la grossesse, risque d'autant plus élevé lorsque la dose est forte et lors du premier trimestre.

Le plus souvent, peuvent être observés des malformations crânio-faciales, une aplasie cutanée, un omphalocèle (absence de fermeture de la paroi abdominale antérieure), une anomalie du canal omphalo-mésentérique (structure embryologique assurant la communication entre l'intestin primitif et la vésicule vitelline jusqu'à la 7^{ème} semaine), une anomalie de la communication interventriculaire, un goitre maternel ou fœtal.

Ainsi, l'utilisation de carbimazole au cours de la grossesse doit se faire au cas par cas et après évaluation stricte du rapport bénéfice risque pour la patiente, à la dose minimale efficace. Si le traitement est instauré ou poursuivi lors de la grossesse, des surveillances maternelle, fœtale et néonatale sont indispensables. Les concentrations sanguines de TSH, T3, et T4 de la femme enceinte doivent être rigoureusement contrôlées. (80)

Le risque malformatif est moindre avec les thiouraciles. Un traitement à base de propylthiouracile est à privilégier, notamment au premier trimestre de la grossesse. En raison du risque d'hépatotoxicité maternelle induite par le propylthiouracile, le fait de le remplacer par le carbimazole à partir du deuxième trimestre peut être intéressant. (69)

II.1.2.1.2.9. Les antiviraux et antirétroviraux

La ribavirine, molécule commercialisée sous le nom de REBETOL® ou encore COPEGUS®, est utilisée dans le traitement de l'hépatite C chronique et est formellement contre-indiquée pendant la grossesse. En effet, elle est embryotoxique car responsable de nombreuses malformations : du crâne, du palais, de la mâchoire, des yeux, du squelette et du tractus digestif. L'incidence et la sévérité de ces malformations dépendent de la dose de ribavirine utilisée, mais celle-ci présente une toxicité même si la dose est très faible. (81)

Ainsi, un test de grossesse négatif est requis avant l'instauration du traitement, et une contraception efficace doit être mise en place pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 4 mois après l'arrêt. Un test de grossesse devra être réalisé tous les mois. A noter que si une femme est enceinte et que c'est son partenaire qui est traité par la ribavirine, l'utilisation de préservatif est obligatoire afin de réduire les risques d'exposition de la femme enceinte à cette molécule, qualifiée de tératogène et génotoxique.

L'efavirenz, molécule commercialisée sous le nom de SUSTIVA®, ou bien associée à d'autres molécules antirétrovirales dans la spécialité ATRIPLA®, est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH et est donc indiquée dans le traitement du virus de l'immunodéficience humaine. Une grossesse ne doit pas être débutée si la patiente est traitée par efavirenz. L'instauration de ce traitement nécessite un test de grossesse négatif, et deux méthodes de contraception doivent être associées pendant toute la durée du traitement et ce, jusqu'à 12 semaines après l'arrêt de l'efavirenz en raison de sa longue demi-vie d'élimination.

Des cas d'anomalies de fermeture du tube neural ont été observés lorsque ce toxique a été utilisé au cours de la grossesse. (82)

II.1.2.1.2.10. Tableau récapitulatif

Tableau 2 : Médicaments ou classes médicamenteuses et risques encourus lors de la phase d'embryogénèse

Molécules ou familles	Médicaments tératogènes avérés à proscrire au moins les deux premiers mois de grossesse et si possible au-delà, sauf indication exceptionnelle Risques encourus	Médicaments tératogènes avérés utilisables en cours de grossesse en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre Risques encourus
Acide valproïque et dérivés	Cardiopathie, malformation rénale, malformation des membres, dysmorphie faciale, anomalie de fermeture du tube neural	
Autres antiépileptiques		Anomalie de fermeture du tube neural, malformations du crâne et de la face
Rétinoïdes	Malformations du système nerveux central, de l'oreille externe,	
Mycophénolate	Cardiopathie, anomalies rénales, de l'oreille, malformations faciales, des doigts, de la trachée, de l'œsophage, du système nerveux, de l'œil	
Méthotrexate	Malformations cardiovasculaires, crâniofaciales, du système nerveux central, des extrémités, retard de croissance intra-utérin	
Lithium		Malformations cardiaques
Antithyroïdiens de synthèse		Malformations crâniofaciales, aplasie cutanée, omphalocèle, anomalie du canal omphalo-mésentérique et de la communication interventriculaire
Antivitamines K		Retard de croissance intra-utérin, hypoplasie nasale, chondrodysplasie

II.1.2.2. L'effet fœtotoxique

II.1.2.2.1. Généralités

La période fœtale couvre la période du 3^{ème} mois de grossesse jusqu'à l'accouchement. Les organes étant déjà constitués, les risques malformatifs sont nuls à cette période gestationnelle. Durant cette période, les organes poursuivent leur croissance et leur maturation.

Certains médicaments sont responsables d'effets fœtaux irréversibles de sévérité variable. Ils peuvent avoir des conséquences néfastes sur la maturation des organes du fœtus ou sur leur croissance, sur leur fonctionnement, ou bien entraîner des pathologies qui seront détectées plus tardivement.

II.1.2.2.2. Les principaux médicaments fœtotoxiques et les risques associés

II.1.2.2.2.1. Les antivitamines K

Les antivitamines K, fréquemment responsables d'embryopathie, sont également des médicaments fœtotoxiques. Si l'exposition à l'un d'entre eux perdure au-delà de la 10^{ème} semaine d'aménorrhée, il y a un risque de fœtopathie cérébrale dans 1 à 2% des cas. Cette atteinte est caractérisée par des anomalies du système nerveux central et des yeux, telles qu'une microcéphalie, une hydrocéphalie, des atrophies cérébelleuses, corticales et optiques. Il existe donc un risque accru d'avortement spontané.

En raison de la tératogénicité vue précédemment, et de la fœtotoxicité de cette classe médicamenteuse, une contraception efficace doit être instaurée chez les femmes en âge de procréer. Une femme traitée par antivitamine K et désireuse d'avoir un enfant doit ainsi planifier sa grossesse, échanger avec le corps médical lors de la consultation pré conceptionnelle, afin de lui trouver un traitement alternatif plus sécuritaire à poursuivre tout au long de la grossesse. (77)

II.1.2.2.2.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) regroupent de nombreuses familles de molécules. L'ibuprofène, le kétoprofène, le diclofénac et l'aspirine, sont les molécules les plus utilisées. Ils possèdent 4 propriétés : anti-inflammatoire, antalgique, antiagrégant plaquettaire (aspirine à faible dose) et antipyrétique.

Ils sont formellement contre-indiqués dès le début du 6^{ème} mois de grossesse, correspondant à 24 SA, quelle que soit leur voie d'administration, et même en dose unique. Ainsi, les spécialités sous forme de pommade ou gel ne doivent pas être utilisés au dernier trimestre de la grossesse en raison du risque de passage en systémique. Il convient d'être particulièrement vigilant quant à la délivrance au comptoir de ces médicaments souvent utilisés, non listés, disponibles sans ordonnance, et de sensibiliser les femmes enceintes quant à l'utilisation en automédication de tels médicaments pouvant être néfastes pour leur enfant à naître.

L'utilisation d'anti-inflammatoires sous forme de collyre est à éviter. Certains d'entre eux sont également contre-indiqués dès le début du 6^{ème} mois de la grossesse, comme l'INDOCOLLYRE® ou l'OCUFEN®, alors que l'utilisation de DEXAFREE® ne semble pas être contre-indiquée, mais à éviter.

En prévision d'une grossesse, tout traitement chronique par AINS impose une consultation pré-conceptionnelle afin de réévaluer et de moduler la prise en charge de la maladie chronique avant la conception. Des antalgiques ou des corticoïdes pourront parfois se substituer aux AINS.

Concernant le traitement d'une femme enceinte avant 24 SA, les AINS peuvent être utilisés de façon ponctuelle si l'état de santé de la patiente le nécessite. Une prise prolongée est à éviter.

Au-delà de 24 SA et jusqu'à l'accouchement, la prise d'AINS, dont l'aspirine à des doses supérieures à 500 mg par jour est formellement contre-indiquée. Ces traitements pourront être remplacés par des médicaments antalgiques ou des corticoïdes quel que soit le terme.

Tous les AINS sont susceptibles d'engendrer une toxicité fœtale et néonatale, notamment d'ordre rénal et cardiovasculaire. L'atteinte est parfois irréversible voire fatale. Plus le terme avance, plus les risques sont importants, et plus la prise d'AINS dure dans le temps, plus la toxicité fœtale est forte.

Ces médicaments peuvent causer une insuffisance cardiaque fœtale, une atteinte de l'arbre vasculaire pulmonaire entraînant une hypertension artérielle pulmonaire, voire une mort fœtale *in utero*, conséquences d'une constriction partielle ou totale du canal artériel.

La fonction rénale du fœtus peut être altérée, avec oligurie ou anurie, se manifestant par un oligoamnios ou un anamnios, et par des lésions des tissus rénaux.

En cas de découverte d'une grossesse en cours de traitement, l'équipe médicale doit être rassurante puisque le risque malformatif lié à la prise d'AINS durant le 1^{er} trimestre de la grossesse ne semble pas être supérieur au risque malformatif établi dans la population générale. En revanche, le traitement devra être modifié par la suite si l'état de santé de la femme enceinte le nécessite.

En cas d'exposition fœtale aux AINS au-delà de 24 SA, une surveillance étroite du fœtus est requise, idéalement pendant toute la durée d'élimination du médicament en question (6 demi-vies d'élimination). Cette surveillance doit inclure des échocardiographies fœtales, la vérification de la quantité de liquide amniotique disponible pour le fœtus. Il existe une exception à cela, c'est le cas de l'aspirine pris à des doses inférieures à 100 mg par jour, indiqué en cas d'antécédents de prééclampsie.

Les coxibs, également anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs spécifiques de la cyclooxygénase 2, sont contre-indiqués dès le début de la grossesse. Les coxibs les plus couramment prescrits sont le célécoxib CELEBREX®, et l'étoricoxib ARCOXIA®. (83) (84)

II.1.2.2.2.3. Les antihypertenseurs

L'utilisation de certaines classes médicamenteuses d'antihypertenseurs au cours de la grossesse est problématique.

Tous les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, aussi appelés IEC, et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, aussi appelés sartans, sont contre-indiqués dès le 2^{ème} trimestre de la grossesse. Aucun effet malformatif n'est démontré à ce jour si ces molécules sont utilisées au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse.

En raison de leur action sur le système rénine-angiotensine, une atteinte rénale du fœtus est généralement retrouvée, parfois irréversible, et peut être fatale. Cette toxicité rénale peut être caractérisée par un oligoamnios ou un anamnios, avec parfois une hypoplasie des os de la voûte crânienne, une déformation de la face et des extrémités, une hypoplasie pulmonaire. Une insuffisance rénale persiste parfois durant l'enfance.

Si l'hypertension artérielle de la femme est connue avant même le début de la grossesse, une consultation pré-conceptionnelle est indispensable afin de discuter de la stratégie thérapeutique.

Etant contre-indiqués dès le 2^{ème} trimestre, un traitement par IEC ou sartan ne doit pas être instauré en prévision d'une grossesse.

Si la femme enceinte a débuté sa grossesse sous IEC ou sartans, il est indispensable d'envisager un autre traitement en relais, si l'antihypertenseur ne peut être supprimé pour la suite de la grossesse. Une surveillance prénatale et une surveillance néonatale seront requises en cas d'exposition à ces médicaments au-delà du 1^{er} trimestre, de la fonction rénale et des os du crâne du fœtus. (85)

II.1.2.2.2.4. Les β -bloquants

Les β -bloquants constituent une classe médicamenteuse dont les indications sont variables en fonction des molécules. Ils peuvent être utilisés dans le traitement de la migraine, de l'hypertension artérielle, des tremblements essentiels, de certains troubles du rythme...

Bien que ces médicaments ne soient ni tératogènes ni fœtotoxiques, leur utilisation au cours de la grossesse est à éviter du fait du passage de la barrière placentaire, sauf s'ils sont indispensables pour la femme enceinte. Une baisse du débit sanguin placentaire, une bradycardie fœtale, et un accouchement prématuré sont parfois les conséquences de leur utilisation. Ainsi, il n'est pas rare d'observer un retard de croissance intra-utérin, d'autant plus si le traitement par voie orale a été débuté précocement au cours de la grossesse, et principalement avec l'aténolol.

Dans le domaine de la cardiologie, si un traitement par β -bloquant est nécessaire chez une femme enceinte, celui à privilégier est le labétalol (TRANDATE®) car de nombreuses études ont été menées chez la femme enceinte. Si le traitement β -bloquant doit être poursuivi jusqu'à l'accouchement, l'équipe médicale de l'hôpital devra en être informée afin de surveiller les paramètres vitaux fœtaux tels que la fréquence cardiaque par exemple, régulièrement et ce jusqu'à sa naissance. (86) (87)

II.1.2.2.2.5. Les antibiotiques

Les antibiotiques de la famille des tétracyclines sont représentés principalement par la doxycycline (DOXY®), la lymécycline (TETRALYSAL®), et la minocycline et la métacycline qui sont moins utilisés. Ces antibiotiques inhibent la synthèse des protéines bactériennes et sont notamment actifs sur les bactéries à développement intracellulaire.

Leur utilisation est contre-indiquée durant la grossesse, du fait de leurs effets néfastes sur le développement des dents et du squelette du fœtus. En effet, ces molécules sont associées à un risque de dyschromie dentaire, d'hypoplasie de l'émail, notamment si elles sont utilisées au cours de la deuxième moitié de la grossesse. La dyschromie dentaire peut être permanente, et la teinte obtenue peut être jaune, grise ou verte.

Ces effets sur les dents et le squelette du fœtus s'expliquent par le fait que ces antibiotiques passent le placenta et ont une affinité sélective pour les dents et les os, et forment des complexes avec les ions calcium. Ces effets indésirables peuvent être la conséquence de l'utilisation de longue durée de tétracyclines au cours de la grossesse, ou bien de l'utilisation de courte durée mais de façon répétée. (88)

II.1.2.3. L'effet néonatal et les risques associés

II.1.2.3.1. Généralités

Les effets pouvant être observés chez le nouveau-né sont des signes d'imprégnation liés à l'effet direct du médicament sur son organisme, ou un syndrome de sevrage lié à la privation du médicament.

C'est le cas des médicaments ayant été utilisés en fin de grossesse ou lors de l'accouchement. Les fonctions d'élimination rénale et hépatique du nourrisson n'étant pas encore matures, les substances médicamenteuses peuvent parfois être totalement éliminées quelques semaines après leur absorption, en raison de leur demi-vie d'élimination plus ou moins importante.

Il arrive que les effets néfastes ne soient pas visibles à la naissance et se déclarent plus tardivement. C'est le cas par exemples des troubles cognitifs, des troubles du comportement, de l'hyperactivité. Ce risque concerne toute la grossesse, quelle que soit la période d'exposition.

II.1.2.3.2. Les principaux médicaments à risque

II.1.2.3.2.1. Le valproate et des dérivés

Des thrombopénies et des hypoglycémies ont été retrouvées chez les nouveau-nés de mère traitée par l'acide valproïque durant toute la grossesse.

Le risque majeur du traitement par acide valproïque chez une femme enceinte est l'apparition de troubles neurodéveloppementaux durant l'enfance. Cette atteinte est dose-dépendante et des troubles graves sont observés chez 30% des enfants ayant été exposés *in utero*.

Ces troubles moteurs, développementaux et cognitifs sont parfois découverts chez l'enfant dès l'âge de 1 an. Généralement, les quotients intellectuels global et verbal de l'enfant sont affectés. A cela peuvent s'ajouter des troubles autistiques, dont le risque d'apparition est environ 5 fois supérieur chez les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque par rapport aux

enfants n'ayant pas été exposés. Le risque de troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité est augmenté chez les enfants exposés *in utero*. (89) (90)

II.1.2.3.2.2. Les autres antiépileptiques

La lamotrigine (LAMICTAL®), et le lévétiracétam (KEPPRA®) sont finalement les deux molécules à privilégier pour traiter l'épilepsie d'une femme enceinte. En effet, nous disposons de données très nombreuses et rassurantes quant au potentiel effet malformatif de la lamotrigine, et des données rassurantes concernant le neurodéveloppement de l'enfant. Concernant le lévétiracétam, les études sont toutes aussi rassurantes mais elles sont moins nombreuses. Si ces deux molécules ne peuvent être utilisées, un traitement à base d'oxcarbazépine (TRILEPTAL®) ou d'eslicarbazépine (ZEBINIX®), pourra être envisagé. (91)

II.1.2.3.2.3. Le lithium

Chez un enfant ayant été exposé au lithium *in utero*, des troubles néonataux réversibles sont parfois observés, notamment cardiaques, thyroïdiens, rénaux et neurologiques. Le nouveau-né fera l'objet d'une surveillance accrue, et la lithiémie pourra être dosée dans le sang du cordon ombilical. (76)

II.1.2.3.2.4. Les antivitamines K

En plus d'une toxicité présente à tous les stades de la grossesse, les antivitamines K peuvent être responsables de troubles néonataux. Des troubles neurologiques comme par exemples un retard mental ou une cécité, ont déjà été retrouvés, ainsi que des hémorragies néonatales. (77)

II.1.2.3.2.5. Les antidépresseurs

Il est possible mais pas certain à l'heure actuelle, qu'il existe un risque de troubles neurodéveloppementaux de type autistique chez les enfants ayant été exposés *in utero* à certains antidépresseurs. Les antidépresseurs concernés sont notamment les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), représentés par le citalopram (SEROPRAM®), l'escitalopram (SEROPLEX®), la fluoxétine (PROZAC®), la paroxétine (DEROXAT®), la sertraline (ZOLOFT®) ; et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), représentés par la venlafaxine (EFFEXOR®), la duloxétine (CYMBALTA®) et le milnacipran (IXEL®).

Ainsi, ces médicaments ne devront être utilisés au cours de la grossesse que s'ils sont nécessaires, et ce à n'importe quel stade de la grossesse, à la dose minimale efficace. Effectivement, une dépression qui n'est pas traitée peut avoir des répercussions sur le déroulement de la grossesse et sur l'enfant à naître, associant un risque de prématurité et de petit poids à la naissance. Le lien tissé par la mère envers son enfant peut aussi être altéré si la dépression n'est pas maîtrisée.

Dans tous les cas, un traitement non médicamenteux tel qu'une psychothérapie est à privilégier, en prévision d'une grossesse, ou lors de la découverte d'une grossesse chez la femme enceinte déjà traitée par des antidépresseurs.

Une exposition *in utero* au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse à ces médicaments impose une surveillance accrue du nouveau-né puisqu'ils peuvent entraîner divers troubles, notamment durant les 24 premières heures de vie. Ils sont le plus souvent transitoires, de courte durée, et peu sévères. Il peut s'agir d'une détresse respiratoire, une apnée, une cyanose, une hypotonie, une hypertonie, des convulsions, des tremblements, une nervosité, une somnolence.

L'observation de ces symptômes peut être due au syndrome de sevrage lié à une utilisation de ces médicaments en fin de grossesse, ou bien à l'effet sérotoninergique souvent observé avec ces classes médicamenteuses. L'association de différents psychotropes (anxiolytiques de type benzodiazépines, neuroleptiques...) est à éviter durant la grossesse, afin de ne pas accentuer ces symptômes.

Par ailleurs, l'utilisation d'ISRS au 3^{ème} trimestre semble augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante chez le nouveau-né, avec une prévalence de 5 cas pour 1000 grossesses contre 2 cas pour 1000 grossesses dans la population générale. (92) (93) (94)

II.1.2.3.2.6. Les β -bloquants

En plus des effets fœtaux, les β -bloquants utilisés par voie orale au cours de la grossesse engendrent une bradycardie, une hypotension et une hypoglycémie du nourrisson.

Ces symptômes sont induits par le blocage des récepteurs β du nouveau-né. Leur délai d'apparition est d'environ une journée et ces symptômes persistent en moyenne 3 à 4 jours, mais il est possible qu'ils persistent plus longtemps, en fonction de la demi-vie de la molécule concernée.

Il existe aussi un risque accru de complications cardiaques (par exemple une insuffisance cardiaque aigue) et pulmonaires du nouveau-né en post-natal, pouvant être causées par un accouchement difficile ou une hypoxie fœtale par exemple. (95) (86)

II.2. Nutrition et micronutrition de la femme enceinte : conseils à l'officine

Le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer et de nombreux conseils à apporter à une femme enceinte ou désirant l'être lorsqu'elle franchit la porte de l'officine. De la préconception à l'allaitement, de nombreux produits sont disponibles au conseil pharmaceutique.

L'alimentation de la femme enceinte a un impact majeur sur la fertilité, sur la conception, sur le bon développement embryonnaire et fœtal, et sur la qualité du lait maternel produit si la maman souhaite allaiter.

Des déficiences en micronutriments peuvent entraîner une infertilité, des anomalies de développement du fœtus, et complications évitables lors de la grossesse, voire des pathologies chez l'enfant à naître.

La tendance alimentaire actuelle dans les pays occidentaux entraîne souvent des carences pour beaucoup d'entre nous par épuisement des réserves micro-nutritionnelles dû à un stress accru, à une alimentation pauvre en micronutriments et de mauvaise qualité, et sans oublier, à une modification inéluctable de l'état physiologique lors de la grossesse.

Les besoins en nutriments et micronutriments sont accrus lors de la grossesse mais une supplémentation via des compléments alimentaires n'est pas toujours requise si l'alimentation est optimale et suffisante. Des apports anticipés en vitamines, minéraux, acides gras et oligoéléments en pré-conceptionnel permettent parfois d'éviter de probables carences au cours de la conception et durant la grossesse.

Il est ainsi primordial d'évoquer ce sujet lors de la consultation pré-conceptionnelle avec un médecin ou une sage-femme si elle a lieu. Le cas échéant, le pharmacien d'officine se doit de conseiller au mieux la femme désireuse d'avoir un enfant, en termes de nutrition et micronutrition.

Ce développement portera essentiellement sur l'accompagnement de la grossesse grâce à des conseils en nutrition et micronutrition à privilégier pour ainsi éviter des carences en oligoéléments, minéraux, vitamines et lutter contre certains désagréments de la grossesse.

II.2.1. Notions de statistiques – définitions

Certaines notions préliminaires en statistiques méritent d'être définies au préalable puisqu'elles seront utilisées au cours du développement de la partie suivante pour l'étude de diverses publications.

La **sensibilité** d'un test mesure sa capacité à donner un résultat positif lorsque l'hypothèse est vérifiée.

La **spécificité** d'un test mesure sa capacité à donner un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée.

Le **risque relatif** mesure le risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à un autre, un groupe exposé à un facteur de risque ou une maladie par rapport à un groupe témoin non exposé. Un risque relatif supérieur à 1 met en évidence un risque augmenté dans le groupe exposé. Un risque relatif inférieur à 1 met en évidence un risque diminué dans le groupe exposé.

La **valeur prédictive positive** indique la probabilité qu'un événement, une maladie, ou autre, soit réellement présent lorsque le résultat du test est positif.

La **valeur prédictive négative** indique la probabilité qu'un événement, une maladie, ou autre, soit réellement absent lorsque le résultat du test est négatif.

Une **étude prospective** est une étude visant à évaluer les effets de l'exposition à une intervention ou à un facteur donné et dans laquelle les sujets sont divisés en groupes exposés et non exposés à l'intervention ou au facteur étudié, avant que les résultats ne soient produits.

Une **étude rétrospective** est une étude visant à évaluer les effets de l'exposition à une intervention ou à un facteur donné, après la survenue de l'événement.

Une **étude de cohorte** consiste à recruter des sujets indemnes de la pathologie d'intérêt et de les suivre au cours du temps pour identifier au niveau individuel la survenue de cette pathologie.

Une **étude cas-témoins** consiste à recruter des sujets présentant l'événement de santé d'intérêt, et d'autre part un groupe de personnes comparables mais ne présentant pas l'événement de santé d'intérêt (témoins).

Un **essai contrôlé randomisé** est un protocole expérimental ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité d'une thérapie, d'une action de prévention ou d'un médicament. Cet essai compare un groupe expérimental ou d'intervention, à un groupe témoin ou de contrôle. Un critère de jugement est fixé en amont et peut être objectif ou subjectif.

Un **intervalle de confiance** peut être interprété comme un intervalle qui a de fortes chances de contenir la vraie valeur du paramètre quantifiant l'association entre exposition et maladie. Si l'intervalle de confiance est large, on peut considérer que l'étude est peu précise ou peu informative. Si l'intervalle de confiance est étroit, on peut considérer que l'étude est informative. (96)

II.2.2. Conseils en nutrition

II.2.2.1. Bien se nourrir au cours de la grossesse

Lors de la grossesse, une alimentation saine doit être instaurée, puisque la qualité des aliments ingérés par la maman va conditionner la santé et le bien-être du fœtus. Les conseils alimentaires sont fondamentaux en péri-conception et lors de la grossesse.

Certaines vitamines et des minéraux tels que le fer, le calcium, et les vitamines A et D, ont la possibilité d'être stockés dans l'organisme. En préparation d'une grossesse, il est parfois nécessaire de reconstituer les réserves de certains nutriments, d'où l'importance de prêter attention à son alimentation dès le désir de grossesse, et d'éviter les régimes hypocaloriques.

Il s'agit de varier les aliments afin que l'alimentation contienne des glucides, des protéines, des graisses, des fibres, des vitamines et des minéraux.

Les glucides sont indispensables à chaque repas puisqu'ils apportent de l'énergie sous forme de calories. Les glucides complexes, autrement appelés sucres « lents » sont à privilégier. Le riz complet, l'avoine, la pomme de terre, le pain complet, les céréales non sucrées, les pâtes, sont des glucides complexes. Les glucides sont également contenus dans les fruits, les légumes, le lait, mais ce sont des sucres dits « rapides ». Il convient de modérer

la consommation de ces sucres afin de limiter les prises de poids parfois importantes lors de la grossesse.

Les protéines permettent la formation et le renouvellement des cellules des différents tissus de l'organisme, du fœtus et de la future maman. Les protéines peuvent être d'origine animale, telles que celles retrouvées dans la viande, la volaille, le poisson, les œufs, le lait, le fromage, les coquillages. Les protéines peuvent être d'origine végétale, telles que celles retrouvées dans les légumineuses, les fruits à coques, les graines. Deux portions de poisson par semaine sont nécessaires.

Les fruits et légumes sont également indispensables à une alimentation saine. Cinq portions par jour sont à conseiller, les légumes devant représenter au moins un tiers de chaque assiette et doivent être de couleurs variées. Les fruits et légumes contiennent des phytonutriments essentiels, protégeant les cellules du stress oxydatif, stimulant le système immunitaire, et empêchant les lésions de l'ADN, du fœtus et de la maman. Les caroténoïdes, dont le plus connu est le bêta-carotène (ou vitamine A), est un anti-oxydant présent dans les légumes orange, rouges, et vert-foncé. Consommer des légumes crus bien lavés en plus des légumes cuisinés est important, puisque la vitamine C qu'ils contiennent est détruite lors de la cuisson. Les fruits et légumes contiennent également des fibres, intéressantes pour le bien-être digestif et la régulation de l'appétit.

Concernant les produits laitiers, il est nécessaire d'en consommer trois portions par jour, fromages, lait, et yaourts compris. Une portion est égale à 30 cL de lait, 30 g de fromage ou 125 g de yaourt. Ces produits laitiers sont riches en calcium, magnésium et phosphore, indispensables au bon développement du squelette, des dents et du système nerveux du fœtus.

Les huiles et les graisses sont également indispensables puisqu'elles sont sources de calories, d'acides gras essentiels (détaillés dans les conseils en micronutrition), et en vitamines liposolubles A, D, E, K. Les acides gras peuvent être saturés ou insaturés, les graisses insaturées devant être consommées en proportion plus grande que les graisses saturées. Les acides gras $\omega 3$ et notamment l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), permettent un développement optimal du cerveau, du système nerveux, et des yeux du fœtus. Le cerveau du fœtus grossit rapidement au cours du 3^{ème} trimestre, une alimentation riche en DHA c'est-à-dire en poissons gras tels que le saumon, le thon, le maquereau, est de rigueur pour permettre un développement optimal du cerveau fœtal. Les poissons blancs comme le cabillaud, le bar, en contiennent moins. En cas de surplus de DHA dans l'organisme de la femme enceinte, il pourra être stocké et ainsi être bénéfique au nourrisson si la maman désire allaiter.

Il est essentiel de boire abondamment afin de prévenir la déshydratation. Il faut privilégier l'eau plate à raison de 1,5 litre par jour (l'eau gazeuse pouvant entraîner des troubles digestifs), les soupes, le thé déthéiné, le café décaféiné, les jus de fruits. (55)

II.2.2.2. Les précautions alimentaires

II.2.2.2.1. Prévenir les risques infectieux

Les femmes enceintes faisant partie des personnes les plus vulnérables, il convient de bien les conseiller quant aux risques notamment infectieux pouvant être causés par l'alimentation. Cela concerne les risques liés à la toxoplasmose, la listériose et la salmonellose. Le pharmacien n'est pas le premier professionnel de santé à exposer les précautions alimentaires, mais un rappel reste toujours le bienvenu.

Pour lutter contre la toxoplasmose, il convient de bien cuire la viande, aux alentours de 65°C, et de ne pas consommer de la viande marinée, fumée ou grillée. Les produits saignants ou crus sont à bannir de l'alimentation. Le poisson et la volaille doivent être privilégiés. Les légumes, les plantes aromatiques, les ustensiles de cuisine et le plan de travail, doivent être soigneusement lavés.

Pour lutter contre la salmonellose, les conseils ci-dessus doivent également être respectés scrupuleusement. Les œufs sont à conserver au réfrigérateur et sont à cuire entièrement : pas d'œufs à la coque ni d'œufs mollets.

Pour lutter contre la listériose, il faut éviter de consommer les fromages au lait cru, les fromages à pâte molle non pasteurisés, les fromages à pâte persillée. Manger de la charcuterie est à éviter. (97)

II.2.2.2. Autres précautions

Le poisson peut parfois contenir des substances nocives, par exemple le mercure, c'est notamment le cas des poissons gras et des gros poissons. Il ne faut pas manger plus de deux portions par semaine de poissons d'eau douce de type brochet, anguille, lotte. Les poissons gras ne doivent pas représenter plus d'une portion par semaine du fait de la possible accumulation de mercure dans leur corps. L'autre portion peut par exemple être un poisson blanc dont on connaît la provenance. Les coquillages doivent être de source sûre, et consommés bien cuits.

Le foie et les produits à base de foie ne doivent pas être consommés du fait de leur forte teneur en vitamine A (rétinol), potentiellement tératogène.

L'apport journalier en caféine doit être modéré au cours de la grossesse, c'est-à-dire inférieur à 200 mg par jour, tout en sachant que le chocolat et certaines boissons en contiennent mais en quantité moindre. Les teneurs en caféine dépendent des variétés de café et de la façon dont le café est préparé (espresso, café filtre, café soluble). Pour simplifier, il faut limiter la consommation de café à deux tasses par jour.

II.2.3. Conseils en micronutrition

II.2.3.1. La nutrition cellulaire active

La cellule est l'unité de base de tout organisme vivant. Les cellules s'assemblent et se spécialisent pour former les différents organes ou les différentes structures. Pour fonctionner, les cellules ont besoin d'un grand nombre de paramètres : d'énergie, d'oxygène, d'eau, et de nutriments tels que des vitamines, des acides aminés, des minéraux, des oligoéléments, des

acides gras. En cas d'insuffisance d'apport ou de défaut d'assimilation des nutriments, la cellule se retrouve carencée.

La nutrition cellulaire active est un concept développé par Claude Lagarde, visant à restaurer le bon fonctionnement des cellules par l'apport de nutriments essentiels, indispensables pour la détoxification et la restructuration cellulaire. Ce concept est défini comme suit : le « N » de Nutrition, pour la correction des déséquilibres alimentaires ; le « C » de Cellulaire, pour l'acheminement des nutriments essentiels aux cellules ; le « A » de Active, pour optimiser le fonctionnement de l'organisme.

Ce concept se déroule donc en deux phases : une première phase de détoxination puis une deuxième phase de restructuration. En effet, afin d'assimiler efficacement les nutriments, les cellules ont souvent besoin d'éliminer les toxines, potentiellement néfastes pour leur fonctionnement. La phase de restructuration concerne l'apport de nutriments qu'il manquait à ces cellules afin de relancer le métabolisme cellulaire. (98)

Les conseils en micronutrition à donner à la femme enceinte vont permettre d'atteindre des objectifs très ciblés, adaptés à chaque patiente puisque nous allons directement agir sur les carences concernant tel ou tel nutriment.

D'un point de vue global, les différents types de suppléments les plus utiles et les plus fréquents au cours de la grossesse sont les suivants : des complexes multivitaminés, la vitamine D, le magnésium, les acides gras, le fer, les probiotiques. D'autres pourraient peut-être également s'ajouter à cette liste mais parfois, les études réalisées ne permettent pas de dire si une telle supplémentation est bénéfique pour la femme enceinte.

II.2.3.2. Vitamines et minéraux, à chacun ses bénéfices

Il paraît important de préciser le lien entre chaque vitamine et minéral et leurs bénéfices sur la santé fœtale et maternelle. Certains d'entre eux seront développés car peuvent être conseillés à différents stades de la grossesse.

II.2.3.2.1. La vitamine A

La **vitamine A** permet le développement des cellules et des différents organes du fœtus. Ce rôle central dans le développement embryonnaire s'explique par le fait que la vitamine A est un régulateur de l'expression des gènes impliqués dans la spécialisation des cellules et la croissance des tissus. La vitamine A a également un rôle de régulation de l'expression des gènes impliqués dans le système immunitaire, donc contribue à son bon fonctionnement. Elle intervient aussi dans le métabolisme du fer. Elle est fortement antioxydante, ce qui ralentit les phénomènes de vieillissement des cellules et notamment au niveau cutané.

C'est une vitamine qui existe sous deux formes. Une forme est retrouvée dans les végétaux sous forme de provitamine A, incluant le bêta-carotène, l'alpha-carotène et le bêta-cryptoxanthine ; elle peut être consommée sans risque. L'autre forme de vitamine A contenue dans les produits d'origine animale est une vitamine A préformée appelée rétinol, et doit être consommée avec modération, comme énoncé précédemment. La provitamine A est convertie par l'organisme en rétinol.

Lorsque l'on parle de référence nutritionnelle pour la vitamine A, elle est exprimée en équivalent rétinol car il faut tenir compte de la transformation de la provitamine A en rétinol. Un microgramme de bêta-carotène correspond à un douzième de microgrammes d'équivalent rétinol.

Pendant la grossesse, une grande quantité de vitamine A est utilisée par le fœtus, la dose journalière recommandée pour la femme enceinte est de 700 équivalent rétinol par jour.

Les sources alimentaires riches en vitamine A sont les œufs, les poissons gras, le beurre, les carottes, les épinards, le fromage, le potiron, la patate douce, les légumes colorés de manière générale. Généralement, une alimentation variée permet aisément de couvrir les besoins journaliers, qui sont de l'ordre de 650 µg par jour chez la femme. Cette vitamine pouvant être stockée dans le foie, un excès de vitamine, dû notamment à une prise en automédication au long cours de compléments alimentaires contenant de la vitamine A, peut engendrer des malformations fœtales et des atteintes hépatiques. (99)

II.2.3.2.2. La vitamine B1

La **vitamine B1** contribue au métabolisme énergétique normal, au fonctionnement normal du système nerveux du fœtus, de la femme enceinte, et des fonctions psychologiques comme la mémoire ou la concentration. Elle fonctionne en synergie avec d'autres vitamines du groupe B. Plus précisément, cette vitamine joue le rôle de coenzyme dans plusieurs réactions chimiques. Dans le cycle de Krebs, elle est indispensable au métabolisme des glucides en énergie, assurant la plus grande part des besoins en énergie des cellules.

Une carence en vitamine B1 pourrait entraîner des troubles neurologiques puisqu'elle permet indirectement la transmission des influx nerveux, et une fatigue intense.

Cette vitamine aussi appelée thiamine, existe sous deux formes. La thiamine est la forme inactive apportée par l'alimentation. Les formes actives de la vitamine B1 sont obtenues après métabolisation de la thiamine au niveau du foie, et s'appellent le pyrophosphate de thiamine et la thiamine triphosphate.

Les aliments les plus riches en vitamine B1 sont la viande de porc, la levure de bière, les graines de tournesol, de soja, les germes de blé, le pain et le riz complets, les noix et noisettes. Cette vitamine n'étant pas stockée par l'organisme, ni produite par l'organisme, un apport régulier est par conséquent essentiel et doit atteindre 1,2 mg par jour chez la femme. (100)

II.2.3.2.3. La vitamine B2

La **vitamine B2**, ou riboflavine, a une multitude de fonctions biologiques. Tout comme la vitamine B1, elle contribue au métabolisme énergétique normal des cellules, et permet un fonctionnement optimal du système nerveux. Elle participe au maintien de la peau, des phanères et des muqueuses normales puisqu'elle est impliquée dans la production, l'élasticité, et la résistance de la kératine. Contenue dans la rétine, elle permet une vision optimale. Elle intervient dans le métabolisme du fer, génère une diminution de la fatigue voire de

l'épuisement. Elle protège les cellules contre le stress oxydatif, résultante d'une production constante de radicaux libres par l'organisme. Cette action antioxydante limite ainsi les lésions de l'ADN.

Elle est produite de façon endogène par les bactéries de la flore intestinale. Un apport en vitamine B2 via l'alimentation est cependant indispensable. Les principales sources alimentaires de vitamine B2 sont les abats (foie, rognons), le lait, et les produits laitiers. Chez une femme enceinte, l'ANSES recommande des apports journaliers de l'ordre de 1,9 mg. La carence en vitamine B2 reste exceptionnelle lorsque l'alimentation est à minima équilibrée. (101)

II.2.3.2.4. La vitamine B3

Anciennement appelée en vitamine PP, **la vitamine B3** est aussi nommée niacine. Cette vitamine agit en tant que cofacteur dans diverses réactions biologiques de l'organisme. Elle permet de réduire la fatigue car entraîne la libération d'énergie par les cellules à partir des protéines, des glucides et des lipides. Elle participe à la synthèse de certains neurotransmetteurs, indispensables à la transmission de l'influx nerveux et donc au bon fonctionnement du cerveau. Enfin, la vitamine B3 possède elle aussi des propriétés antioxydantes, elle lutte contre les dérivés actifs de l'oxygène.

Cette vitamine a une origine endogène et exogène. Endogène puisqu'elle est synthétisée au niveau intestinal par les bactéries commensales, mais aussi au niveau hépatique. Elle est produite à partir d'un acide aminé essentiel, le tryptophane. Pour être en quantité suffisante, elle doit également être apportée par l'alimentation. Les aliments les plus riches en vitamine B3 sont la viande, les œufs, les légumineuses, la levure, les abats. Les apports nutritionnels conseillés pour une femme enceinte avoisinent les 14 mg par jour. (102)

II.2.3.2.5. La vitamine B5

La **vitamine B5**, ou acide pantothénique, est transformée en coenzyme A dans le corps humain. Ce coenzyme A est bien connu pour son implication dans le cycle de Krebs, permettant la production d'énergie au niveau des cellules. La vitamine B5 contribue donc à réduire la fatigue. Ce coenzyme A entraîne aussi la production de coenzyme Q10, véritable antioxydant, favorisant la croissance, la résistance, et la cicatrisation de la peau, des muqueuses. Enfin, le coenzyme A intervient dans le métabolisme du cholestérol, dont la finalité est la formation des hormones stéroïdiennes, c'est à dire les œstrogènes, les progestatifs, les glucocorticoïdes, les androgènes, et les minéralocorticoïdes. La vitamine B5 possède également un rôle dans la synthèse des neurotransmetteurs.

La vitamine B5 est synthétisée par la flore intestinale en petite quantité. Ainsi, elle doit être apportée par l'alimentation afin de couvrir les besoins journaliers. Cette vitamine est omniprésente dans l'alimentation, mais c'est dans les œufs, la levure, les abats, les choux et les champignons qu'on en retrouve le plus. Les apports nutritionnels conseillés chez la femme enceinte sont de 4,7 mg par jour. (102)

II.2.3.2.6. La vitamine B6

La **vitamine B6** joue le rôle de cofacteur enzymatique dans de nombreuses réactions biologiques, notamment celles impliquées dans le métabolisme de certains acides aminés et des neurotransmetteurs. Les neurotransmetteurs concernés sont la sérotonine, le GABA, la dopamine, la mélatonine. La vitamine B6 est souvent associée au magnésium pour potentialiser son action.

Associée à d'autres vitamines du groupe B, elle intervient dans le métabolisme énergétique des cellules, dans le métabolisme des protéines et du glycogène. Elle participe à la synthèse de l'hémoglobine.

Les sources alimentaires de vitamine B6 sont d'origine animale et végétale. Les aliments en contenant le plus sont le foie, la volaille, le poisson, les céréales, les pommes de terre. Les apports journaliers conseillés doivent être légèrement supérieurs à 1,5 mg par jour chez la femme enceinte. Une alimentation diversifiée permet d'atteindre facilement les apports journaliers.

Des cas de carence en vitamine B6 peuvent être retrouvés chez les personnes alcoolodépendantes ou souffrant de maladies intestinales ne permettant pas une assimilation optimale de la vitamine B6, responsables d'anémie et de troubles neurologiques. (103)

II.2.3.2.7. La vitamine B8

La **vitamine B8**, ou biotine, engendre la production d'énergie car elle est indispensable dans le cycle de Krebs. Elle permet la production de certaines protéines et notamment la kératine, constituant principal de la peau et des cheveux. La synthèse de myéline, gaine protectrice des nerfs, est favorisée en présence de vitamine B8.

Elle est synthétisée en grande quantité par les bactéries intestinales, d'où le faible risque de carence en vitamine B8 et la faible nécessité d'en apporter grâce à l'alimentation, de l'ordre de 0,2 mg par jour. (102)

II.2.3.2.8. La vitamine B9

La **vitamine B9**, aussi appelée acide folique, est primordiale au cours de la grossesse. Elle protège contre les anomalies du tube neural, ébauche de la future colonne vertébrale et du cerveau fœtal. Ainsi, une carence en cette vitamine peut engendrer des malformations congénitales, comme la spina bifida, malformation la plus connue et la plus redoutée, mais aussi un retard de croissance intra-utérin, puisqu'elle permet la croissance et le développement des différents tissus fœtaux.

Elle intervient aussi dans la formation et le renouvellement tissulaire, par son action dans la synthèse d'ADN et dans les processus de division cellulaire. Comme la vitamine B6, elle régule l'humeur et le stress par son action sur la synthèse des neurotransmetteurs, et entre dans la synthèse de l'hémoglobine.

Une alimentation riche en acide folique doit être mise en place dès le début de la grossesse, voire deux à trois avant la conception, puisque le tube neural se forme les jours qui suivent la fécondation, avant même que le diagnostic de grossesse ne soit posé.

Systématiquement, une supplémentation en acide folique à base de comprimés est prescrite d'emblée afin d'écartier tout risque d'anomalie.

Les aliments riches en acide folique sont les légumes vert foncé (les asperges, le cresson, les épinards, les brocolis, les choux de Bruxelles), les légumineuses comme les haricots rouges, les pois chiches, les lentilles, et les fruits orangés. (102)

II.2.3.2.9. La vitamine B12

La **vitamine B12**, ou cobalamine, intervient dans la formation et le renouvellement des différents tissus par son action sur la synthèse d'ADN et dans les processus de division cellulaire. Une réduction de la fatigue est observée lorsqu'elle est présente dans l'organisme en quantité suffisante (action dans le cycle de Krebs). Enfin, elle entre dans la production des érythrocytes.

Cette vitamine est retrouvée presque exclusivement dans les produits d'origine animale, fait qui est à prendre en considération si la femme enceinte est végétarienne. Les aliments en contenant sont le lait, la viande (notamment la viande rouge), le poisson, les œufs. Il est recommandé d'apporter 4 µg par jour de vitamine B12 par l'alimentation. Plus de la moitié de cette vitamine présente dans l'organisme est stockée au niveau du foie, le reste étant stocké dans le cerveau. Ces réserves semblent suffire à couvrir les besoins de l'organisme pour plusieurs années.

Conseiller au comptoir à des personnes à régime végétarien strict, des compléments alimentaires en contenant peut être intéressant puisque l'organisme est incapable d'en synthétiser, et une carence en vitamine B12 peut provoquer une anémie, des troubles cognitifs et neurologiques chez la mère et l'enfant à naître.

II.2.3.2.10. La vitamine C

La **vitamine C**, ou acide ascorbique, est une vitamine antioxydante car piège les radicaux libres. Elle agit sur la régulation de l'humeur et du stress puisqu'elle est indispensable à la synthèse de plusieurs neurotransmetteurs. Concernant son action au niveau du système immunitaire, la vitamine C favorise la production d'anticorps, la prolifération, et l'activité des lymphocytes et macrophages. Au niveau de la peau et des tissus, la vitamine C entre dans la synthèse de composés des tissus conjonctifs, notamment du collagène qui est la protéine de structure des cartilages, des os, des muscles, des ligaments, des endothéliums vasculaires et de la peau, et de la chondroïtine sulfate, qui est un composant de la matrice des cartilages.

Elle augmente l'absorption du fer, propriété pouvant être intéressante : la vitamine C est associée au fer dans la spécialité pharmaceutique TIMOFEROL®. Cette vitamine est

retrouvée dans les fruits et les légumes, dont les aliments les plus riches sont l'acérola, le kiwi, les agrumes, le poivron, le persil, le cassis, le cresson.

Le surplus de vitamine C présente dans l'organisme est éliminé par les voies urinaires. Associée à la vitamine A et vitamine E durant la grossesse, elle renforce le système immunitaire. Pour une meilleure absorption du fer apporté lors des repas, boire un jus de fruits ou manger des aliments riches en vitamine C est à conseiller. Les légumes cuits à la vapeur et le mode de cuisson au micro-ondes permettent de préserver leur vitamine C. Les légumes qui sont cuisinés ont en général une faible teneur en vitamine C. Les signes de carence en vitamine C sont la fatigue et une moindre résistance aux infections.

II.2.3.2.11. La vitamine D

La **vitamine D** permet d'assimiler le calcium et de l'aider à se fixer sur les os, garantissant un développement optimal du squelette et des dents du fœtus. Elle participe également au bon fonctionnement du système immunitaire et à la croissance cellulaire.

Les aliments qui en contiennent le plus sont les œufs, les poissons gras, la viande rouge, les produits laitiers, les céréales. Cependant, la plus grande source de vitamine D est le soleil, ce qui peut être problématique dans certaines régions moins ensoleillées. Nous verrons par la suite qu'une supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse est quasiment inévitable et sera développée en détail. (104)

II.2.3.2.12. La vitamine E

Tout comme la vitamine A, la vitamine E protège les cellules du stress oxydatif.

Un apport journalier de l'ordre de 10 mg par jour est suffisant chez la femme enceinte. Elle est principalement contenue dans les fruits à coques et les huiles végétales : l'huile de tournesol, l'huile de germes de blé, l'huile de noisette, l'huile d'olive, les amandes, le beurre de cacahuètes. Une carence résulte le plus souvent d'une malabsorption des lipides. Bien que très rare dans nos pays, cette carence peut engendrer des troubles neurologiques et une maladie hémolytique. (105)

II.2.3.2.13. Le zinc

Le zinc est un minéral ayant de nombreuses fonctions biologiques. Il intervient dans la synthèse des acides nucléiques tels que l'ADN et l'ARN, et des protéines, dans la réparation de l'ADN, dans la régulation de l'expression de certains gènes, et dans les processus de division cellulaire. Le zinc est utile dans le métabolisme des macronutriments (les glucides, les protéines, et les lipides), dans le métabolisme des acides gras, et dans le métabolisme acido-basique pour la régulation du pH. Il permet aussi de conserver l'intégrité des membranes cellulaires, avec le maintien normal des phanères, de la peau, de la vision. Les défenses immunitaires ont également besoin de zinc pour fonctionner de façon optimale.

Une supplémentation en zinc chez la femme enceinte pourrait permettre de limiter les risques d'accouchement prématuré. Cependant, une supplémentation systématique de ce minéral au cours de la grossesse n'est pas indiquée. (106)

Les apports nutritionnels conseillés chez la femme enceinte sont de l'ordre de 12 mg par jour. Le zinc est contenu dans les mollusques et les crustacés, la viande et les abats, le fromage, les légumineuses. Les phytates présents dans les légumineuses et les céréales, le calcium et le fer, diminuent l'absorption du zinc.

Les risques de carence en zinc sont associés à une malabsorption intestinale, un régime végétarien, une alcoolodépendance. En cas de carence, toutes les fonctions biologiques énumérées ci-dessus peuvent être affectées. Il peut s'agir d'une sécheresse cutanée, d'une susceptibilité accrue aux infections, une altération des phanères. (107)

II.2.3.2.14. L'iode

L'iode est un minéral essentiel, dont le rôle majoritaire est le bon fonctionnement de la glande thyroïde. Lors de la grossesse, un apport d'iode est essentiel pour la fabrication des hormones thyroïdiennes du fœtus. Ces dernières influencent la croissance du système nerveux central après la naissance, en stimulant la production de myéline, de neurotransmetteurs et la croissance des axones. Elles permettent également la croissance des os du fœtus. Les hormones thyroïdiennes ont donc des effets sur l'embryogenèse et ensuite chez le nourrisson.

L'iode est contenu dans les crustacés, les poissons d'eau de mer, les produits laitiers, les œufs.

II.2.3.2.15. Le sélénium

Tout comme les vitamines A, C et E, le zinc, et le cuivre, le sélénium est un puissant antioxydant et donc a un rôle de protection contre les dommages cellulaires. C'est un oligoélément entrant dans la composition de certaines protéines, elles-mêmes impliquées dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes.

Les besoins en sélénium d'une femme enceinte sont les mêmes qu'une femme non enceinte, de l'ordre de 70 µg par jour. Les sources alimentaires riches en sélénium sont le poisson, les crustacés, la viande, les œufs, et les oléagineux. Une carence en sélénium est rare, mais peut concerner les personnes souffrant de maladies intestinales chroniques. Cette carence semble causer des troubles cardiovasculaires, une faible immunité et une fréquence plus élevée de cancers thyroïdiens. (108)

II.2.3.2.16. Le cuivre

Le cuivre est un oligoélément entrant dans la composition de nombreuses enzymes. Il intervient dans le métabolisme du fer, favorisant la production des érythrocytes. Son action antioxydante permet la protection des cellules du corps humain des processus oxydatifs dus aux radicaux libres. Le cuivre contribue au fonctionnement normal du système immunitaire, du système nerveux, au métabolisme énergétique, à l'intégrité des tissus conjonctifs, des cartilages.

Chez la femme enceinte, est conseillé un apport journalier de 1,2 mg de cuivre par jour. Ce cuivre est surtout présent dans les abats, les crustacés, les mollusques et les céréales.

Une carence en cuivre peut engendrer des troubles divers : un retard de croissance, une fragilité osseuse, une anémie, des infections plus fréquentes. Des atteintes hépatiques sévères lors d'une prise de cuivre au long cours et à des doses élevées ont été rapportées.
(109)

II.2.3.2.17. Le magnésium, le fer

Ces deux minéraux essentiels feront l'objectif de sous-parties à part entière et seront développés à ce moment-là.

II.2.3.3. Complexe micro nutritionnel

En cas d'alimentation saine, variée, et équilibrée, utiliser des compléments alimentaires multivitaminés n'est en théorie pas nécessaire. Pourtant, il est de plus en plus fréquent de retrouver au comptoir des prescriptions de médecins, gynécologues, et sages-femmes qui préconisent de prendre des compléments alimentaires complets.

Même sans prescription, de la préconception au post-partum, un complexe riche en vitamines, minéraux, oligoéléments, peut quand même être conseillé, puisqu'une telle supplémentation ne semble pas induire quelconque risque chez la femme enceinte.

Il est conseillé de débiter cette supplémentation vitaminique dès le désir de grossesse, c'est-à-dire deux à trois mois avant la conception. En effet, il est important d'accueillir le futur œuf fécondé dans des conditions optimales. Cette supplémentation semble améliorer la fertilité chez certaines personnes.

Le plus souvent, les carences sont déjà présentes avant même la conception et s'accroissent au cours de la grossesse, d'où l'intérêt d'agir au plus vite pour reconstituer les différentes réserves de l'organisme et enrayer ce phénomène.

Après l'accouchement, que la jeune maman allaite ou non, il est dans tous les cas nécessaire de restaurer les réserves de l'organisme que la grossesse a mis à rude épreuve, et d'améliorer l'état de fatigue.

Lors des périodes d'allaitement, les besoins maternels en calcium, en fer, et en magnésium sont accrus.

II.2.3.4. Supplémentation en magnésium

II.2.3.4.1. Généralités

Le magnésium est un cation essentiellement intracellulaire, un sel minéral. Il est cofacteur de nombreuses réactions enzymatiques, estimées à plus de 300. De plus, il participe à la transmission neuromusculaire de l'influx nerveux.

Chez bon nombre d'individus, les apports journaliers en magnésium via l'alimentation sont inférieurs aux apports nutritionnels conseillés, d'autant plus chez les femmes enceintes

dont les besoins sont augmentés au cours de la grossesse, pouvant avoir des répercussions non négligeables sur l'organisme.

La dose journalière recommandée dans la population générale est de 6 mg/kg par jour, soit en moyenne 350 mg par jour pour une personne de 60 kg. Chez la femme enceinte, il faudrait atteindre en moyenne 400 mg par jour. (110)

II.2.3.4.2. Sources alimentaires riches en magnésium

A titre d'exemples, les aliments les plus riches en magnésium sont le cacao, le chocolat noir, les noix, les amandes, le pain aux céréales, le pain de seigle, les huîtres, les moules, les châtaignes, les noix de cajou, les lentilles, les légumes secs...

Certaines eaux retrouvées dans le commerce ont une forte teneur en magnésium. C'est le cas de la Rozana, l'Hépar, la Badoit, la Contrex. L'assimilation du magnésium de ces eaux magnésiennes semble augmentée lorsqu'elles sont bues pendant les repas.

II.2.3.4.3. Les différentes formes de magnésium

Le magnésium que l'on peut se procurer à l'officine est commercialisé sous forme de différents sels n'ayant pas la même efficacité. Ceci s'explique par le fait que les différentes formes ne contiennent pas la même teneur en magnésium et qu'elles sont plus ou moins assimilables par l'organisme, se traduisant par une solubilité et une biodisponibilité variables.

Les différents sels pouvant être retrouvés sont les citrates, les carbonates, les oxydes, les hydroxydes, les chlorures... Le magnésium peut aussi être utilisé sous forme de complexe organique soluble tel que le bisglycinate.

Les citrates sont intéressants pour leurs propriétés alcalinisantes, puisqu'en cas de stress chronique, les pertes rénales en magnésium sont accrues, ce qui acidifie l'organisme. Ils ont également une bonne biodisponibilité.

Les formules contenant des carbonates, oxydes et hydroxydes ont un tarif plutôt attractif mais ont une mauvaise biodisponibilité, par conséquent leur prise s'accompagne souvent d'effets indésirables dont le principal est un effet laxatif. Un exemple d'oxyde est le magnésium marin, qui a une origine naturelle et une teneur élevée.

Le bisglycinate est un complexe organique soluble où le magnésium est sous forme chélatée, associé à deux molécules d'un acide aminé, la glycine. Sous cette forme de bas poids moléculaire, le magnésium est hautement assimilable puisque la biodisponibilité est élevée, synonyme de bonne tolérance.

A une femme enceinte, il est préférable de conseiller des formules contenant du magnésium, associé à des vitamines du groupe B, notamment la vitamine B6 ou à de la taurine.

En effet, la vitamine B6 permet la pénétration du magnésium dans les cellules, et c'est en intracellulaire que le magnésium est actif et présent à 98%. De manière générale, les

vitamines du groupe B sont des cofacteurs du magnésium et potentialisent son action. Enfin, la taurine permet l'entrée du magnésium dans les cellules et maintient sa concentration à un taux optimal pour éviter les fuites de magnésium.

Il est nécessaire de bien préciser à la patiente au comptoir de l'officine, voire de la rassurer, que cette taurine présente également dans les boissons énergisantes, n'a pas un effet excitant ! Cette observation est souvent évoquée au comptoir. Dans ces boissons énergisantes, la taurine joue le rôle de transporteur de la caféine, qui elle, a un effet excitant. (111) (112)

II.2.3.4.4. Rôles du magnésium

Le magnésium a plusieurs fonctions au sein de l'organisme. Principalement, le magnésium a un rôle structural, catalytique, et modulateur des phénomènes neuromusculaires.

Le magnésium a un rôle structural au niveau osseux et au niveau des membranes cellulaires. La moitié de la quantité totale de magnésium présente dans l'organisme est stockée dans les os où il participe au maintien des taux de calcium et de phosphore.

Ce minéral est un cofacteur enzymatique d'un bon nombre de réactions métaboliques où il est donc indispensable. Il participe à plus de 300 réactions enzymatiques, telles que la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP) qui est la source d'énergie des cellules, la synthèse d'ADN et dans la respiration cellulaire. Le magnésium est également un cofacteur enzymatique dans le cycle de Krebs.

Un quart du magnésium total de l'organisme est stocké dans les muscles. Il est impliqué dans le fonctionnement de la NaK-ATPase responsable du potentiel de membrane des cellules nerveuses, musculaires et cardiaques.

Le magnésium module les échanges transmembranaires de minéraux par effet d'antagonisme du calcium. Il inhibe les canaux cationiques voltage-dépendants et permet donc la régulation de la stimulation neuromusculaire des muscles striés (responsables des mouvements), des muscles lisses (des intestins et artères), et du muscle cardiaque. (111)

Le magnésium intervient également dans le stockage et la libération de la sérotonine dans les fentes synaptiques, un neurotransmetteur, dont un déficit serait responsable d'anxiété et de dépression.

II.2.3.4.5. Causes et symptomatologie d'un déficit en magnésium

Un déficit en magnésium peut être la conséquence d'un apport trop faible en magnésium du fait d'une alimentation de plus en plus carencée, de la prise concomitante de certains médicaments, d'un déséquilibre intestinal entraînant une baisse de l'absorption et des pertes au niveau du tube digestif, ou d'une perte excessive de magnésium due fréquemment à un stress accru. En effet, un stress chronique amplifie l'élimination urinaire de magnésium, et plus il dure dans le temps, plus le déficit est important, et plus la fatigue donc la sensibilité au stress, augmente.

Les femmes enceintes sont davantage exposées à un déficit ou une carence en magnésium. Une carence en magnésium entraîne différents troubles, tant au niveau cardiaque, musculaire que cérébral.

Au niveau cérébral, ce déficit se traduit par une nervosité, une hyperémotivité, de l'anxiété, des troubles du sommeil, une fatigue générale, une mauvaise adaptabilité au stress.

Au niveau musculaire, peuvent être observés des crampes, des douleurs musculaires, un tressautement des paupières, une fatigabilité à l'effort, des paresthésies. Par conséquent, le magnésium permet le maintien d'une fonction musculaire normale.

Au niveau cardiaque, des palpitations peuvent être ressenties, une sensation de gorge nouée, ainsi qu'une oppression thoracique.

Dans toutes les situations énumérées ci-dessus, une supplémentation en magnésium doit être conseillée d'emblée, en raison des rares effets indésirables du magnésium, dont le principal est l'effet laxatif pouvant être grandement contrecarré par le choix d'un magnésium de qualité. (111) (113)

II.2.3.4.6. Supplémentation en magnésium au cours de la grossesse

II.2.3.4.6.1. Contractions utérines

Par son action sur les cellules musculaires lisses, le magnésium peut donc être indiqué pour soulager les contractions utérines survenant systématiquement au cours de la grossesse, quel que soit le stade.

II.2.3.4.6.2. Diabète gestationnel

Dans une publication est étudié l'impact d'une supplémentation concomitante en vitamine D, magnésium, calcium et zinc, chez des femmes souffrant de diabète gestationnel non traitées par hypoglycémifiants. Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle avec un groupe placebo.

30 femmes ont reçu cette supplémentation pendant 6 semaines, et 30 autres ont reçu un placebo pendant 6 semaines.

Chez les 30 femmes enceintes supplémentées, le poids moyen des nouveau-nés est plus bas que chez les femmes ayant reçu un placebo : 3089,8 +/- 519,9 grammes contre 3346,3 +/- 411,1 grammes. Le risque de macrosomie, c'est-à-dire l'accouchement d'un bébé pesant plus de 4 kilogrammes est plus faible chez les 30 femmes enceintes ayant été supplémentées : 3,3% contre 16,6%.

Cette multiple supplémentation semble donc avoir un impact positif sur le fœtus de mère souffrant de diabète gestationnel. Si le fœtus est de poids plus faible, le risque de complications à l'accouchement est ainsi limité et l'accouchement est facilité. (114)

II.2.3.4.6.3. Hypertension artérielle et prééclampsie

Dans une publication sont étudiés les taux sériques en calcium et magnésium chez 120 femmes enceintes souffrant d'hypertension induite par la grossesse et 100 femmes enceintes souffrant de prééclampsie par rapport à 160 femmes enceintes en bonne santé, dont l'âge gestationnel est supérieur à 20 SA chez ces 380 femmes enceintes.

Les résultats indiquent que chez les femmes enceintes souffrant de troubles hypertensifs, les taux sériques en calcium et magnésium retrouvés sont significativement plus faibles que dans le groupe témoin.

Il faut cependant garder à l'esprit que, comme énoncé précédemment, le taux de magnésium circulant est faible puisque stocké à 50% dans l'os et 25% dans les muscles, donc les taux sériques circulants ne sont pas forcément représentatifs des réserves totales de magnésium de l'organisme.

Il est donc probable mais pas certain qu'une supplémentation en calcium et magnésium quelques mois pendant la conception et pendant toute la grossesse, ait un impact positif sur la survenue de troubles cardiaques de type hypertension et prééclampsie, mais compte tenu d'un bon rapport bénéfice/risque d'une telle supplémentation, il peut être judicieux de conseiller une supplémentation en magnésium. (115)

Dans une autre étude, 500 femmes enceintes ont été recrutées dont l'âge gestationnel était compris entre 18 et 22 SA. 26 d'entre elles ont développé une prééclampsie, détectée à la consultation suivante. Le groupe témoin est constitué de 52 femmes enceintes, deux femmes de même âge gestationnel pour chacun des cas détectés de prééclampsie. Les taux sériques de magnésium ont été définis à plusieurs reprises dans les deux groupes. A été observée une diminution progressive des taux moyens de magnésium sérique tout au long de la période d'étude chez les femmes atteintes de prééclampsie par rapport au groupe témoin. En conclusion, des faibles taux sériques de magnésium sont observés chez les femmes atteintes de prééclampsie, mais encore une fois nous ne sommes pas certains qu'une supplémentation en magnésium au cours de la grossesse pourrait l'éviter. (116)

II.2.3.4.6.4. Précautions à prendre : prise journalière et interactions

Bien que les besoins journaliers en magnésium chez la femme enceinte doivent atteindre 400 mg au lieu de 300 mg dans la population générale, la supplémentation en magnésium doit s'effectuer en plusieurs prises quotidiennes.

Une dose de 100 mg par prise est à privilégier, pour que l'assimilation du magnésium soit optimale et pour ainsi éviter le risque d'effet laxatif.

Il est important d'expliquer à la femme enceinte au comptoir les différents aliments, médicaments, ou toxiques, qui semblent avoir un impact sur l'efficacité de cette supplémentation en magnésium.

Cette variabilité d'assimilation peut être la conséquence d'une baisse de l'absorption du magnésium, ou d'une hausse de son excrétion urinaire.

L'absorption du magnésium entre en compétition avec celle du calcium. *La supplémentation en magnésium doit être prise préférentiellement à deux heures de distance de tout apport en calcium. Pour simplifier, une prise de magnésium à deux heures de distance des repas est à conseiller.*

L'assimilation du magnésium est inhibée par l'ingestion d'aliments contenant des phytates et des oxalates et est dose-dépendante. Les phytates sont présents dans les huiles végétales, les noix, les légumineuses, les haricots, les céréales... Les oxalates sont présents dans les épinards, la rhubarbe, les noix, le céleri, le thé noir, le cacao...

Les fibres fermentescibles dans le colon augmentent l'assimilation du magnésium. C'est le cas des haricots, asperges, artichauts, bananes... (117) (111)

En revanche, un apport important d'alcool entraîne une fuite urinaire de magnésium. Les diurétiques hypokaliémisants et les diurétiques thiazidiques sont souvent responsables d'un déficit en magnésium par augmentation de son excrétion urinaire.

Consommer du magnésium peut avoir une incidence sur l'absorption digestive de certains médicaments. Cependant, les exemples ci-dessous font l'objet d'une petite parenthèse puisqu'ils sont contre-indiqués chez la femme enceinte.

Une prise concomitante de magnésium avec des antibiotiques de la famille des tétracyclines et des fluoroquinolones a pour conséquence une diminution de l'absorption digestive de ces antibiotiques par formation de chélates. La supplémentation en magnésium devra être prise à distance de 2 à 3 heures de ces médicaments. Il en est de même quant à l'utilisation concomitante de magnésium et les bisphosphonates, utilisés dans le traitement de l'ostéoporose. Le magnésium interfère avec l'absorption des bisphosphonates et doit donc être pris à 2 ou 3 heures de distance de ces médicaments.

II.2.3.5. Supplémentation en fer

Bien qu'une supplémentation en fer soit fréquemment prescrite par le gynécologue ou le généraliste qui suit la femme enceinte, le pharmacien d'officine peut parfois être amené à le conseiller après un échange au comptoir avec la patiente.

II.2.3.5.1. Besoins journaliers en fer

L'organisme d'une femme contient environ 3 grammes de fer, contre 5 grammes chez l'homme. Les besoins quotidiens en fer sont de l'ordre de 1 à 2 milligrammes par jour, quantité correspondant aux pertes journalières normales en fer. Cependant, les apports nutritionnels conseillés en fer sont de 9 milligrammes par jour chez l'homme, et 16 milligrammes par jour chez une femme non ménopausée.

Lors de la grossesse, les apports nutritionnels conseillés sont considérablement augmentés puisqu'il est nécessaire de satisfaire les besoins du fœtus et de la maman. Les

carences en fer au cours de la grossesse sont par conséquent très fréquentes et peuvent avoir des effets néfastes sur la santé de la femme enceinte, sur le développement du fœtus, et sur le déroulement de la grossesse.

Selon ses dernières directives, l'Organisation Mondiale de la Santé recommande chez la femme enceinte une supplémentation quotidienne en fer par voie orale de 30 à 60 milligrammes de fer élémentaire, 60 milligrammes correspondant à 300 milligrammes de sulfate ferreux, 180 milligrammes de fumarate ferreux, ou 500 milligrammes de gluconate ferreux. (118)

II.2.3.5.2. Supplémentation en fer et publications

Des études ont été réalisées sur un panel de femmes enceintes afin de comparer les effets d'une supplémentation orale quotidienne en fer par rapport à un groupe de femmes enceintes n'ayant pas reçu de supplémentation ou ayant reçu un placebo.

Une supplémentation préventive en fer chez la femme enceinte semble réduire l'anémie maternelle à terme de 70%, et la déficience en fer à terme de 57% par rapport au groupe témoin n'ayant pas reçu de supplémentation. Les femmes enceintes ayant reçu une supplémentation en fer ont eu pour la plupart des concentrations en hémoglobine supérieures à 130 g/L de sang lors de la grossesse, à terme, et en post partum (valeur normale 120 à 160 g/L).

Aussi, les femmes supplémentées en fer pourraient donner naissance à moins de nouveau-nés de faible poids comparé à des femmes n'ayant pas été supplémentées (8,4% versus 10,3%) selon une étude effectuée sur 17613 femmes, et moins de naissances prématurées selon une étude menée sur 19286 femmes enceintes. Ces résultats sont à utiliser avec parcimonie puisque les résultats ne sont statistiquement pas significatifs.

En résumé, la supplémentation en fer pendant la grossesse réduit le risque d'anémie maternelle et de déficience en fer au cours de la grossesse. (119)

II.2.3.5.3. Conséquences d'une carence en fer chez la mère et l'enfant

Une carence en fer peut engendrer chez la femme enceinte, une asthénie chronique (fatigue physique et intellectuelle), une moindre résistance aux infections, des troubles de l'humeur avec irritabilité, des difficultés de concentration.

D'après l'analyse des publications précédentes, une carence en fer n'est pas sans conséquence pour le fœtus ou le nourrisson puisqu'elle est associée à un risque de petit poids à la naissance et d'accouchement prématuré.

II.2.3.5.4. Fonctions physiologiques du fer

Le fer contenu dans l'hémoglobine est un élément essentiel puisqu'il participe au transport de l'oxygène des poumons vers les différents tissus. Le fer est également contenu

dans la myoglobine, protéine permettant le stockage de l'oxygène dans les muscles. Ce fer contenu dans ces deux protéines représente environ deux tiers du fer total de l'organisme.

Le fer est aussi un composant de nombreuses enzymes responsables de différentes réactions ayant des rôles biologiques majeurs.

Voici quelques exemples d'enzymes contenant du fer avec leur rôle respectif :

- les catalases et les peroxydases : permettent de lutter contre la production de radicaux libres et ont donc une action antioxydante de l'organisme,
- les monoxygénases : permettent la synthèse de neurotransmetteurs tels que la dopamine et la sérotonine,
- les cytochromes P450 : entrent le métabolisme de nombreux médicaments,
- les désaturases : permettent la synthèse des acides gras insaturés,
- la xanthine oxydase : responsable de la synthèse d'acide urique,
- la ribonucléotide réductase : permet la synthèse d'ADN,
- les lipoxygénases : permettent la synthèse des eicosanoïdes ... (120) (121)

II.2.3.5.5. Absorption, distribution et régulation de la quantité de fer dans l'organisme

Le fer apporté par l'alimentation arrive dans l'intestin grêle où il est absorbé. L'absorption se fait par les entérocytes composant la muqueuse intestinale sous forme de Fe^{2+} , c'est-à-dire le fer hémique, ayant un coefficient d'absorption de l'ordre de 25%. (122)

Le fer non hémique, sous forme de Fe^{3+} , n'est pas directement assimilable et a un coefficient d'absorption inférieur à 5%. Ce fer non hémique est réduit par une ferriréductase afin d'être absorbé sous forme de fer ferreux Fe^{2+} .

Seule une partie du fer est absorbée et passe dans le sang où il est lié à la transferrine, protéine qui lui sert de transporteur afin d'être distribué au foie et la moelle osseuse.

Lorsque le fer pénètre dans les cellules cibles, il est dirigé vers une zone de transit où il est directement utilisable par les cellules. L'excédent de fer est stocké dans la ferritine. Les valeurs usuelles de la ferritine sont comprises entre 15 et 150 $\mu\text{g/L}$ de sang chez la femme. La ferritine est considérée comme étant un indicateur du niveau de réserve en fer.

Dans le foie, le fer sera stocké dans la ferritine, et dans la moelle osseuse, il entre dans la fabrication des globules rouges.

Le fer provenant de la phagocytose des globules rouges en fin de vie par les macrophages représentant 95% du fer total circulant, est réutilisé. Les 5% restants correspondent au fer libéré par les entérocytes. Les pertes quotidiennes en fer sont donc très faibles et représentent 1 à 2 milligrammes par jour, pertes normalement compensées par les apports alimentaires quotidiens. Par conséquent, le métabolisme du fer s'effectue quasiment en circuit fermé.

Les valeurs normales du fer sérique chez la femme sont comprises entre 0,5 et 1,6 mg/L .

Si la quantité de fer circulant est trop élevée, le foie synthétise une hormone, l'hépcidine. La synthèse de cette hormone conduit à une baisse du fer sérique, une baisse de saturation de la transferrine, une diminution de la quantité de fer distribuée aux organes, et une augmentation de l'excrétion fécale du fer. (119)

II.2.3.5.6. Interactions

L'absorption intestinale du fer peut être majorée ou minorée dans certaines situations. La consommation de fer peut engendrer une diminution de l'absorption de certains médicaments.

L'absorption du fer non héminique, c'est-à-dire le fer présent dans les aliments d'origine végétale, est améliorée en présence de fer héminique, c'est-à-dire le fer contenu dans les aliments d'origine animale. Sachant que l'absorption intestinale du fer est possible lorsqu'il est sous la forme de Fe^{2+} , les éléments à effet réducteur qui transforment Fe^{3+} en Fe^{2+} , augmentent donc l'absorption du fer. C'est le cas de la vitamine C et de certains acides aminés tels que la cystine, la lysine, et l'histidine.

L'absorption intestinale du fer se trouve diminuée lorsque la prise de fer est concomitante à la prise de café, de thé ou de vin rouge contenant des tanins entraînant la chélation du fer. Il en est de même pour la prise de calcium et de phosphates, qui chélatent le fer. Par conséquent, il est important que le pharmacien d'officine précise à la femme enceinte les modalités de prise de cette supplémentation en fer.

Il est conseillé d'utiliser ces compléments alimentaires à deux heures de distance des repas et de la prise de thé et café, pour ainsi garantir une absorption et une efficacité maximales du fer.

L'association concomitante de fer et de sels de magnésium, calcium, et aluminium est à éviter en raison de la diminution de l'absorption des sels de fer. Il est nécessaire d'attendre deux heures entre les différentes prises.

De manière générale et pour simplifier, la supplémentation en fer peut être faite au coucher pour éviter tout désagrément. (123)

L'association de fer avec un certain nombre de médicaments fait l'objet de précautions d'emploi, nécessitant leur prise à au moins deux heures d'intervalle. En effet, s'ils sont pris de façon rapprochée, le fer diminue l'absorption intestinale des tétracyclines, des antiacides, des hormones thyroïdiennes, des fluoroquinolones, des biphosphonates, des dérivés de la dopamine de type méthyldopa ou lévodopa. Cependant, le risque d'être dans ces cas de figure est moindre chez la femme enceinte, puisque la plupart des médicaments cités précédemment sont contre-indiqués lors de la grossesse.

II.2.3.6. Supplémentation en acides gras

II.2.3.6.1. Acides gras – Généralités

Il existe deux catégories d'acides gras : les acides gras saturés et les acides gras insaturés. Les acides gras saturés ne possèdent pas de double liaison carbone-carbone. Les acides gras insaturés comportent au moins une double liaison carbone-carbone.

En nomenclature chimique, le premier atome de carbone est celui de la fonction carboxyle, et le dernier étant le carbone oméga.



Par exemple, cette molécule ci-dessus est un acide gras à 18 atomes de carbone, avec 4 doubles liaisons, dont la première se situe sur le 3^{ème} atome de carbone en partant de la fin. La dénomination de cet acide gras peut être la suivante : 18:4 ω3. (124)

Seuls les acides gras polyinsaturés seront développés ici. Les acides gras polyinsaturés ont deux rôles essentiels : un rôle structural, puisqu'ils structurent les membranes cellulaires sous forme de phospholipides, et un rôle fonctionnel car ce sont des précurseurs des prostaglandines.

II.2.3.6.2. Les acides gras dans l'alimentation

Certains acides gras sont dits essentiels, c'est-à-dire qu'ils doivent absolument être apportés par l'alimentation, ou à défaut, apportés par des compléments alimentaires, puisqu'ils ne sont pas synthétisés de façon endogène par l'organisme.

Il existe deux acides gras essentiels : l'acide alpha-linolénique, chef de file de la famille des acides gras ω3, et l'acide linoléique, chef de file de la famille des acides gras ω6.

Les aliments riches en ω3 sont les poissons gras tels que le maquereau, le saumon, le thon, le hareng, mais aussi certaines huiles telles que l'huile de noix, de soja, de colza.

Les aliments riches en ω6 sont le beurre, le fromage, la charcuterie, la viande rouge, et certaines autres huiles telles que l'huile de tournesol, d'onagre, de bourrache, de pépins de raisins. (120)

Idéalement, le rapport entre ω3 et ω6 apportés par l'alimentation doit être de 1/5. Dans les pays industrialisés, l'alimentation tend plutôt vers une consommation supérieure en ω6. Ce déséquilibre entre ω3 et ω6 augmenterait le risque de maladies cardiovasculaires, d'allergie et d'inflammation.

II.2.3.6.3. Métabolisme des acides gras ω3

L'acide alpha-linolénique (ALA) est contenu essentiellement dans les aliments d'origine végétale. Il est transformé dans l'organisme en acides gras à chaîne plus longue et avec davantage d'insaturations, grâce à des enzymes, les élongases et les désaturases, en acide eicosapentaénoïque (EPA), et docosahexaénoïque (DHA). L'acide alpha-linolénique est donc considéré comme étant le précurseur des acides gras polyinsaturés EPA et DHA.

Les élongases et les désaturases nécessitent plusieurs cofacteurs pour être fonctionnelles, tels que le zinc, le magnésium, la vitamine B3, la vitamine B6, la vitamine B8, la vitamine C. Ces cofacteurs doivent être présents en quantité suffisante et utilisables. Leur carence ou l'inhibition de leur action enzymatique pouvant être causée par du stress, ou la consommation d'alcool par exemple, vont conduire à des déficits en EPA et en DHA.

Bien que l'acide alpha-linolénique soit apporté par l'alimentation, son taux de conversion en acides docosahexaénoïque et eicosapentaénoïque sera faible, d'où l'intérêt de consommer directement des poissons gras, riches en EPA et DHA. (125)

II.2.3.6.4. Bienfaits des acides gras ω 3

II.2.3.6.4.1. ω 3 et système cardiovasculaire

Le risque de maladies cardiovasculaires au cours de la vie semble être plus faible chez les populations consommant du poisson gras en forte quantité (les Inuits...), c'est-à-dire entre une et quatre portions par semaine.

Pour un apport suffisant en ω 3 EPA et DHA, il est nécessaire de consommer deux à trois portions de poissons gras par semaine tels que du saumon, du thon, du maquereau, des anchois, des sardines...

L'EPA et le DHA ont un effet protecteur cardiovasculaire. Ils permettent de réduire la pression artérielle chez les personnes hypertendues, de réduire la triglycéridémie, et de réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire chez les personnes ayant déjà subi un événement d'ordre cardiaque.

Des études ont été réalisées sur plus de 112 000 patients à travers 79 essais cliniques randomisés pendant au moins un an. L'objectif a été d'étudier les effets d'une supplémentation DHA et EPA, et les effets d'une supplémentation en acide alpha-linolénique ALA.

L'augmentation des taux d'EPA et de DHA semble réduire légèrement le risque de décès coronarien et d'accidents coronariens (données de haute certitude). En revanche, il n'y a peu ou pas de différence entre les groupes de patients ayant été supplémentés en ω 3 et ceux n'en ayant pas consommé, concernant les décès d'origine cardiovasculaire, les accidents vasculaires cérébraux, et les troubles du rythme cardiaque, données qualifiées de certitude modérée.

La triglycéridémie semble être réduite de 15% chez les patients ayant été supplémentés en ω 3, et les effets sont dose-dépendants. Les données ont été qualifiées probantes de haute certitude. (125)

II.2.3.6.4.2. ω 3 et processus inflammatoires et immunitaires

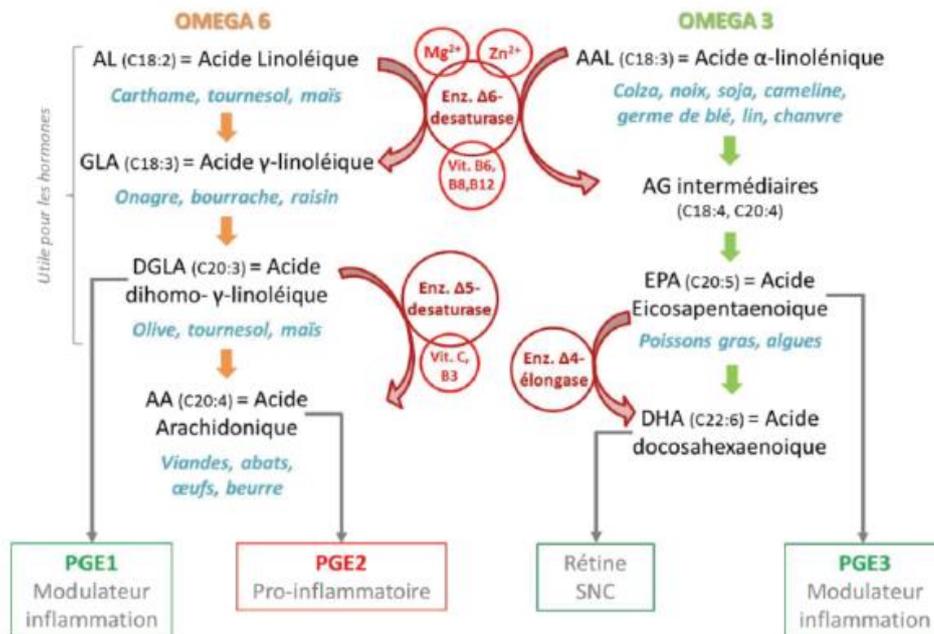


Figure 6 : Métabolisme des acides gras

Source : médecin intégrée

Comme le montre la partie droite du schéma ci-dessus, les acides ω 3 et en particulier l'EPA, sont des précurseurs des prostaglandines de type 3 nommées PGE3, prostaglandines considérées comme modulatrices des phénomènes inflammatoires et allergiques.

Les ω 3 semblent réduire la synthèse des prostaglandines inflammatoires nommées PGE2 par phénomène de compétition enzymatique. Ces prostaglandines sont synthétisées à partir de l'acide arachidonique via des enzymes nommées cyclooxygénases 1 et 2 (cibles des anti-inflammatoires non stéroïdiens), acide arachidonique dont le précurseur est l'acide linoléique.

Pour résumer, le DHA et l'EPA seraient capables d'inhiber plusieurs aspects de l'inflammation, comme la production d'eicosanoïdes tels que les PGE2 et les leucotriènes pro-inflammatoires (LT5) qui en découlent à partir de l'acide arachidonique, la production de cytokines pro-inflammatoires et la chimiotaxie des leucocytes. (126)

II.2.3.6.4.3. ω 3 et fonctions cognitives

Le cerveau est constitué d'acides gras à 60%, et les deux tiers d'entre eux sont des ω 3.

L'acide docosahexaénoïque étant un des constituants majeurs des membranes cellulaires nerveuses, il contribue à la transmission synaptique, permet le développement et le bon fonctionnement du cerveau et de la rétine, et joue un rôle dans les phénomènes de mémorisation.

Il est donc évident qu'une consommation suffisante de DHA lors de la grossesse serait bénéfique pour le fœtus et permettrait un développement optimal de son système nerveux et de sa rétine. Le DHA est stocké dans le tissu adipeux du fœtus et sera utilisé les premières années de vie du nourrisson pour terminer la maturation cérébrale.

Le rôle du pharmacien d'officine est par conséquent important puisqu'il est bénéfique de conseiller à la femme enceinte d'augmenter ses apports en acides gras $\omega 3$ lors de sa grossesse et notamment lors du dernier trimestre lors de la maturation des organes du fœtus (besoins accrus en $\omega 3$), et lors de l'allaitement s'il a lieu. En effet, c'est lors du dernier trimestre que le cerveau fœtal se développe le plus rapidement. L'organisme de la femme enceinte peut également stocker le DHA, qui sera bénéfique pour le nourrisson s'il est allaité.

Cette augmentation d'apports en acides gras $\omega 3$, peut s'effectuer par une consommation plus importante d'aliments riches en $\omega 3$, ou bien grâce à des compléments alimentaires vendus en pharmacie. (127)

Ces acides gras $\omega 3$ auraient également une multitude d'effets positifs concernant la santé mentale des individus, allant de troubles de l'attention, à une déficience cognitive, voire à une survenue de dépression. Ces effets ne seront pas cependant pas développés ici.

II.2.3.6.4.4. Acides gras et grossesse

- Acides gras et risque de naissances prématurées

Des études ont été faites sur 19 927 femmes enceintes, à travers 70 essais contrôlés randomisés. Les femmes enceintes ont été classées en deux groupes, celles recevant des acides gras polyinsaturés à longue chaîne $\omega 3$, et celles recevant un placebo. L'incidence de naissances prématurées ou très prématurées chez les femmes enceintes ayant reçu des $\omega 3$ au cours de la grossesse, s'est avérée plus faible que chez les femmes n'en ayant pas consommé.

Le risque de naissances prématurées c'est-à-dire avant 37 SA, établi à partir de 26 essais contrôlés randomisés et grâce à 10 304 femmes enceintes participantes, est de 11,9% chez celles ayant reçu des $\omega 3$ au cours de leur grossesse, contre 13,4% dans l'autre groupe (risque relatif de 0,89 et intervalle de confiance à 95% de 0,81 à 0,97), données qualifiées probantes de haute qualité.

Le risque de naissances très prématurées c'est-à-dire avant 34 SA, établi à partir de 9 essais contrôlés randomisés et grâce à 5 204 femmes enceintes participantes, est de 2,7% chez celles ayant été supplémentées en $\omega 3$ au cours de leur grossesse, contre 4,6% dans l'autre groupe (risque relatif 0,58 et intervalle de confiance à 95% de 0,44 à 0,77), données qualifiées probantes de haute qualité.

Concernant les grossesses ayant dépassé le terme, elles semblent être plus nombreuses chez les femmes enceintes ayant été supplémentées en $\omega 3$, 2,6% contre 1,6%, mais les données recueillies ont été qualifiées de moyennes. (128)

- **Acides gras et risque de complications néonatales**

10 essais contrôlés randomisés sur 7 416 naissances ont permis de dire qu'il est possible mais pas certain que la supplémentation de la femme enceinte en acides gras $\omega 3$ permette de réduire le risque de décès néonatal (62 nourrissons décédés sur 3 715 naissances dont la mère a été supplémentée, contre 83 nourrissons décédés sur 3 701 naissances lorsque la mère n'a pas été supplémentée en $\omega 3$).

9 essais contrôlés randomisés sur 6 920 naissances ont permis de dire qu'il est possible mais pas certain que la supplémentation en $\omega 3$ de la femme enceinte permette de réduire le nombre d'admissions en soins néonataux (483 nourrissons admis en néonatalogie sur 3 475 nourrissons dont la mère a été supplémentée en $\omega 3$ contre 519 nourrissons admis sur 3 445 nourrissons dont la mère n'a pas été supplémentée). (128)

- **Acides gras et poids à la naissance**

15 essais contrôlés randomisés sur 8 449 femmes enceintes participant aux études ont permis de mettre en évidence que le risque de donner naissance à un nourrisson de faible poids est plus faible lorsque la femme enceinte a été supplémentée en $\omega 3$, par rapport aux autres femmes enceintes n'ayant pas été supplémentées : 14% de naissances de faible poids contre 15,6% de naissances de faible poids, avec un risque relatif de 0,90 et un intervalle de confiance à 95% de 0,82 à 0,99, données qualifiées de probantes.

Le nombre de grands nourrissons à la naissance semble légèrement augmenté à la suite d'une supplémentation en $\omega 3$ (risque relatif de 1,15 et intervalle de confiance à 95% de 0,97 à 1,36 sur 6 essais contrôlés randomisés et 3 722 femmes enceintes participantes, mais données qualifiées de moyennes). (128)

- **Acides gras et santé mentale en post partum**

De nombreuses études ont déjà été réalisées pour essayer d'établir un lien entre une augmentation d'apports en acides gras $\omega 3$ au cours de la grossesse et la survenue d'une dépression post-partum. Les résultats ne semblent pas concluants.

- **Acides gras et maladies allergiques infantiles**

Une supplémentation en acides gras au cours de la grossesse via des compléments alimentaires, ou une augmentation des apports via l'alimentation, pourrait permettre de prévenir les maladies allergiques infantiles, notamment l'atopie, l'eczéma, et aussi l'asthme.

En effet, il a été prouvé qu'un développement immunitaire précoce peut être influencé par des facteurs nutritionnels. Les acides gras polyinsaturés étant les principaux constituants des phospholipides membranaires, ils permettent aux protéines membranaires d'exercer leurs actions, et donc ont indirectement un rôle de régulation de la signalisation cellulaire et l'expression génique. Les APGI peuvent par conséquent moduler les fonctions des cellules immunitaires, y compris la composante inflammatoire car comme indiqué précédemment, ils permettraient de réduire la production de médiateurs pro-inflammatoires, et peuvent influencer le développement de maladies allergiques. (129)

L'eczéma atopique est une maladie chronique inflammatoire de la peau, d'où le bienfait potentiel des acides gras polyinsaturés pour maintenir la santé de la peau, améliorer les troubles cutanés et contrôler l'inflammation.

Pour résumer, conseiller une supplémentation en acides gras $\omega 3$ à une femme enceinte au cours de sa grossesse présente de nombreux avantages, allant du développement du cerveau et de la rétine du fœtus, aux maladies infantiles d'origine allergique ou inflammatoire.

II.2.3.7. Supplémentation en vitamine D

II.2.3.7.1. Généralités

La vitamine D fait partie du groupe des vitamines liposolubles. Dans le corps humain elle existe sous deux formes : la vitamine D2 issue de produits d'origine végétale, l'ergocalciférol ; et la vitamine D3 issue de produits d'origine animale, le cholécalciférol.

La vitamine D a deux origines, l'alimentation et la synthèse cutanée. Peu d'aliments en contiennent puisque cette vitamine est présente dans les poissons gras, les œufs, le lait, le beurre, les champignons. Bien souvent, cet apport alimentaire ne suffit pas à couvrir les besoins en vitamine D du corps humain. Cette vitamine provient fort heureusement d'une autre source, majoritaire, puisqu'elle est synthétisée par les couches profondes de l'épiderme sous l'effet des rayons solaires ultraviolets (UVB).

En France, la prévalence de personnes carencées varie considérablement entre le Nord et le Sud du fait des différences d'ensoleillement en fonction des régions. On estime à 7% le nombre de personnes carencées en vitamine D sur la Côte d'Azur, contre 29% des personnes dans le Nord de la France. La quantité de vitamine D produite au niveau cutané dépend également de la quantité de mélanine produite par la peau. (130)

II.2.3.7.2. Apports journaliers recommandés

Les apports journaliers recommandés en vitamine D ne sont pas uniformisés car varient en fonction des organismes de santé et des populations concernées.

Dans la population générale adulte, la dose journalière recommandée peut être estimée selon un score de risque de carence en vitamine D basé sur les paramètres suivants : le sexe, l'indice de masse corporelle, l'activité physique, la latitude de résidence (ligne mi-Bretagne mi-Alsace), la saison, l'exposition solaire habituelle et le phototype selon Fitzpatrick.

Le calcul de ce score est donc basé sur des caractéristiques individuelles faciles d'accès à travers un simple questionnaire. Ce score a été développé à partir des résultats de l'étude de cohorte SU.VI.MAX., et concerne 1557 adultes âgés de 35 à 65 ans non supplémentés en vitamine D.

Ce score peut être utilisé pour éventuellement éviter des supplémentations systématiques en vitamine D qui n'ont pas toujours lieu d'être, et d'éviter dans certains cas des dosages coûteux de la vitamine D dans le sang.

Les différents points recueillis doivent être additionnés pour établir le score. Le nombre de points recueillis pour chaque item varie entre 0 et 3 points. Par exemples, un IMC supérieur à 30 rapporte 2,5 points ; une latitude de résidence au nord de la ligne mi-Bretagne mi-Alsace rapporte 2 points ; une forte exposition au soleil ne rapporte pas de point.

Un score inférieur à 7 indique un faible risque d'insuffisance en vitamine D (définie dans la prochaine sous-partie). Un score compris entre 7 et 9 indique un risque modéré d'insuffisance en vitamine D. Un score supérieur ou égale à 9 montre un risque élevé d'insuffisance en vitamine D.

Pour un score supérieur ou égal à 7, la sensibilité et la spécificité obtenues sont respectivement 0,67 et 0,63, et les valeurs prédictives positive et négative sont respectivement 0,70 et 0,59. 70% des personnes ayant obtenu un score supérieur ou égal à 7 présentaient effectivement une insuffisance en vitamine D, et 80% des personnes ayant obtenu un score supérieur ou égal à 9 présentaient effectivement une carence en vitamine D. (131)

Selon l'ANSES, Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, les apports journaliers recommandés en vitamine D sont de 15 µg soit 600 UI pour les hommes et les femmes adultes. De manière générale 1 µg est égal à 40 UI. Administrer de la vitamine D de façon journalière sous forme de gouttes et à des doses faibles semble être à privilégier, plutôt que sous forme d'ampoules correspondant à des doses de charge.

Certaines tranches d'âges constituent des populations à risque de carence en vitamine D, à cause d'une exposition au soleil insuffisante ou bien des besoins accrus en vitamine D, et certaines pathologies entraînent un risque de carence, par exemple celles affectant l'absorption intestinale de vitamine D. Ce sont les nourrissons, les enfants, les personnes âgées, et les femmes enceintes qui sont concernés. (132)

II.2.3.7.3. Métabolisme et mécanisme d'action

Sous l'action du soleil et plus particulièrement grâce aux UVB, la peau produit de la vitamine D3 à partir du cholestérol, une molécule nommée 7-déhydrocholestérol.

Ce 7-déhydrocholestérol est transporté dans la circulation sanguine grâce à une protéine nommée DBP ou vitamine D Binding Protein. Cette molécule est ensuite métabolisée au niveau hépatique et transformée par hydroxylation en 25-hydroxy vitamine D (ou calcidiol). C'est sous cette forme de 25-hydroxy vitamine D que la vitamine D peut être dosée dans le sang, permettant de déceler une potentielle carence. Ce dosage n'est pas souvent réalisé en routine.

Une carence en vitamine D est dite sévère lorsque la concentration en 25-hydroxy vitamine D est inférieure à 25 nmol/L ou 10 ng/mL, et peut être à l'origine du rachitisme et de l'ostéomalacie. Lorsque la concentration sanguine en 25-hydroxy vitamine D est comprise entre 25 et 75 nmol/L ou 10 et 30 ng/mL, on parle d'insuffisance en vitamine D.

Toujours liée à sa protéine de transport dans la circulation sanguine, la 25-hydroxy vitamine D est transportée vers les glomérules rénaux, puis transformée par la 1α-hydroxylase

en 1,25-dihydroxy-vitamine D3 (ou calcitriol). La 1 α -hydroxylase est également présente dans différents sites extra-rénaux tels que le cerveau, la prostate, le placenta, les kératinocytes, les ostéoblastes, les macrophages, mais constituent des sites mineurs de production de la vitamine D3. (133)

Le calcitriol, véritable hormone stéroïde hypercalcémiant et hyperphosphatémiant, est le métabolite actif de la vitamine D3 et est transporté vers ses récepteurs spécifiques sur les tissus cibles. Les tissus cibles de la vitamine D3 sont nombreux : les cellules intestinales, les ostéoblastes, les tubules rénaux, les parathyroïdes, l'épiderme, le pancréas, le cerveau, le myocarde.

Au niveau osseux, le calcitriol permet la minéralisation osseuse et favorise la résorption ostéoclastique de l'ancien os. Au niveau de l'intestin, le calcitriol stimule l'absorption duodénale du calcium et du phosphore. (134)

II.2.3.7.4. Rôles de la vitamine D

II.2.3.7.4.1. Effets musculosquelettiques

Chez le jeune enfant en croissance, une hypovitaminose peut engendrer le rachitisme. Chez l'adulte, une hypovitaminose peut entraîner l'ostéomalacie, correspondant à un trouble de la minéralisation osseuse. Chez la personne âgée, une carence en vitamine D peut constituer un terrain favorable à l'ostéoporose, maladie caractérisée par une faible masse minérale et une atteinte de la microarchitecture osseuse. Ces personnes âgées carencées sont par conséquent à risque de chutes et donc de fractures, complications très fréquentes responsables d'une forte morbidité et d'une forte mortalité.

Ainsi, la vitamine D est essentielle à un développement normal du squelette du fœtus. Une insuffisance d'apports en vitamine D chez la femme enceinte peut induire un retard de croissance chez le fœtus ou l'enfant à naître, des symptômes de rachitisme et des risques de fractures.

II.2.3.7.4.2. Effets sur l'immunité

La vitamine D contribue également au bon fonctionnement du système immunitaire. Une carence en vitamine D semble augmenter les risques de survenue de certaines pathologies à médiation immunitaire, telles que des maladies auto-immunes, la polyarthrite rhumatoïde, des pathologies cardiovasculaires, certains cancers.

La vitamine D agit en modulant la réaction immunitaire, ou bien en affectant la différenciation des cellules immunitaires. (135)

II.2.3.7.4.3. Effets cardiovasculaires

Une carence en vitamine D pourrait être associée à une augmentation de la prévalence du diabète de type 2, de l'hypertension, d'hypertriglycéridémie, de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral. (136)

II.2.3.7.5. Vitamine D et grossesse

Divers paramètres ont été étudiés chez les femmes enceintes ayant reçu une supplémentation en vitamine D au cours de leur grossesse, comparées à des femmes enceintes appartenant au groupe ayant reçu un placebo.

Le risque de prééclampsie semble réduit chez 499 femmes enceintes ayant été supplémentées, résultat de 4 essais cliniques, avec un risque relatif de 0,48, un intervalle de confiance à 95% de 0,30 à 0,79, données qualifiées de certitude modérée.

Le risque de diabète gestationnel paraît également plus faible chez 446 femmes enceintes supplémentées, résultat de 4 essais cliniques, avec un risque relatif de 0,51, un intervalle de confiance de 0,27 à 0,97, données qualifiées de certitude modérée.

Le risque d'insuffisance pondérale du nourrisson, c'est-à-dire de poids inférieur à 2,5 kg, semble être plus faible chez 697 femmes supplémentées à travers 5 essais cliniques par rapport au groupe témoin. Le risque relatif est de 0,55, l'intervalle de confiance de 0,35 à 0,87, données qualifiées de certitude modérée.

Des données qualifiées de peu fiables ne permettent pas d'établir un lien entre supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse et le risque de naissance prématurée (avant 37 SA), ou bien encore de survenue d'effets indésirables maternels de type hémorragie du post-partum. Des essais supplémentaires de meilleure qualité et sur un échantillon de femmes enceintes plus important sont nécessaires pour conclure qu'il est possible que la supplémentation en vitamine D au cours de la grossesse permette de limiter les effets indésirables maternels. (137)

En résumé, la supplémentation en vitamine D des femmes enceintes semble réduire le risque de diabète gestationnel, de prééclampsie, et d'insuffisance pondérale à la naissance.

De plus, une insuffisance en vitamine D chez la femme enceinte peut être associée à un risque accru de conséquences respiratoires chez le nouveau-né (observées à l'âge de 12 mois), pouvant entraîner l'apparition d'asthme pendant l'enfance. Ces résultats sont tirés d'une étude visant à examiner chez un groupe de femmes enceintes asthmatiques leur statut en vitamine D sur une période définie, dont le but était de déterminer si un meilleur statut vitaminique au cours de la grossesse était associé à des effets respiratoires moins fréquents chez leurs nourrissons. (134)

II.2.3.8. Les probiotiques au cours de la grossesse

II.2.3.8.1. Probiotiques et équilibre de la flore vaginale

II.2.3.8.1.1. Généralités

Le microbiote vaginal, un environnement au pH acide, comprend plus de 100 espèces bactériennes aérobies et anaérobies. Ce microbiote est largement dominé par la présence de

lactobacilles, constituant ainsi la flore de Döderlein. Les bifidobactéries constituent le deuxième type de bactéries le plus important en nombre.

Les lactobacilles et bifidobactéries font donc partie de l'écosystème vaginal normal, et ne deviennent jamais pathogènes. La flore vaginale est aussi composée d'une flore sous dominante commensale constituée d'espèces bactériennes micro aérophiles ou anaérobies strictes de types *Gardnerella*, *Mycoplasma*, *Escherichia coli*, et d'une espèce fongique nommée *Candida albicans*. Celles-ci deviennent parfois pathogènes en cas de déséquilibre de la flore.

II.2.3.8.1.2. Rôles des lactobacilles

Une flore saine et équilibrée permet la protection de la femme contre des pathologies urinaires et vaginales, qu'elles soient d'origine bactérienne, virale ou mycosique.

Ce sont essentiellement les lactobacilles qui jouent ce rôle de protection puisqu'ils adhèrent aux cellules vaginales par fixation sur leurs récepteurs spécifiques. Ils forment un biofilm tapissant la muqueuse vaginale, ce qui permet de lutter efficacement contre les micro-organismes pathogènes.

Les lactobacilles produisent de l'acide lactique par hydrolyse du glycogène dans les cellules vaginales, responsable du maintien du pH autour de 4. Aussi, les lactobacilles, à des degrés divers, produisent du peroxyde d'hydrogène ayant une action oxydative directe délétère pour certaines bactéries. Ils engendrent également la synthèse de bactériocines, des substances protéiques à action antibactérienne. Certains lactobacilles ont la possibilité de produire des agents biosurfactants à action antifongique, antivirale, et antibactérienne. D'autres ont la capacité de se lier aux agents pathogènes limitant ainsi leur expansion. (138)

II.2.3.8.1.3. Variations de composition du microbiote vaginal

Le microbiote vaginal se met en place à la puberté. Sa composition varie en fonction du cycle menstruel, donc varie en fonction des taux de progestérone et d'œstrogènes dans le sang, et dépend aussi de l'âge. Le pH vaginal joue un rôle crucial, puisque l'acidité naturelle de la flore vaginale permet de sélectionner les bactéries commensales et de lutter contre les pathogènes.

Le pH est neutre avant les premières règles, puis est compris entre 3,8 et 4,5 de la puberté à la ménopause. Chez une femme ménopausée, le pH vaginal est plutôt aux alentours de 6, résultat d'une flore moins conséquente en lactobacilles. Une toilette intime inadaptée peut engendrer des variations du pH vaginal et donc un déséquilibre de la flore.

La grossesse et le post-partum favorisent également des variations de composition du microbiote vaginal.

Des facteurs exogènes peuvent provoquer des variations du microbiote vaginal, tels que la prise d'antibiotiques ou d'antifongiques. Ces traitements médicamenteux détruisent plus ou

moins sélectivement les « bonnes » et les « mauvaises » bactéries ou certaines espèces fongiques.

Si l'équilibre du microbiote est rompu, cela se traduit par une diminution significative de la quantité de lactobacilles au profit des bactéries anaérobies, et pourront apparaître des pathologies urinaires, des mycoses, et des vaginoses, via un germe saprophyte devenant pathogène. (139)

II.2.3.8.1.4. Deux microbiotes liés : microbiote vaginal et microbiote intestinal

Le microbiote intestinal peut être considéré comme étant un réservoir du microbiote vaginal. En effet, est retrouvé un fort degré d'homologie d'un point de vue qualitatif et quantitatif entre les bactéries présentes au niveau intestinal et celles présentes au niveau vaginal.

Une prise de probiotiques tels que les lactobacilles et les bifidobactéries par voie orale, permet d'enrichir la flore intestinale mais également la flore vaginale. Ces bactéries semblent pouvoir être capables de transiter d'un site à l'autre, du rectum au vagin, du fait de leur proximité chez les femmes. (140)

II.2.3.8.2. Colonisation du nourrisson

Avoir une flore intestinale et une flore vaginale de qualité au cours du dernier mois de grossesse est primordial puisque cela permettra une colonisation optimale du bébé lors de l'accouchement.

L'ensemencement de l'intestin du nourrisson s'effectue lors de la naissance, par contact avec la flore vaginale de sa mère lors d'un accouchement par voie basse. Un accouchement par césarienne ne permet donc pas une colonisation par cette voie.

C'est au cours des trois premières années de sa vie que l'enfant construit son microbiote intestinal. Son développement est influencé par de nombreux facteurs : la durée de la grossesse, le mode d'accouchement, la composition du régime alimentaire, l'environnement familial, une éventuelle supplémentation en probiotiques, et par des traitements antibiotiques. A l'âge de 3 ans, on considère que le microbiote intestinal est désormais mature. Plus il est riche et diversifié, plus il est efficace. (141)

II.2.3.8.3. Conseiller la femme enceinte à l'officine

Les modalités d'administration des probiotiques par voie orale doivent être précisées au comptoir. Les probiotiques sont des organismes vivants thermosensibles. De ce fait, il est préférable de les prendre à distance des repas, et avec une boisson froide.

II.2.3.8.3.1. Lutte contre les agents pathogènes

Une vaginose bactérienne, résultat d'un déséquilibre de la flore vaginale, est généralement sans gravité chez la femme non enceinte. En revanche, chez la femme enceinte,

une vaginose peut devenir un facteur de gravité puisqu'elle est souvent responsable de prématurité, d'avortement spontané et de petits poids à la naissance. Le risque de complications est d'autant plus élevé si une femme enceinte a présenté des antécédents obstétricaux lors d'une précédente grossesse. (138)

Ces résultats sont tirés d'une étude de cohorte rétrospective. Elle a permis d'étudier le rôle des différents lactobacillus chez une population de femmes enceintes ayant une flore vaginale dite intermédiaire (c'est à dire un score de Nugent compris entre 4 et 6, non détaillé ici), dont l'âge gestationnel à l'accouchement et le poids à la naissance étaient les critères de jugement.

Les germes les plus souvent impliqués dans les infections uro-génitales sont *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* et *Candida albicans*. Une supplémentation en probiotiques pourrait ainsi limiter les risques d'infections urinaires, de mycoses, et de vaginoses.

Pour toutes les raisons énumérées précédemment, la prise de probiotiques de préférence tout au long de la grossesse est à conseiller à la femme enceinte au comptoir. L'objectif d'un traitement par probiotiques est de rééquilibrer l'écosystème vaginal en remplaçant une flore naturelle parfois défaillante, et enfin de créer des conditions favorables permettant une recolonisation naturelle.

Dans cette indication, les compléments alimentaires dont les souches sont le plus souvent utilisées sont : *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus fermentum*, et *Bifidobacterium bifidum*. Plusieurs souches sont nécessaires, puisque les différents lactobacilles n'ont pas tous les mêmes propriétés.

Un grand nombre de laboratoires commercialisent ce genre de spécialités. Les spécialités pouvant être citées sont ERGYPHILUS INTIMA®, OPTIFLOR INTIME®, le PHYSIOFLOR®.

II.2.3.8.3.2. Confort digestif

Au deuxième trimestre de la grossesse, les phénomènes de constipation peuvent devenir un réel problème pour la femme enceinte. Ce sont notamment les fortes concentrations en progestérone de la grossesse qui ralentissent le péristaltisme intestinal et augmentent la réabsorption de l'eau. De plus, l'utérus occupant une place de plus en plus imposante au fur et à mesure de la grossesse, comprime les intestins et perturbe ainsi le transit.

En plus de boire de l'eau abondamment, et de manger des aliments riches en fibres, il peut être intéressant de conseiller une cure de probiotiques durant un à plusieurs mois pour réduire les phénomènes de constipation et limiter les risques de ballonnements. Les souches qui peuvent être utilisées dans cette indication sont *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, dans des proportions variables.

A titre d'exemples, nous pouvons citer l'ERGYPHILUS CONFORT®, le BIOTIC P7®, le LACTIBIANE REFERENCE®, le PROBIOLOG®.

Le principal but est de réensemencer la flore intestinale afin de rétablir l'équilibre nécessaire à un transit et un confort optimal.

II.2.3.8.3.3. Modalités de conservation des probiotiques

La plupart des probiotiques sont à conserver au réfrigérateur à environ 4°C afin de garantir la qualité des produits jusqu'à la date de péremption indiquée sur les emballages.

Conclusion

Le suivi médical de la grossesse en France est très rigoureux afin d'éviter les complications liées à la grossesse et de la mener à terme dans les meilleures conditions possibles. Les complications peuvent être fœtales ou maternelles et de sévérité variable. A titre d'exemples, celles pouvant être retrouvées sont une anémie, un diabète gestationnel, une prééclampsie, une infection à streptocoque du groupe B, une quantité excessive ou insuffisante de liquide amniotique. En cas de complications, cette grossesse est dite à risque et nécessite une surveillance accrue avec des visites prénatales rapprochées et des échographies plus nombreuses.

L'accompagnement et la prise en charge de la femme enceinte peuvent être qualifiés de pluridisciplinaires puisque chaque professionnel de santé a sa place au sein de l'équipe médicale afin de garantir le bon déroulement de la grossesse.

Comme nous avons pu le constater précédemment, le pharmacien peut intervenir à différents stades de la grossesse puisqu'il a également un rôle important en amont de la grossesse. Il peut orienter une femme désireuse d'avoir un enfant vers la réalisation d'une consultation pré-conceptionnelle, indispensable chez les femmes souffrant de certaines pathologies. Il a un rôle privilégié durant la grossesse, grâce aux conseils pouvant être donnés à la femme enceinte, notamment des conseils en nutrition et micronutrition.

En plus de cela, des troubles et petits maux de la grossesse généralement sans gravité et non développés ici, peuvent être réduits, soulagés grâce à des conseils à l'officine. Les sujets les plus fréquemment évoqués par la femme enceinte au comptoir sont la prévention ou le traitement des vergetures liées à la grossesse, les douleurs mammaires, les dorsalgies, les mycoses, les infections urinaires, les troubles du sommeil et les brûlures d'estomac. Ceci met en évidence la place grandissante de l'équipe officinale dans l'accompagnement de la femme enceinte, du fait de la proximité et de la facilité de se rendre à l'officine.

Références bibliographiques

1. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_547976/en/suivi-et-orientation-des-femmes-enceintes-en-fonction-des-situations-a-risque-identifiees
2. La consultation préconceptionnelle [Internet]. [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/grossesse/197-la-consultation-preconceptionnelle-2>
3. Grossesse et projet de grossesse [Internet]. [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/La-vaccination-au-cours-de-la-vie/Grossesse-et-projet-de-grossesse>
4. Vitamine B9 ou acide folique | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-b9-ou-acide-folique>
5. grossesses_a_risque_-_recommandations.pdf [Internet]. [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-04/grossesses_a_risque_-_recommandations.pdf
6. Consensus-dexperts-HTA-et-Grossesse-de-la-SFHTA-Déc.-2015.pdf [Internet]. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2017/03/Consensus-dexperts-HTA-et-Grossesse-de-la-SFHTA-D%C3%A9c.-2015.pdf>
7. EPILEPSIE GROSSESSE 2019.indd. :2.
8. La consultation préconceptionnelle [Internet]. [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/grossesse/197-la-consultation-preconceptionnelle-2>
9. La consultation du 1er mois de grossesse [Internet]. [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/m/grossesse/202-la-consultation-du-1er-mois-de-grossesse>
10. Gonadotrophine chorionique humaine (hCG) : structure, sécrétion, physiologie et intérêts cliniques [Internet]. [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/hCG_gonadotrophine_chorionique_humaine.html
11. L'interprétation de la courbe de température pour tomber enceinte [Internet]. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sexo-gynec/2514921-courbe-de-temperature-ovulation/>
12. Grossesse : incompatibilité RH, diabète et HTA [Internet]. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/grossesse-difficultes/diabete-hta-incompatibilite-rh>
13. Résumé des caractéristiques du produit - RHOPHYLAC 300 microgrammes/2 ml, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68484547&typedoc=R>
14. Toxoplasmose : fiche [Internet]. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: https://www.memobio.fr/html/para/pa_fi_tox.html

15. Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse et dépistage prénatal de l'hépatite B – Pertinence des modalités de réalisation [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_893585/fr/surveillance-serologique-et-prevention-de-la-toxoplasmose-et-de-la-rubeole-au-cours-de-la-grossesse-et-depistage-prenatal-de-l-hepatite-b-pertinence-des-modalites-de-realisation
16. Toxoplasmose - avidité anticorps - IgG - sérum | Référentiel des examens [Internet]. Eurofins Biomnis. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/en/english-news/>
17. Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse et dépistage prénatal de l'hépatite B – Pertinence des modalités de réalisation [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_893585/fr/surveillance-serologique-et-prevention-de-la-toxoplasmose-et-de-la-rubeole-au-cours-de-la-grossesse-et-depistage-prenatal-de-l-hepatite-b-pertinence-des-modalites-de-realisation
18. Toxoplasmose oculaire [Internet]. SNOF. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.snof.org/encyclopedie/toxoplasmose-oculaire>
19. Carole - 2017 - Haute Autorité de santé.pdf [Internet]. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-02/argumentaire_toxoplasmose_me_to.pdf
20. Diagnostic et traitement de la toxoplasmose [Internet]. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/toxoplasmose/diagnostic-traitement>
21. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. De Boeck Université.
22. Bianchi V, El Anbassi S, Duployez N. Bactériologie Virologie. De Boeck.
23. Masson E. Les vaccinations dans le post-partum immédiat : recommandations [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1015630/les-vaccinations-dans-le-post-partum-immediat-rec>
24. carte-postale-vaccination-2019.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/var/vis/storage/original/application/download/carte-postale-vaccination-2019.pdf>
25. desensibilisation_antibiotiques.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: https://fr.horizonnb.ca/media/1036908/desensibilisation_antibiotiques.pdf
26. Traitement de la syphilis [Internet]. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/syphilis/traitement>
27. Traitements syphilis.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.cnr-ist.fr/ressources/editeur/Traitements%20syphilis.pdf>
28. depistage_prenatal_hepatite_b_argu_vf.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/depistage_prenatal_hepatite_b_argu_vf.pdf
29. Hépatite B [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Hepatite-B>

30. Le diabète gestationnel | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete-gestationnel>
31. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2016/9/2016_9_2.html
32. Dépistage du diabète gestationnel [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete-gestationnel/depistage-diabete-gestationnel>
33. Pré-éclampsie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/pre-eclampsie>
34. Pré-éclampsie : Ratio sFlt-1/PIGF [Internet]. Eurofins Biomnis. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/biomnis-live/lumiere-sur/pre-eclampsie-ratio-sflt-1-plgf/>
35. 01-tsatsaris.pdf [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.soc-nephrologie.org/PDF/epart/industries/gambro/2011/01-tsatsaris.pdf>
36. 2005 - Collège National des Gynécologues et Obstétriciens.pdf [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2001_go_005_haddad.pdf
37. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2018;52.
38. depistage_trisomie.pdf [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/depistage_trisomie.pdf
39. recommandation_trisomie_21.pdf [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandation_trisomie_21.pdf
40. C'est quoi la trisomie 21 ? [Internet]. Trisomie 21 France. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: <https://trisomie21-france.org/cest-quoi-la-trisomie-21/>
41. Orphanet: Trisomie 21 [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=870
42. de Lyon C, de Saint-Etienne C. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Trisomie 2. 2020;191.
43. Dépistage de la trisomie 21 : la HAS propose une fiche d'information aux femmes enceintes [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2899363/fr/depistage-de-la-trisomie-21-la-has-propose-une-fiche-d-information-aux-femmes-enceintes
44. Les marqueurs sériques utilisés dans le dépistage de la trisomie 21 — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/sante/epidemiologie/depistage_trisomie21/Points/points_marqueurs_seriques
45. Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 foetale [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur:

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2768510/fr/place-des-tests-adn-libre-circulant-dans-le-sang-maternel-dans-le-depistage-de-la-trisomie-21-foetale

46. Dépistage Prénatal Non Invasif : DPNI [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.docteur-benchimol.com/depistage-prenatal-non-invasif-dpni.html>
47. v1-fm_cystite-femme_enceinte_cd-151116.pdf [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_cystite-femme_enceinte_cd-151116.pdf
48. Femme enceinte : colonisation urinaire et cystite [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722927/fr/femme-enceinte-colonisation-urinaire-et-cystite
49. Stratégie thérapeutique : cystite aiguë / ADULTE - À RISQUE - IR non - G oui - A non [Internet]. [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: <https://antibiocliv.com/strategie/301/2130>
50. Constantes biologiques adultes_2009.pdf [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: http://aemip.fr/wp-content/uploads/2015/03/Constantes_biologiques_adultes_2009.pdf
51. Beucher G, Grossetti E, Simonet T, Leporrier M, Dreyfus M. Anémie par carence martiale et grossesse. Prévention et traitement. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. mai 2011;40(3):185-200.
52. Le fer | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/le-fer>
53. Résumé des caractéristiques du produit - TIMOFEROL 50 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67843958&typedoc=R>
54. Muller F, Dreux S, Czerkiewicz I, Bernard M, Guibourdenche J, Lacroix I, et al. Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels : justification des commentaires appliqués par les biologistes. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. nov 2014;43(9):671-9.
55. Votre grossesse jour après jour. Larousse. 2019. 496 p.
56. La troisième échographie : tout sur la dernière échographie de grossesse [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2017 [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/grossesse/Fiche.aspx?doc=troisieme-echographie>
57. La consultation du 8 ème mois de grossesse [Internet]. [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/grossesse/195-la-consultation-du-8eme-mois>
58. La consultation du 8 ème mois de grossesse [Internet]. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/grossesse/195-la-consultation-du-8eme-mois>
59. Consultation d'anesthésie obstétricale | Pôle Mère-Femme [Internet]. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.mere-femme.fr/patientes/l-obstetrique/pendant-la-grossesse/contacts-complementaires/consultation-danesthesie>

60. La consultation pré-anesthésique [Internet]. PARENTS.fr. 2008 [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.parents.fr/grossesse/suivi-de-grossesse/examens-de-la-grossesse/la-consultation-pre-anesthesique-comment-se-deroule-t-elle-78282>
61. Malposition et mauvaise présentation fœtale - Problèmes de santé de la femme [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/complications-du-travail-et-de-l%E2%80%99accouchement/malposition-et-mauvaise-pr%C3%A9sentation-f%C5%93tale>
62. Doctissimo. Présentation du bébé - Les différentes présentation de l'enfant [Internet]. Doctissimo. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: https://www.doctissimo.fr/html/sante/femmes/sa_571_ement_normal2_02.htm
63. Streptocoques A et B [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/streptocoques-b>
64. prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_syn.pdf [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_syn.pdf
65. Streptocoques A et B [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/streptocoques-b>
66. 2016282_GS_et_Recherche_AntiCorps-v1.pdf [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/2016282_GS_et_Recherche_AntiCorps-v1.pdf
67. Détermination du groupe sanguin – LAB2U [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.lab2u.fr/determination-du-groupe-sanguin/>
68. Le calendrier des risques liés aux médicaments pendant la grossesse [Internet]. VIDAL. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
69. Prévention des risques fœtaux : infections, médicaments, toxiques, irradiation [Internet]. [cité 16 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.cngof.net/E-book/GO-2016/CH-34.html>
70. valproate.pdf [Internet]. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.infoslettre.info/641/modele641/69/valproate.pdf>
71. fm_valproate_epilepsie_maj_oct2018.pdf [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/fm_valproate_epilepsie_maj_oct2018.pdf
72. fm_valproate_trouble_bi_maj_oct2018.pdf [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/fm_valproate_trouble_bi_maj_oct2018.pdf
73. https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=115 [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=115
74. Actualité - Antiépileptiques au cours de la grossesse : Etat actuel des connaissances sur les risques de malformations et de troubles neuro-développementaux - ANSM [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/Antiepileptiques-au->

cours-de-la-grossesse-Etat-actuel-des-connaissances-sur-les-risques-de-malformations-et-de-troubles-neuro-developpementaux

75. Résumé des caractéristiques du produit - CARBAMAZEPINE MYLAN L.P. 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66857620&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>
76. Résumé des caractéristiques du produit - TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67292476&typedoc=R>
77. Résumé des caractéristiques du produit - COUMADINE 2 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 janv 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64631925&typedoc=R>
78. anx_149210_fr.pdf [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200915149210/anx_149210_fr.pdf
79. Résumé des caractéristiques du produit - IMETH 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 janv 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60819417&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>
80. Résumé des caractéristiques du produit - NEO-MERCAZOLE 20 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61451683&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>
81. Résumé des caractéristiques du produit - COPEGUS 400 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67740837&typedoc=R#RcpTitulaireAmm>
82. anx_148033_fr.pdf [Internet]. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200423148033/anx_148033_fr.pdf
83. https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=650 [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=650
84. https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=649 [Internet]. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=649
85. https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=24 [Internet]. [cité 16 janv 2021]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=24

86. Résumé des caractéristiques du produit - PROPRANOLOL ARROW 40 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63003440&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>
87. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=717 [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=717
88. Résumé des caractéristiques du produit - DOXYCYCLINE ARROW 100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67164569&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>
89. https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=52 [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=52
90. Les médicaments contre l'épilepsie [Internet]. VIDAL. [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
91. https://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=15 [Internet]. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=15
92. Résumé des caractéristiques du produit - DEROXAT 20 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60160707&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>
93. Risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero à certains antidépresseurs - Point d'information - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risque-de-troubles-neuro-developpementaux-chez-les-enfants-exposes-in-utero-a-certains-antidepresseurs-Point-d-information>
94. https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=20 [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=20
95. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=717 [Internet]. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=717
96. 222.pdf [Internet]. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: <http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=31>
97. femmes_enceintes_recos.pdf [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/femmes_enceintes_recos.pdf
98. Compléments alimentaires et Nutrition Cellulaire Active NCA - Laboratoire Nutergia [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/nutergia-votre-expert-conseil/nutrition-cellulaire-active-nca/concept.php>
99. Vitamine A : Rôle, Références Nutritionnelles, Sources & Apports [Internet]. [cité 4 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/definition-vitamine-a>

100. Vitamine B1 - A quoi sert-elle ? [Internet]. Figaro Santé. [cité 4 nov 2020]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/nutrition-nutriments/vitamine-b1/quoi-sert-elle>
101. Vitamine B2 : Rôle, Références Nutritionnelles, Sources & Apports [Internet]. [cité 4 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/definition-vitamine-b2>
102. Qu'est-ce que les vitamines ? - Laboratoire Nutergia [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/nutergia-votre-expert-conseil/les-nutriments/vitamines.php>
103. Vitamine B6 : Rôle, Références Nutritionnelles, Sources & Apports [Internet]. [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/definition-vitamine-b6>
104. Les vitamines et minéraux durant la grossesse [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <https://naitreetgrandir.com/fr/grossesse/sante-bien-etre/vitamines-mineraux-durant-grossesse/>
105. Vitamine E : Rôle, Références Nutritionnelles, Sources & Apports [Internet]. [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/definition-vitamine-e>
106. OMS | La supplémentation en zinc pour améliorer l'issue de la grossesse et l'état de santé du nouveau-né [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/elena/titles/review_summaries/zinc-pregnancy/fr/
107. Zinc : Rôle, Références Nutritionnelles, Sources & Apports [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/definition-zinc>
108. Sélénium : Rôle, Références Nutritionnelles, Sources & Apports [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/definition-selenium>
109. Cuivre : Rôle, Références Nutritionnelles, Sources & Apports [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/definition-cuivre>
110. Magnésium - Rôles, besoins et sources alimentaires - Doctissimo [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: https://www.doctissimo.fr/html/nutrition/vitamines_mineraux/magnesium.htm
111. Le Magnésium sous toutes ses formes [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.laromatheque.fr/blog/post/le-magnesium-sous-toutes-ses-formes.html>
112. Magnesium [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2011 [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=magnesium_ps
113. Magnésium : un oligoélément essentiel à l'équilibre - Laboratoire Nutergia [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/nutergia-votre-expert-conseil/les-nutriments/magnesium.php>
114. Jamilian M, Mirhosseini N, Eslahi M, Bahmani F, Shokrpour M, Chamani M, et al. The effects of magnesium-zinc-calcium-vitamin D co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 29 mars 2019;19(1):107.
115. Ephraim RKD, Osakunor DNM, Denkyira SW, Eshun H, Amoah S, Anto EO. Serum calcium and magnesium levels in women presenting with pre-eclampsia and pregnancy-

induced hypertension: a case-control study in the Cape Coast metropolis, Ghana. *BMC Pregnancy Childbirth*. 20 nov 2014;14:390.

116. Tavana Z, Hosseinmirzaei S. Comparison of Maternal Serum Magnesium Level in Pre-eclampsia and Normal Pregnant Women. *Iran Red Crescent Med J* [Internet]. déc 2013 [cité 9 nov 2020];15(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3955494/>
117. Acide phytique. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_phytique&oldid=175509530
118. OMS | Supplémentation quotidienne en fer et en acide folique pendant la grossesse [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/elena/titles/daily_iron_pregnancy/fr/
119. La supplémentation orale quotidienne en fer pendant la grossesse - Peña-Rosas, JP - 2015 | Cochrane Library [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004736.pub5/full/fr#CD004736-abs-0002>
120. Fer : Rôle, Références Nutritionnelles, Sources & Apports [Internet]. [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/definition-fer>
121. Universalis E. FER - Rôle biologique du fer [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/fer-role-biologique-du-fer/>
122. Métabolisme du fer. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9tabolisme_du_fer&oldid=170551194
123. Résumé des caractéristiques du produit - TARDYFERON 80 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68269288&typedoc=R#RcpInteractionsMed>
124. Acides gras - Société Chimique de France [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.societechimiquedefrance.fr/Acides-gras.html>
125. L'apport en oméga-3 pour les maladies cardiovasculaires [Internet]. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: [/fr/CD003177/VASC_lapport-en-omega-3-pour-les-maladies-cardiovasculaires](https://www.pileje.fr/CD003177/VASC_lapport-en-omega-3-pour-les-maladies-cardiovasculaires)
126. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans*. 15 oct 2017;45(5):1105-15.
127. Le rôle spécifique des Oméga 3 de type EPA et DHA - PiLeJe [Internet]. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/role-specifique-omega-3-dha-epa>
128. Supplémentation en acides gras oméga-3 pendant la grossesse [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: [/fr/CD003402/PREG_supplementation-en-acides-gras-omega-3-pendant-la-grossesse](https://www.pileje.fr/CD003402/PREG_supplementation-en-acides-gras-omega-3-pendant-la-grossesse)
129. Miles EA, Calder PC. Can Early Omega-3 Fatty Acid Exposure Reduce Risk of Childhood Allergic Disease? *Nutrients* [Internet]. 21 juill 2017 [cité 11 nov 2020];9(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537898/>

130. Netgen. Vitamine D : actualité et recommandations [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-319/Vitamine-D-actualite-et-recommandations>
131. Deschasaux M, Souberbielle J-C, Andreeva V, Sutton A, Charnaux N, Kesse-Guyot E, et al. Détection des individus à risque d'insuffisance en vitamine D : développement et validation d'un score basé sur des caractéristiques individuelles pour une utilisation simple en pratique clinique. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 févr 2017;31(1):71.
132. Vitamine D | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d>
133. Emilie T, Yann G, Jean-Marc AL, Jocelyne A, Maâmar S. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. 2006;22:6.
134. Régulation du métabolisme phospho-calcique [Internet]. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: https://www.memobio.fr/html/bioc/bi_pc_re.html
135. Konijeti GG, Arora P, Boylan MR, Song Y, Huang S, Harrell F, et al. Vitamin D Supplementation Modulates T Cell-Mediated Immunity in Humans: Results from a Randomized Control Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2016;101(2):533-8.
136. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*. 1 oct 2010;106(7):963-8.
137. Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [cité 5 oct 2020];(7). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008873.pub4/full/fr>
138. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. sept 2005;34(5):513.
139. Le pH vaginal : une donnée importante [Internet]. Gyn&co. 2016 [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.gynandco.fr/le-ph-vaginal-une-donnee-importante/>
140. El Aila NA, Tency I, Saerens B, De Backer E, Cools P, dos Santos Santiago GL, et al. Strong correspondence in bacterial loads between the vagina and rectum of pregnant women. *Res Microbiol*. juin 2011;162(5):506-13.
141. Pourquoi prendre 100% probiotiques pendant sa grossesse ? [Internet]. Daylily Paris. [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: <https://daylilyparis.com/fr/conseils-femme-enceinte/grossesse/probiotiques-pendant-grossesse>

Annexes

Annexe 1. Modèle cerfa déclaration de grossesse	137
Annexe 2. Prescription médicale pour les marqueurs sériques maternels.....	139
Annexe 3. Formulaire d'accord de soin – Valproate	139
Annexe 4. Pictogramme DEPAKINE® ET DEPAKOTE®.....	142
Annexe 5. Formulaire d'accord de soin – Mycophénolate mofétil.....	143

Annexe 1. Modèle cerfa déclaration de grossesse

Premier examen médical prénatal (à adresser à l'organisme chargé des prestations familiales)		1er volet	 n° 10112*05
Renseignements concernant la femme enceinte			
Nom de famille <i>(de naissance)</i>	Ce formulaire est mis en ligne pour consultation. Pour votre démarche, un formulaire original sera utilisé.		
Nom d'usage <i>(facultatif et s'il y a lieu)</i>			
Prénom			
Lieu de naissance	Date de naissance		
Votre adresse			
n°, voie, rue			
Code postal	ville		
Etes-vous assurée sociale ?	OUI <input type="checkbox"/>		NON <input type="checkbox"/>
Si OUI indiquez votre numéro d'immatriculation			
Si NON à quel(le) assuré(e) êtes-vous rattachée ? <i>(complétez ci-dessous)</i>			
Son nom et son prénom			
Son numéro d'immatriculation			
Son adresse			
n°, voie, rue			
Code postal	ville		
Recevez-vous des prestations familiales ?	OUI <input type="checkbox"/>		NON <input type="checkbox"/>
De quel organisme ?			
Sous quel numéro d'allocataire ?			
Profession de l'assuré(e)			
<input type="checkbox"/> Agricole <input type="checkbox"/> Non agricole <input type="checkbox"/> Salarisée <input type="checkbox"/> Non salariée <input type="checkbox"/> Fonctionnaire <input type="checkbox"/> Sans activité professionnelle <input type="checkbox"/> Autre, précisez :			
voulez-vous préciser ? <i>(réponse facultative)</i>			
Nombre d'enfants à charge		Nombre de grossesses antérieures	
Temps de transport quotidien (domicile, travail et retour)			
<small>La loi rend passible d'amende et/ou d'emprisonnement quiconque se rend coupable de fausses déclarations en vue d'obtenir ou de tenter d'obtenir des avantages inclus (art. L. 114-13 du Code de la sécurité sociale, art. 313-1, 313-3, 433-19, 441-6 et 441-7 du Code pénal). En outre, l'inexactitude, le caractère incomplet des déclarations ou l'absence de déclaration d'un changement de situation dans le but d'obtenir le versement de prestations inclus, peuvent faire l'objet d'une pénalité financière en application des arts L. 114-17 et L. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale.</small>			
Signature de la femme enceinte		Je soussignée certifie exacts les renseignements fournis ci-dessus	
Le		Signature :	
<small>La loi N° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès du directeur de votre Caisse d'allocations familiales.</small>			
Attestation du médecin ou de la sage-femme		• Je soussigné(e), certifié que Madame _____ a subi le _____ l'examen médical général et obstétrical. • J'atteste également que les examens obligatoires prévus par la réglementation ont été prescrits.	
DATE PRESUMÉE DU DEBUT DE LA GROSSESSE		Signature du médecin ou de la sage-femme :	
nom et prénom du médecin ou de la sage-femme		raison sociale	
identifiant		adresse	
		n° structure <small>(AM, FINISS ou SIRET)</small>	

S. 4110 f

Premier examen médical prénatal

(à adresser à l'organisme d'assurance maladie-maternité)

3ème volet



Nom de famille
(de naissance)

Nom d'usage
(facultatif et s'il y a lieu)

Prénom

Lieu de naissance Date de naissance

Votre adresse

n°, voie, rue

Code postal ville

Etes-vous assurée sociale ? OUI NON

Si OUI indiquez votre numéro d'immatriculation

Si NON à quel(le) assuré(e) êtes-vous rattachée ? *(complétez ci-dessous)*

Son nom et son prénom

Son numéro d'immatriculation

Son adresse

n°, voie, rue

Code postal ville

Recevez-vous des prestations familiales ? OUI NON

De quel organisme ?

Sous quel numéro d'allocataire ?

Profession de l'assuré(e)

Agricole Non agricole

Salariée Non salariée Fonctionnaire

Sans activité professionnelle

Autre, précisez :

voulez-vous préciser ? *(réponse facultative)*

Nombre d'enfants à charge

La loi rend passible d'amende et/ou d'emprisonnement quiconque se rend coupable de fraudes ou de fausses déclarations en vue d'obtenir ou de tenter d'obtenir des avantages indus (art. L. 114-13 du Code de la sécurité sociale, art. 313-1, 313-3, 433-19, 441-6 et 441-7 du Code pénal). En outre, l'inexactitude, le caractère incomplet des déclarations ou l'absence de déclaration d'un changement de situation dans le but d'obtenir le versement de prestations indues, peuvent faire l'objet d'une pénalité financière en application des arts L. 114-17 et L. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale.

Signature de la femme enceinte

Je soussignée certifie exacts les renseignements fournis ci-dessus

Le

Signature :

La loi N° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès du directeur de votre organisme d'assurance maladie.

Attestation du médecin ou de la sage-femme

- Je soussigné(e), certifié que Madame _____ a subi le _____ l'examen médical général et obstétrical.
 - J'atteste également que les examens obligatoires prévus par la réglementation ont été prescrits.
- DATE PRESUMEE DU DEBUT DE LA GROSSESSE Signature du médecin ou de la sage-femme :

nom et prénom du médecin ou de la sage-femme	raison sociale
identifiant	adresse
	n° structure
	<i>(AM, FINESS ou SIRET)</i>

S. 4110f

Annexe 2. Prescription médicale pour les marqueurs sériques maternels



MARQUEURS SÉRIQUES MATERNELS Au 1^{er} ou 2nd TRIMESTRE

ECHOGRAPHISTE / PRESCRIPTEUR

- 1 - Informer la patiente
- 2 - Renseigner vos coordonnées et n° d'appartenance réseau échographiste
- 3 - Renseigner les données échographiques et remplir la fiche de renseignements cliniques
- 4 - Choisir la stratégie de dépistage
- 5 - Signer le formulaire au verso
- 6 - Faire signer le consentement par la patiente

LABORATOIRE D'ANALYSES MÉDICALES

- 1 - Faire prélever 5 ml de sang sur tube sec EXCLUSIVEMENT
- 2 - Centrifuger et décanter rapidement, conserver à + 4 °C
- 3 - Transmettre le prélèvement et ce document au laboratoire Cerba
- 4 - S'assurer que la patiente a signé le consentement au verso

■ Arrêté du 23 juin 2009, paru au J.O. du 03 juillet 2009 relatif à l'information, à la demande et au consentement de la femme enceinte à la réalisation d'une analyse portant sur les marqueurs sériques maternels et à la réalisation du prélèvement et des analyses en vue d'un diagnostic prénatal *in utero* prévues à l'article R. 2131-1 du code de la santé publique.

■ Arrêté du 23 juin 2009, paru au J.O. du 03 juillet 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matières de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21.

■ Décision du 6 juillet 2009 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, parue au J.O. du 27/10/2009 relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie.

STRATEGIES DE DEPISTAGE

- | | |
|---|-------------------------|
| <input type="checkbox"/> Dépistage combiné au 1^{er} trimestre
Prélèvement entre 11,0 et 13,6 S.A. : <u>le plus tôt possible après l'échographie</u>
- monofoetale UNIQUEMENT ;
- n° d'appartenance au réseau OBLIGATOIRE
- renseignements échographiques joints. | NABM : 4006/B185 |
| <input type="checkbox"/> Dépistage séquentiel intégré au 2nd trimestre
Prélèvement entre 14,0 et 17,6 S.A.
- monofoetale UNIQUEMENT ;
- n° d'appartenance au réseau OBLIGATOIRE
- renseignements échographiques joints. | NABM : 4005/B155 |
| <input type="checkbox"/> Marqueurs sériques maternels au 2nd trimestre
Prélèvement entre 14,0 et 17,6 S.A. | NABM : 4004/B125 |

LE CONSENTEMENT DE LA FEMME ENCEINTE A LA REALISATION EN VUE DE DIAGNOSTIC PRENATAL *IN UTERO* DE L'ANALYSE MENTIONNEE A L'ARTICLE R.162-16-1 (7°) DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE DOIT IMPERATIVEMENT ETRE COMPLETE ET SIGNE PAR LA PATIENTE AU VERSO DE CE DOCUMENT AVANT LE PRELEVEMENT SANGUIN



FDADST.doc/23-4-2010

Laboratoire Cerba – Enregistrement n°95.9 - Autorisation pour le diagnostic anténatal (JO du 07/08/96) Agrément RIA IS 214L 3C
SELAFA au capital de 960 000 € - Directeur : Laurence Maury
RCS Pontoise D 402928766 - 95066 Cergy-Pontoise Cedex 9 France - Tél : 01 34 40 20 20 - Fax : 01 34 40 21 29

Annexe 3. Formulaire d'accord de soin – Valproate

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS TRAITEMENT DES PATIENTES PAR VALPROATE

Document à remplir et à signer

L'objectif de l'accord de soins est de garantir que les patientes qui sont en âge ou vont être en âge d'être enceintes (en âge de procréer) soient pleinement informées et comprennent les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de femmes ayant pris du valproate pendant la grossesse.

Cet accord de soins doit être complété par le médecin spécialiste et par chaque patiente, avant le début de l'instauration de son traitement par valproate et à chaque réévaluation de celui-ci (au minimum lors de chaque prescription annuelle).

Il doit être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.

Informations sur la patiente

Nom : _____ Prénom : _____

Si patiente mineure et/ou protégée par la loi, nom de son représentant* : _____

A CONFIRMATION PAR LE MÉDECIN PRESCRIPTEUR

■ Je confirme que la patiente susnommée présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.

J'ai discuté des points suivants avec la patiente susnommée/son représentant* :

■ Les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse, présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10%) et un large éventail de troubles neurodéveloppementaux dont des troubles du spectre autistique (jusqu'à 30% à 40%) susceptibles d'entraîner des troubles importants de l'apprentissage.

■ La nécessité d'utiliser la dose minimale efficace.

■ La nécessité d'une contraception efficace (si la patiente est en âge de procréer).

■ La nécessité de réévaluer régulièrement le traitement, au moins une fois par an, et si la patiente envisage une grossesse.

■ La nécessité de consulter en urgence si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement.

■ J'ai remis un exemplaire de la brochure d'information patient à la patiente elle-même/son représentant.*

Nom du prescripteur : _____ Date : _____

Signature et tampon : _____

B POUR LA PATIENTE/SOIN REPRÉSENTANT

Veillez lire attentivement ce qui suit et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord.

Je soussigné(e) _____ comprends :

■ Que le traitement par valproate m'est prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.

■ Que les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10%) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux dont des troubles du spectre autistique (jusqu'à 30% à 40%).

■ Que si je suis en âge de procréer, je dois utiliser une contraception efficace.

■ Que je n'envisage pas de grossesse.

■ Que mon traitement sera réévalué régulièrement et au moins une fois par an.

■ Que je dois demander une consultation AVANT d'envisager de concevoir un enfant.

■ Qu'en cas de grossesse ou si je pense être enceinte pendant le traitement par valproate, je dois consulter immédiatement mon médecin.

Nom de la patiente/représentant* : _____ Date : _____

Signature : _____

Ce document doit être conservé avec le dossier médical et une copie doit être remise à la patiente ou à son représentant légal.

*Pour les patientes mineures, les(telle(s)) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, représentant légal.

Annexe 4. Pictogrammes DEPAKINE® ET DEPAKOTE®

Trouble bipolaire



DÉPAKOTE® + GROSSESSE = INTERDIT

Ne pas utiliser chez les femmes en âge de procréer et sans contraception efficace, ou enceintes.

Épilepsie



DÉPAKINE® + GROSSESSE = INTERDIT

Ne pas utiliser chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf en cas d'échec des autres traitements.

Source : Pharmacovigilance Ile-de-France

Annexe 5. Formulaire d'accord de soin – Mycophénolate mofétil

TRAITEMENT PAR MYCOPHÉNOLATE FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS DES PATIENTES SUSCEPTIBLES DE PROCREER*

Document à remplir et à signer

Le mycophénolate entraîne des risques majeurs (fausses couches, malformations) en cas d'utilisation au cours de la grossesse. Des mesures spécifiques sont mises en place pour éviter les grossesses pendant un traitement par mycophénolate. L'objectif du présent accord de soins est ainsi de garantir que les patientes susceptibles de procréer^{**} soient pleinement informées par leur médecin et comprennent les risques liés à la prise de mycophénolate au cours de la grossesse, les mesures permettant de réduire les risques et la nécessité d'anticiper un projet de grossesse, afin de permettre un changement de traitement.

Cet accord de soins doit être complété par le médecin spécialiste et par chaque patiente susceptible de procréer^{**} avant le début du traitement par mycophénolate, puis tous les ans. Il doit être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament, conjointement à l'ordonnance.

CONFIRMATION PAR LE MÉDECIN

J'ai discuté des points suivants avec la patiente ou son représentant** :

- Le mycophénolate augmente le risque d'avortements spontanés (45 à 49 %) et de malformations congénitales (23 à 27 %), en cas d'exposition au cours de la grossesse.
- Toutes les mesures doivent donc être prises pour éviter qu'une femme enceinte ne soit exposée à ce traitement :
 - un test de grossesse négatif doit être fourni avant le début du traitement.
 - au moins une méthode contraceptive efficace doit être utilisée avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que 6 semaines après l'arrêt du traitement.
- Une consultation en urgence est indispensable si la patiente est enceinte ou pense l'être.
- Si la patiente envisage une grossesse, elle doit en discuter de façon anticipée avec son spécialiste de la transplantation afin d'envisager un autre traitement ; dans l'attente, le traitement par mycophénolate ne doit pas être arrêté sans avis médical.

J'ai remis à la patiente un exemplaire du guide pour les patients et j'ai répondu à toutes ses questions concernant les risques et les mesures permettant de les éviter ; je lui ai expliqué les moyens contraceptifs adaptés au traitement et à son état de santé ou l'ai orientée vers un confrère ; je lui ai expliqué la conduite à tenir si elle souhaite avoir un enfant.

Nom du médecin : _____ Date : _____ Signature du médecin : _____

CONFIRMATION PAR LA PATIENTE/SON REPRÉSENTANT ** Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher à case pour confirmer votre accord.

Mon médecin m'a expliqué et j'ai compris les points suivants :

- Ce médicament augmente le risque de fausses couches (45 à 49 %) et de malformations sévères (23 à 27 %), si je le prends pendant une grossesse.
- Toutes les mesures doivent donc être prises pour éviter que je sois enceinte pendant le traitement :
 - un test de grossesse négatif doit être fourni avant le début du traitement.
 - au moins une méthode contraceptive efficace doit être utilisée avant le début du traitement, pendant le traitement, ainsi que 6 semaines après l'arrêt du traitement.
- Une consultation en urgence avec mon médecin est indispensable si je suis enceinte ou pense l'être pendant le traitement.
- Si j'envisage une grossesse, je dois en discuter de façon anticipée avec mon spécialiste de la transplantation afin d'envisager un autre traitement ; en attendant ce rendez-vous, je ne dois pas arrêter mon traitement sans l'avis de mon médecin.

Mon médecin m'a remis un exemplaire du guide pour les patients et a répondu à toutes mes questions concernant les risques et les mesures permettant de les éviter ; il m'a expliqué les moyens contraceptifs adaptés à mon traitement et à mon état de santé ou m'a orienté vers un confrère ; il m'a expliqué la conduite à tenir si je souhaite avoir un enfant. A l'avenir, nous pourrions continuer à dialoguer sur ce sujet important autant que de besoin.

Nom de la patiente / du représentant ** : _____ Date : _____ Signature du médecin : _____

L'ORIGINAL DE CE DOCUMENT DATÉ ET SIGNÉ DOIT ÊTRE CONSERVÉ AVEC LE DOSSIER MÉDICAL DE LA PATIENTE ET UNE COPIE REMISE À LA PATIENTE.

* Une patiente susceptible de procréer est définie comme une patiente en âge de procréer à l'exclusion des patientes en ménopause précoce, les patientes ayant subi une vasectomie-ovariectomie bilatérale ou une ligature/tubectomie, les patientes présentant un syndrome de Turner ou une agénésie utérine, les patientes post-menopausées.

** Pour les patientes mineures : les(s) titulaire(s) de l'autorité parentale. Pour les patientes majeures préjugées par la loi : représentant légal.

CE FORMULAIRE EST DÉVELOPPÉ PAR LES LABORATOIRES COMMERCIALISANT DES MÉDICAMENTS À BASE DE MYCOPHÉNOLATE, SOUS L'AUTORITÉ DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ (ANSM).

Version 2 - Juin 2018

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Suivi médical de la grossesse, médicaments, conseils à l'officine en nutrition et micronutrition

Ce travail s'intéresse au suivi médical de la femme enceinte, afin qu'elle puisse mener à terme sa grossesse dans des conditions optimales. Le développement de cette partie s'appuie sur les dernières recommandations de mai 2016 de la Haute Autorité de Santé. Le suivi médical est détaillé mois par mois, toujours selon les mêmes lignes directrices : les examens prénataux, les sérologies et examens complémentaires obligatoirement prescrits, les sérologies et examens proposés de façon systématique. Différents marqueurs d'infections bactériennes, parasitaires, virales, ou les paramètres annonciateurs de la présence d'une pathologie maternelle ou fœtale sont recherchés. Cela permet de détailler les méthodes de dépistage de chaque pathologie recherchée, la symptomatologie, les risques encourus chez la femme enceinte et son fœtus, les mesures de prévention et la prise en charge. En tant que professionnel de santé de proximité, le pharmacien d'officine peut parfois être sollicité par les femmes enceintes au comptoir et donner des conseils en nutrition et micronutrition. Bien souvent, la demande des femmes enceintes porte sur l'amélioration de leur qualité de vie, la lutte contre certains désagréments de la grossesse, et le fait de pallier certaines carences en vitamines et minéraux, pouvant être responsables d'atteintes fœtales de sévérité variable. Le pharmacien se doit également de rappeler les dangers liés à l'automédication, et de sécuriser la délivrance de médicaments prescrits au cours de la grossesse.

Mots-clés : Suivi, grossesse, recommandations, examens, dépistage, nutrition, micronutrition, médicaments

Medical monitoring of pregnancy, medication, advice on nutrition and micronutrition at the pharmacy

This work focuses on the medical monitoring of the pregnant woman, so that she can carry her pregnancy to term in optimal conditions. The development of this part is based on the latest recommendations of May 2016 of the HAS (French HTA). The medical monitoring is detailed month by month, according to the same guidelines : prenatal examinations, mandatorily prescribed serologies and complementary examinations and systematically proposed serologies and examinations. Different markers of bacterial, parasitic or viral infections, or parameters that indicate the presence of a maternal or fetal pathology are sought. This makes it possible to detail the screening methods for each pathology sought, the symptomatology, the risks incurred in the pregnant woman and her fetus, the preventive measures and the management. As a local health professional, the pharmacist may sometimes receive solicitations from pregnant women at the counter and give advice on nutrition and micronutrition. Very often, the pregnant women's request concerns the improvement of their quality of life, the relief of certain inconveniences of pregnancy, and the compensation for certain deficiencies in vitamins and minerals, which can be responsible for fetal damage of varying severity. The pharmacist must also recall the dangers of self-medication and ensure the safe dispensing of drugs prescribed during pregnancy.

Keywords : Monitoring, pregnancy, recommendations, examinations, screening, nutrition, micronutrition, medicines

