

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2011

N° :

**PATHOLOGIES COURANTES A L'OFFICINE
AU COURS DE LA GROSSESSE**

**THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT**

CUVEX-COMBAZ Anne-Claire
Née le 11 mai 1983 à Annecy (74)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 29 septembre 2011

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Monsieur le Professeur C. RIBUOT

Directeur de thèse : Madame le Docteur E. SCHIR

Membre : Madame le Docteur K. OUALID

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2011

N° :

**PATHOLOGIES COURANTES A L'OFFICINE
AU COURS DE LA GROSSESSE**

**THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT**

CUVEX-COMBAZ Anne-Claire
Née le 11 mai 1983 à Annecy (74)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 29 septembre 2011

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Monsieur le Professeur C. RIBUOT

Directeur de thèse : Madame le Docteur E. SCHIR

Membre : Madame le Docteur K. OUALID

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2010-2011

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)- <i>À partir du 1^{er} mai</i>
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	René	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH) - <i>À partir du 1^{er} mai</i>
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
MONNERET	Denis	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

COLLE	Pierre Emmanuel	Maître de conférence
FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

Dernière mise à jour : 19/05/2011

Rédacteur : F. GIGLIOTTI ; Bureau de la Scolarité Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



ATER (n= 5)

DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
GRATIA Séverine	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (LBFA)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)
ROSSI Caroline	ATER	Anglais Master ISM (JR)
RUFFIN Emilie	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
SAPIN Emilie	ATER	Physiologie Pharmacologie (HP2)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=7)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
DUCAROUGE	Benjamin	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET :	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 19/05/2011

Rédacteur : F. GIGLIOTTI ; Bureau de la Sclolarité Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

REMERCIEMENTS AU JURY

Monsieur le Professeur **Christophe Ribuot**, Doyen de la faculté,

Un grand merci d'avoir accepté de présider ma thèse, et également pour l'enseignement que vous m'avez apporté tout au long de ces études.

Madame **Edith Schir**, Docteur en pharmacie,

Merci mille fois pour ta patience, tes précieux conseils, ta disponibilité malgré tout ton travail quotidien.

Madame **Katherine Oualid**, Docteur en pharmacie,

Merci de faire partie de mon jury, de clore avec moi ces études de pharmacie et surtout de m'avoir fait confiance en m'intégrant dans votre équipe.

REMERCIEMENTS

A mes parents, pour m'avoir toujours soutenue, et m'avoir encouragée à continuer malgré les échecs. Sans vous, je ne serais jamais arrivée jusqu'ici. Il n'y a pas de mots pour vous remercier.

A ma sœur, toujours présente malgré la distance. Que serait chou sans chou ? « T'es ma meilleure sœur » ne l'oublie pas !!

A Greg, ma moitié...Ca y'est les week-ends et les soirées thèse sont terminées. Je sais que ça a été dur mais merci de m'avoir accompagnée et aidée pendant cette période interminable. On va enfin pouvoir profiter tous les deux.

A Ninette, une grand-mère hors du commun, j'espère que tu seras fière de moi.

A tout le reste de ma famille ainsi qu'à ma belle famille, merci pour votre soutien.

A mes amis et mes rencontres au cours de ces années d'étude, des personnes qui comptent énormément pour moi...Tout d'abord ma jumelle Flavie, ma moune Flora, Cam, Dreydou, Mathéo, David Coco, Anthony, Mandine, Coline, Sophia, Christelle sans oublier Charlène et Christophe.

A toute l'équipe de la pharmacie Poletti-Repellin qui m'a aidée et suivie pendant ces études, de belles amitiés sont nées.

A toutes les filles de la pharmacie Oualid, merci à toutes pour votre gentillesse, vos conseils et votre soutien surtout ces derniers jours. Que de bons moments passés avec vous, dommage que ca se termine bientôt.

A toute l'équipe de la pharmacie Maret, une belle première expérience à la sortie des études et de superbes rencontres.

TABLES DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	p 14
----------------------------------	------

1^{er} chapitre : ACIDE FOLIQUE ET GROSSESSE

1. Généralités	p 16
2. Impact de l'acide folique sur la grossesse	p 16
3. Influence de la grossesse sur la concentration en acide folique	p 17
4. Traitements	p 18
4.1 Alimentation	p 18
4.2 Supplémentation	p 18
4.2.1 Prévention primaire	p 18
4.2.2 Prévention des récives	p 19
4.2.3 Autres cas : femmes épileptiques, diabétiques, obèses	p 19
5. Conclusion	p 20

2^{ème} chapitre : ALCOOL ET GROSSESSE

1. Généralités	p 21
2. Impact de l'alcool sur la grossesse	p 22
3. Conduite à tenir	p 24
4. Conclusion	p 24

3^{ème} chapitre : CAFEINE ET GROSSESSE

1. Généralités	p 25
2. Effets de la grossesse sur la consommation de caféine	p 25
3. Effet de la caféine sur la grossesse	p 25
4. Conclusion	p 27

4^{ème} chapitre : CONSTIPATION ET GROSSESSE

1. Généralités	p 28
2. Impact de la grossesse sur la constipation	p 28

3. Conséquences de la constipation sur la grossesse	p 28
4. Traitements	p 28
4.1 Conseils hygiéno-diététiques	p 28
4.2 Traitements pharmacologiques	p 29
4.2.1 Laxatifs de lest	p 29
4.2.2 Laxatifs osmotiques	p 29
4.2.3 Laxatifs stimulants	p 30
4.2.4 Autres laxatifs	p 31
5. Conclusion	p 32

5^{ème} chapitre : DIARRHÉE ET GROSSESSE

1. Généralités	p 33
2. Effets de la grossesse sur la diarrhée	p 33
3. Conséquences de la diarrhée sur la grossesse	p 33
4. Traitements	p 34
4.1 Mesures diététiques	p 34
4.2 Traitements pharmacologiques	p 34
4.2.1 Antidiarrhéiques « argileux »	p 34
4.2.2 Ralentisseur du transit intestinal : lopéramide	p 34
4.2.3 Antisécrétoire intestinal : racécadotril	p 35
4.2.4 Antiseptique intestinal : nifuroxazide	p 35
4.2.5 Antidiarrhéiques « d'origine microbienne »	p 35
5. Conclusion	p 36

6^{ème} chapitre : DOULEURS ET GROSSESSE

1. Généralités	p 37
2. Impact de la grossesse sur la douleur	p 37
3. Conséquences de la douleur sur la grossesse	p 37
4. Traitements	p 37
4.1 Conseils non pharmacologiques	p 38
4.2 Traitements pharmacologiques	p 38
4.2.1 Antalgiques non opiacés (palier 1)	p 38

4.2.1.1 Paracétamol	p 38
4.2.1.2 Aspirine	p 39
4.2.1.3 Anti-inflammatoires non stéroïdiens	p 40
4.2.2 Antalgiques opiacés faibles (palier 2)	p 41
4.2.2.1 Codéine	p 41
4.2.2.2 Tramadol	p 42
4.2.3 Antalgiques opioïdes mixtes (palier 3) : buprénorphine, nalbuphine	p 42
4.2.4 Antalgiques opioïdes forts (palier 3)	p 42
4.2.4.1 Morphine	p 43
4.2.4.2 Fentanyl	p 43
4.2.5 Les traitements antalgiques adjuvants	p 43
4.2.5.1 Glucocorticoïdes	p 43
4.2.5.2 Myorelaxants et benzodiazépines	p 44
5. Conclusion	p 45

7^{ème} chapitre : HEMORROIDES ET GROSSESSE

1. Généralités	p 47
2. Impact de la grossesse sur le déclenchement des crises hémorroïdaires	p 47
3. Conséquences des hémorroïdes sur la grossesse	p 47
4. Traitements	p 48
4.1 Mesures hygiéno-diététiques et prévention de la constipation	p 48
4.2 Traitement local	p 48
4.3 Traitement par voie orale	p 49
4.4 Traitement chirurgical	p 50
5. Conclusion	p 51

8^{ème} chapitre : INFECTIONS URINAIRES ET GROSSESSE

1. Généralités	p 52
2. Effets de la grossesse sur les infections urinaires	p 53
3. Impact des infections urinaires sur la grossesse	p 53
4. Conseils hygiéno-diététiques	p 53
5. Traitements	p 54

5.1 Bactériurie asymptomatique	p 54
5.2 La cystite	p 56
5.3 La pyélonéphrite	p 57
5.4 Prophylaxie	p 58
6. Conclusion	p 58

9^{ème} chapitre : MAUX DE GORGE, TOUX ET GROSSESSE

1. Généralités	p 62
2. Impact de la grossesse sur les symptômes	p 62
3. Impact de la toux sur la grossesse	p 62
4. Traitements des maux de gorge	p 62
5. Traitements de la toux sèche	p 63
5.1 Antitussifs opiacés	p 64
5.1.1 Dextrométhorphane	p 64
5.1.2 Codéine	p 64
5.1.3 Pholcodine	p 65
5.2 Antitussifs antihistaminiques	p 65
5.2.1 Prométhazine	p 65
5.2.2 Chlorphénamine	p 66
5.2.3 Oxoméazine	p 66
5.2.4 Alimémazine	p 67
6. Traitements de la toux grasse	p 67
6.1 Conseils pratiques	p 67
6.2 Acétylcystéine et carbocisteine	p 68
6.3 Ambroxol	p 68
6.4 Guaïfénésine	p 69
7. Conclusion	p 69

10^{ème} chapitre : NAUSEES, VOMISSEMENTS ET GROSSESSE

1. Généralités	p 70
2. Impact de la grossesse sur l'apparition des nausées et vomissements	p 70
3. Conséquences des nausées et vomissements sur la grossesse	p 71
4. Traitements	p 71

4.1 Hygiène alimentaire	p 71
4.2 Traitements pharmacologiques	p 72
4.2.1 Doxylamine	p 72
4.2.2 Autres antihistaminiques	p 72
4.2.3 Métoclopramide	p 73
4.2.4 Antiémétiques phénothiaziniques : métopimazine, chlorpromazine	p 74
4.2.5 Dompéridone	p 75
4.2.6 Pyridoxine	p 75
4.2.7 Corticoïdes	p 76
4.2.8 Ondansetron	p 76
5. Conclusion	p 76

11^{ème} chapitre : REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN ET GROSSESSE

1. Généralités	p 78
2. Impact de la grossesse sur le RGO	p 78
3. Impact du RGO sur la grossesse	p 79
4. Traitements	p 79
4.1 Règles hygiéno-diététiques	p 79
4.2 Traitements pharmacologiques	p 80
4.2.1 Antiacides	p 80
4.2.2 Alginates	p 80
4.2.3 Antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine (Anti H2)	p 81
4.2.4 Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	p 82
4.2.5 Métoclopramide	p 82
5. Conclusion	p 83

12^{ème} chapitre : RHINITE ALLERGIQUE ET GROSSESSE

1. Généralités	p 84
2. Impact de la rhinite sur la grossesse	p 84
3. Impact de la grossesse sur le développement de la rhinite	p 84
4. Traitements	p 85
4.1 Traitement local	p 85

4.1.1 Lavage	p 85
4.1.2 Antihistaminiques locaux	p 85
4.1.3 Cromoglycate de sodium	p 85
4.1.4 Corticoïdes locaux	p 86
4.1.5 Vasoconstricteurs locaux	p 87
4.2 Traitement par voie orale	p 87
4.2.1 Antihistaminiques H1 de 1 ^{ère} génération	p 87
4.2.2 Antihistaminiques H1 de 2 ^{ème} génération	p 88
4.2.3 Corticoïdes par voie générale	p 89
4.2.4 Vasoconstricteurs oraux	p 90
4.3 Immunothérapie	p 90
5. Conclusion	p 91

13^{ème} chapitre : RHUME , GRIPPE ET GROSSESSE

A. RHUME

1. Généralités	p 92
2. Impact de la grossesse sur le rhume	p 92
3. Conséquence du rhume sur la grossesse	p 92
4. Conseils non pharmacologiques	p 93
5. Traitements locaux	p 93
5.1 Lavage du nez	p 93
5.2 Décongestionnants topiques	p 93
6. Traitements systémiques	p 95
6.1 Antihistaminiques (voir chapitre rhinite allergique)	p 95
6.2 Décongestionnants systémiques	p 95
7. Conclusion	p 97

B. GRIPPE

1. Généralités	p 98
2. Impact de la grossesse sur la grippe	p 98
3. Conséquences de la grippe sur la grossesse	p 98
4. Conseils	p 99

5. Traitements antiviraux grippaux	p 99
5.1 Oseltamivir	p 100
5.2 Amantadine	p 100
5.3 Zanamivir	p 101
6. Vaccination	p 101
7. Conclusion	p 102

14^{ème} chapitre : TABAC ET GROSSESSE

1. Généralités	p 103
2. Impact du tabac sur le déroulement de la grossesse	p 103
3. Impact du tabac sur le développement du fœtus	p 104
4. Impact sur la santé de la femme enceinte	p 105
5. Traitements	p 106
5.1 Thérapie comportementale	p 106
5.2 Traitements pharmacologiques	p 106
5.2.1 Substituts nicotiques	p 106
5.2.2 Bupropion	p 108
5.2.3 Varénicline	p 109
6. Conclusion	p 109

15^{ème} chapitre : TROUBLES DU SOMMEIL ET GROSSESSE

1. Généralités	p 110
2. Impact de la grossesse sur les troubles du sommeil	p 110
3. Conséquences des troubles du sommeil sur la grossesse	p 111
4. Traitements	p 111
4.1 Règles hygiéno-diététiques	p 111
4.2 Les antihistaminiques H1	p 112
4.3 Les benzodiazépines	p 112
4.4 Apparentés aux benzodiazépines : zopiclone et zolpidem	p 113
4.5 Mélatonine	p 114
4.6 Phytothérapie	p 115
5. Conclusion	p 115

16^{ème} chapitre : VACCINATIONS ET GROSSESSE

1. Généralités	p 116
2. Conséquences de la vaccination sur la grossesse	p 116
3. Vaccins vivants	p 117
3.1 Vaccin contre la fièvre jaune	p 117
3.2 Vaccin contre la rubéole	p 117
3.3 Vaccin contre la rougeole	p 118
3.4 Vaccin contre les oreillons	p 119
3.5 Vaccin contre la varicelle	p 119
3.6 Vaccin contre la tuberculose	p 120
4. Vaccins viraux inactivés	p 120
4.1 Vaccin contre la poliomyélite	p 120
4.2 Vaccin contre l'hépatite B	p 121
4.3 Vaccin contre l'hépatite A	p 122
4.4 Vaccin contre la grippe et grippe H1N1	p 122
4.5 Vaccin contre la rage	p 124
5. Vaccins bactériens inactivés	p 124
5.1 Vaccin contre le tétanos	p 124
5.2 Vaccin contre la diphtérie	p 125
5.3 Vaccin contre la coqueluche	p 125
5.4 Vaccin contre les infections à Haemophilus influenzae B	p 126
5.5 Vaccin contre la méningite à méningocoques	p 126
5.6 Vaccin contre la fièvre typhoïde	p 127
5.7 Vaccin contre les infections à pneumocoques	p 127
6. Conclusion	p 128
<u>CONCLUSION</u>	p 130
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	p 132
<u>ANNEXE</u>	p 161
<u>SERMENT DES APOTHICAIRES</u>	p 162

INTRODUCTION

Une étude française réalisée en 2009, EFEMERIS (Evaluation chez la Femme Enceinte des MEDicaments et de leurs RISques), a permis de montrer que 95% des femmes avaient au moins un médicament prescrit au cours de leur grossesse. Parmi les 20 principes actifs les plus délivrés, le potentiel tératogène de certains n'était pas bien évalué. (1)

Une autre enquête menée par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse a révélé une automédication relativement importante chez de nombreuses femmes enceintes, ignorant parfois même la dangerosité pour le fœtus de certains médicaments usuels tels que l'aspirine ou l'ibuprofène. (2)

Ces deux exemples parmi tant d'autres, révèlent un manque d'information des femmes enceintes quant à l'utilisation de certains médicaments. Le pharmacien en tant que professionnel de santé, est de plus en plus sollicité pour répondre à leurs demandes. Cependant au vue des données parfois peu nombreuses, il est souvent difficile d'établir une frontière entre les médicaments autorisés ou non et le pharmacien ne peut s'engager dans une situation systématique de prudence qui priverait trop de patientes de médicaments nécessaires. Le pharmacien d'officine ne dispose pas non plus d'outils très performants et rapides pour l'aider à évaluer le risque tératogène d'une médication : il peut se baser sur le Vidal (qui est souvent très prudent quant à l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse), sur le CRAT (Centre de Référence sur les Agents tératogènes) disponible en ligne, sur les réponses apportées par le Centre de Pharmacovigilance dont il dépend et parfois sur certains livres pouvant être achetés à l'officine tels que le Briggs.(3) Mais la patiente ne dispose pas des mêmes sources d'informations et la consultation médicale est parfois trop rapide pour lui permettre de répondre à toutes ses questions. Il ne lui reste parfois que l'information via internet avec ses points positifs et négatifs (informations erronées...)

Le but de cette thèse est donc d'apporter une réponse rapide et simplifiée pour le traitement des pathologies courantes à l'officine durant la grossesse et de proposer un guide pour les femmes enceintes intitulé « Guide thérapeutique : pathologies courantes et

grossesse », édité en plusieurs milliers d'exemplaires que l'on déposera en libre service sur les comptoirs des pharmacies de Grenoble et sa région.

Cette thèse se présente, tout comme le livret, sous forme de chapitres classés par ordre alphabétique, afin de trouver plus rapidement les pathologies traitées.

ACIDE FOLIQUE ET GROSSESSE

1. Généralités

L'acide folique ou vitamine B9 est une vitamine hydrosoluble qui ne peut être synthétisée par l'organisme et doit donc être apportée par l'alimentation ou par une supplémentation.

On le trouve principalement dans les légumes verts, les agrumes, les légumineuses, et le foie.

(4) Toutefois, une alimentation même équilibrée n'est pas suffisante pour apporter les apports journaliers conseillés de 400 µg/jour.

Au cours de la grossesse, il joue un rôle primordial dans la croissance des tissus maternels et fœtaux ainsi que dans la prévention des anomalies du tube neural.

2. Impact de l'acide folique sur la grossesse

L'acide folique est essentiel dans le développement embryonnaire et fœtal car il intervient dans la synthèse des acides nucléiques et dans le processus de division cellulaire. Une carence précoce en acide folique augmente le risque d'anomalies de fermeture du tube neural (AFTN). Une carence plus tardive est associée à une augmentation de l'incidence des avortements spontanés, des accouchements prématurés, des retards de croissance intra utérin et des petits poids de naissance. (5)(6)

Chaque année les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) affectent environ 250 000 grossesses dans le monde. (7) En France la prévalence des AFTN est évaluée à une naissance pour 1000 soit environ 700 cas par an. (7)

Les AFTN résultent d'un défaut de fermeture du tube neural qui survient entre la 3^{ème} et la 4^{ème} semaine du développement embryonnaire. Il s'agit d'un moment durant lequel beaucoup de femmes ne suspectent pas qu'elles sont enceintes, d'autant plus qu'environ 50 % des grossesses ne sont pas planifiées.

Les formes les plus fréquentes d'AFTN sont le spina bifida (50 %) et l'anencéphalie (40 %). L'anencéphalie est incompatible avec la vie. Bien que plusieurs enfants atteints de spina bifida survivent, ils sont susceptibles de présenter des déficiences permanentes graves, tant sur le plan médical (des séquelles neurologiques, paralysie, déformation des membres...) que psychosocial (difficultés d'apprentissage...) (8) (9) (10)

Les AFTN surviennent en l'absence d'antécédent dans 95% des cas. La cause de ces malformations est multifactorielle (génétique, environnemental, origine ethnique, exposition à des agents tératogènes...) mais il est cependant établi par de nombreuses études qu'elle est corrélée à des apports faibles en acide folique. En effet, plusieurs études démontrent que selon la dose d'acide folique prise avant la conception et pendant les premiers stades de la grossesse l'incidence des AFTN diminue de 36% à 85%. (11)

De plus, l'apport d'acide folique semble également prévenir d'autres anomalies congénitales telles que malformation cardiaque, anomalie de l'appareil urinaire, fentes oro-faciales, anomalie des membres, sténose du pyllore. (7) (12)

L'évolution des grossesses sous acide folique n'a pas été marquée de problème obstétrical particulier : aucun effet indésirable n'a été mis en évidence quant à l'incidence des grossesses extra-utérines, des morts fœtales in utéro et de la morbidité maternelle et fœtale.

Les études au long cours sont rassurantes : une réalisée sur une centaine d'enfants âgés de 7 ans au moins, dont la mère avait pris de l'acide folique au cours de la grossesse n'a montré aucune différence portant sur la santé, le développement, l'audition, ou la vision comparativement à la population générale. (13)

Une autre étude a rapporté le suivi d'une cohorte de plus de 3700 enfants jusqu'à l'âge de 11 mois en moyenne : aucune différence en terme de croissance ou de développement n'est apparue entre les enfants exposés in utéro et les enfants témoins. (14)

Toutefois, il est important de souligner que la prise d'acide folique à dose supérieure à 1mg/jour peut entraîner une gêne dans le diagnostic d'une carence en vitamine B12. En fait, il est possible que des doses élevées d'acide folique puissent précipiter ou exacerber les symptômes neurologiques provoqués par une carence en vitamine B12. (Glossalgie, démarche ataxique, doigts engourdis...). (10) (12)

3. Influence de la grossesse sur la concentration en acide folique

Le maintien de taux suffisants d'acide folique en cours de grossesse est donc particulièrement important. Or les besoins des femmes enceintes sont accrus et les apports souvent insuffisants : une enquête récente indique que selon les régions et probablement selon les conditions de vie ou les habitudes alimentaires : entre 25 et 66% des femmes enceintes

reçoivent moins de 250µg/j d'acide folique alors que les apports recommandés sont de 400µg/jour. (15)

4. Traitements

4.1 Alimentation

Il faut savoir que l'acide folique est une vitamine thermolabile : 50 à 90% du contenu alimentaire peut disparaître lors de la cuisson. (10)

Ainsi, des modifications alimentaires peuvent augmenter, mais de façon peu importante, le taux de folates plasmatiques.

Cependant, compte tenu de l'innocuité probable de la consommation d'aliments riches en acide folique, il paraît logique de recommander à toutes les femmes en âge de procréer d'orienter leur alimentation vers les aliments tels que la salade, les agrumes...(16)

Mais une alimentation équilibrée n'empêchera pas une supplémentation en acide folique. Elle est d'ailleurs recommandée au niveau international pour les femmes dès l'intention de concevoir et jusqu'à 12 semaines de grossesse, afin d'assurer une concentration plasmatique suffisante lors de la fermeture du tube neural. (17)

Les doses recommandées varient selon différentes situations.

4.2 Supplémentation

4.2.1 Prévention primaire

La prise d'acide folique a été étudiée chez des femmes n'ayant pas d'antécédents d'AFTN. Les doses administrées allaient de 0,1 à 1 mg d'acide folique. Les résultats de ces études indiquent que l'acide folique réduit le risque relatif d'un premier épisode d'AFTN dans une proportion de 60 à 100%. (10)

Plus précisément, chez les femmes sans antécédents d'enfant atteint d'anomalie de fermeture du tube neural, et ne prenant pas de traitement antiépileptique, un apport de 0,4 mg par jour d'acide folique durant le mois qui précède la conception puis pendant le premier trimestre de la grossesse réduit le risque de plus de 80%. (16)

Ainsi, dans la population à bas risque de formation d'AFTN, il est recommandé de prescrire à titre systématique 0,4mg/j d'acide folique [Acide folique ccd® 0,4mg, Speciafoldine® 0,4mg] lors de tout projet de grossesse ou à défaut lors de la découverte de la grossesse. (18)

4.2.2 Prévention des récurrences

Pour un couple, le risque de récurrence après un enfant atteint d'AFTN, est de 3%. (19)

Plusieurs études ont porté sur la prévention des récurrences d'une AFTN. Celle qui a eu l'impact le plus significatif est une étude multinationale menée par le Medical Research Council qui regroupait plus de 1800 femmes ayant eu comme antécédent une grossesse avec un enfant atteint d'une AFTN. Les résultats montrent que la prise de 4 mg d'acide folique (seul ou dans un ensemble vitaminique) avant et durant les 6 premières semaines de grossesse réduit de 72 % le risque relatif de récurrence d'une AFTN. (20)

D'autres études réalisées par la suite ont toutes confirmé ce résultat. (16)

De ce fait, le ministère français de la santé recommande la prescription systématique d'une dose journalière de 5 mg d'acide folique [Acide folique ccd ®5mg, Speciafoldine 5mg®] en cas d'antécédents de naissance avec une anomalie du tube neural. (18)

4.2.3 Autres cas : femmes épileptiques, diabétiques, obèses

Par rapport à la population générale, les femmes épileptiques sous traitement antiépileptique présentent un risque accru de donner naissance à un enfant avec une malformation. Ce risque augmente avec le nombre et la dose d'antiépileptiques. (11)

Lorsqu'elles envisagent une grossesse, la réduction du risque d'AFTN passe par plusieurs mesures : recherche de la posologie minimale efficace des médicaments antiépileptiques avec si possible une monothérapie en évitant l'acide valproïque ; supplémentation en acide folique à des doses variant de 0,4 mg à 4 mg par jour et quand l'acide valproïque est maintenu, la dose d'acide folique recommandée est de 5 mg par jour. (16) (21)

Il n'y a pas à ce jour de données pour affirmer un intérêt formel à prescrire de l'acide folique dans ce type de population mais par analogie, on peut recommander le même type de traitement préventif qu'aux femmes avec antécédents malformatifs. (18)

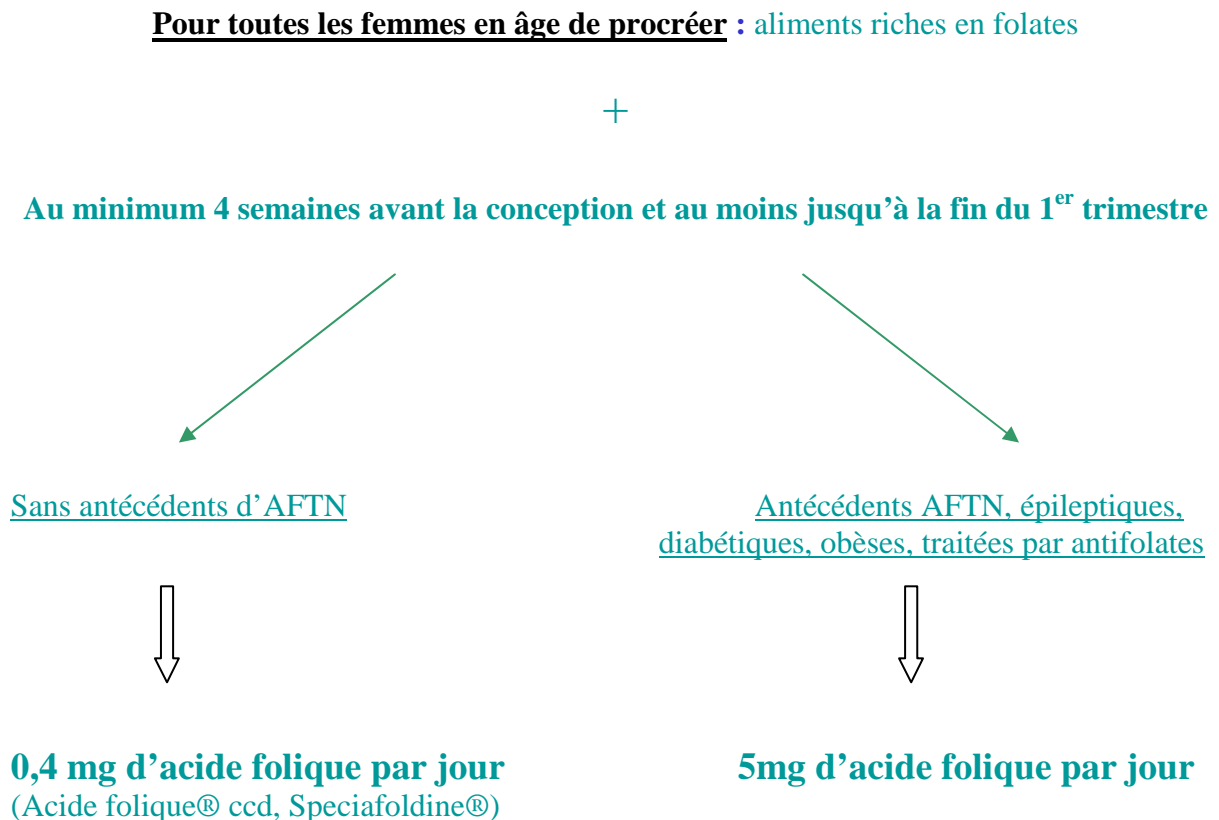
Certains auteurs recommandent également une supplémentation de 5 mg pour les femmes diabétiques, épileptiques, obèses et /ou traitées par des médicaments agissant sur le métabolisme des folates tels que le méthotrexate, le triméthoprime... (10)

5. Conclusion

Les effets bénéfiques de la supplémentation en acide folique en période périconceptionnelle sont maintenant bien établis et la prise de 0,4 mg/j semble être la dose minimale efficace requise. La dose indiquée doit être déterminée selon les antécédents et les besoins individuels de la patiente.

Le rôle du pharmacien est donc de conseiller vivement la prise d'un supplément d'acide folique lors d'un contact avec une patiente émettant le souhait d'un désir de grossesse ou lors d'un renouvellement de prescription de contraceptifs oraux car plus de 50% des grossesses ne sont pas planifiées.

Ainsi, en France la prévention des AFTN peut être résumée selon l'algorithme suivant :



ALCOOL ET GROSSESSE

1. Généralités

L'alcool pendant la grossesse est un problème majeur de santé publique. Il représente la 1^{ère} cause de déficit intellectuel d'origine non génétique dans les pays occidentaux.

D'après Houet, en 2005, environ 50% des femmes arrêtaient de boire de l'alcool à la découverte de leur grossesse. (22)

Cependant, dans une enquête menée en 2008 sur 837 femmes enceintes, 52 % ont tout de même déclaré avoir consommé de l'alcool pendant la grossesse au moins une fois et parmi elles, 14% ont déclaré avoir eu au moins un épisode d'alcoolisation aigüe. (23)

La consommation d'alcool au cours de la grossesse va donc entraîner diverses complications et malformations regroupées sous le terme : Ensemble des Troubles Causés par l'Alcoolisation du Fœtus. La conséquence la mieux connue et la plus typique est représentée par le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale (SAF). Elle est la plus visible à la naissance mais pas forcément la plus grave si l'on considère les atteintes neurologiques.

Pour parler de SAF, il faut au moins un signe dans chaque groupe d'anomalies suivantes : retard de croissance pré ou postnatal, anomalie de l'extrémité céphalique, anomalie du système nerveux central, fonctionnelle. Certains enfants auront un syndrome partiel attribué à une exposition moindre à l'alcool comparativement aux cas de SAF. Ces enfants auront une diminution du poids de naissance associée à des performances cognitives moindres sans les dysmorphies faciales caractéristiques du SAF. (24)

En France l'incidence du SAF varie beaucoup en fonction de la région, mais elle est en moyenne de 2,9/1000 naissances.

Globalement, le syndrome d'alcoolisation fœtale peut être responsable d'environ 5% des anomalies congénitales. (25)

D'après l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), 700 à 3 000 enfants, sur les 750 000 naissances annuelles, seraient concernés par un SAF grave, avec une

incidence observée plus élevée sur l'île de la Réunion, dans le Nord-Pas-de-Calais et en Bretagne. (26)

2. Impact de l'alcool sur la grossesse

L'alcool est un produit tératogène. Une exposition prénatale à l'alcool au cours du premier trimestre risque d'entraîner plutôt des anomalies structurelles et anatomiques alors qu'aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, elle accroît le risque de retard de croissance et d'atteintes fonctionnelles tout particulièrement cérébrales. (22)

Les effets de l'alcool sont influencés à la fois par des facteurs génétiques, physiologiques, et environnementaux. Ainsi tous les enfants de mères consommatrices d'alcool au cours de la grossesse ne sont pas porteurs de l'ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale.

Les effets sont également dose-dépendants, la consommation excessive d'alcool pendant la grossesse augmente les risques de malformations. (27)

Plusieurs études ont démontré les effets bénéfiques immédiats et à plus long terme pour l'enfant, d'une diminution ou d'un arrêt de la consommation d'alcool pendant la grossesse. (28) L'effet des alcoolisations aiguës pourrait être supérieur à celui de l'alcoolisation chronique. (25)

Différents troubles causés par l'alcoolisation du fœtus peuvent être retrouvés :

La dysmorphie crânio-faciale est considérée comme spécifique de l'exposition à l'alcool *in utero*. Les enfants victimes de SAF présentent en effet un faciès très particulier.

On peut observer : un rétrécissement des fentes palpébrales, un raccourcissement du nez avec ensellure nasale marquée, un front bombé et étroit avec des fosses temporales profondes, une lèvre supérieure amincie avec effacement des piliers et de l'arc de cupidon...(29)

Le retard de croissance est le principal critère diagnostique du SAF. Il touche de manière harmonieuse le poids, la taille et le périmètre crânien. L'alcool est considéré comme l'un des principaux facteurs de risque de microcéphalie. L'importance du retard de croissance est proportionnelle à la durée de l'exposition. Il semble que les femmes qui diminuent l'absorption d'alcool au 3^{ème} trimestre ont des enfants plus gros que celles qui continuent à boire durant cette période. (25)

Les malformations osseuses et viscérales touchent environ 10 à 30 % des enfants atteints de SAF.

On retrouve parfois des malformations du squelette, certains os pouvant être soudés à la naissance, par exemple les os du bras et de l'avant bras.

Les malformations de la sphère urogénitale et rénale sont possibles, ces dernières étant difficiles à repérer, car souvent asymptomatiques et à révélation tardive.

Les **anomalies cardiovasculaires** sont les plus fréquentes avec en particulier des cardiopathies, des communications interauriculaires et intraventriculaires.

Les malformations cérébrales ont pu être mises en évidence grâce aux techniques d'imagerie et à l'examen post-mortem des enfants. (30)

Certains rapports ont également suggéré que le risque de **fausse couche** est le double du taux de base chez les femmes qui boivent environ 2 à 3 verres deux fois par semaine. (31)

Un groupe d'enquêteurs a également signalé que le taux de mortinatalité augmente avec la consommation d'alcool déclarée, de 1,37 pour 1.000 naissances pour les femmes consommant moins d'un verre par semaine à 8,83 pour 1.000 naissances pour les femmes consommant 5 verres ou plus par semaine. (32)

La prise d'alcool durant la grossesse peut provoquer sur l'enfant des malformations de tous les organes mais elle a une affinité particulière pour le système nerveux central.

Le tissu cérébral est particulièrement sensible à l'exposition *in utero* à l'alcool pouvant entraîner un retard intellectuel, un retard de développement moteur, une hyperactivité et des troubles de l'attention. (30)

Les atteintes neuro comportementales (1%) regroupent les troubles de la motricité fine, du tonus et de la coordination. Elles entraînent surtout un retard dans les acquisitions de la lecture, du langage et de l'écriture. La consommation de 2 verres d'alcool par jour est associée à une diminution du quotient intellectuel de 7 points. (31)

Une autre étude a montré chez des adolescents, nés de mère ayant eu des alcoolisations aiguës pendant la grossesse, une baisse importante de l'attention et de la mémoire. (29)

Ce même auteur met en évidence qu'une consommation inférieure à 8 grammes par semaine (moins d'un verre), entraîne des troubles du comportement à type d'hyperactivité.

Une consommation de cinq verres ou plus en une fois a été également associée à un décalage de 1 à 3 mois dans les niveaux de lecture et d'arithmétique à la fin de la première année de scolarité. (31)

Une autre étude a montré que la consommation d'au moins 5 verres une fois par semaine entraînait des problèmes de tempérament et de sommeil durant la petite enfance. (33)

Le nouveau né peut également présenter à la naissance un **syndrome d'imprégnation** avec un score d'Apgar bas, suivi en 6 à 12 heures d'un syndrome de sevrage avec hyperexcitabilité, troubles du tonus, troubles de la succion et de la déglutition, augmentation du rythme respiratoire et distension abdominale, perturbations du sommeil. Ce tableau régresse en quelques semaines. (29)

3. Conduite à tenir

La prévalence du SAF reste élevée et probablement sous-estimée. De nombreuses études mettent en évidence la corrélation entre les doses d'alcool ingérées et la gravité du tableau clinique sans pouvoir identifier une dose minimale sans risque fœtal.

Le point important est donc la prévention primaire à travers l'arrêt de l'alcool pendant et avant la grossesse, dès le désir de conception. Les professionnels de santé grâce à une formation adaptée doivent aborder ce sujet avec leurs patientes et les avertir des risques pour le fœtus, recommandant une consommation nulle durant la grossesse. En effet, en 2003, l'OMS, la Haute Autorité de Santé (HAS) et la Société française d'alcoologie (SFA) ont établi des recommandations d'abstinence d'alcool pour toute femme enceinte. (29)

Cependant, pour toutes les patientes alcoolo-dépendantes, chez qui le sevrage serait difficile sans aide, une prise en charge spécialisée par des professionnels de santé de la périnatalité et de l'addictologie est nécessaire. (34)

4. Conclusion

L'exposition intra-utérine à l'alcool est une cause modifiable de morbidité à court et à long terme chez l'enfant. Ainsi, **il est recommandé aux femmes enceintes de s'abstenir de toute consommation d'alcool dès le début de leur grossesse et pendant toute sa durée.**

Le pharmacien a donc un rôle à jouer en relayant ce message de prévention auprès des patientes projetant un désir de grossesse.

CAFEINE ET GROSSESSE

1. Généralités

On connaît la toxicité fœtale de certains médicaments et drogues pris par la mère mais il faut sûrement rajouter la caféine à la liste des « toxiques » déconseillés à forte dose chez la femme enceinte.

Spontanément, nous associons la caféine avec le café. Cependant, la caféine ne se retrouve pas seulement dans ce breuvage; le thé, les boissons gazeuses à base de cola et le chocolat en contiennent aussi. On peut également en retrouver dans certains médicaments.

La caféine est un alcaloïde de la famille des méthylxanthines et agit comme stimulant sur le système nerveux central.

Une tasse de café standard contient 85 mg de caféine.

2. Effets de la grossesse sur la consommation de caféine

Aldridge et al. ont mis en évidence une diminution de la clairance et une augmentation de la demi-vie de la caféine au cours de la grossesse, d'autant plus importantes que l'âge gestationnel augmente. (35)

3. Effets de la caféine sur la grossesse

L'apport de caféine pendant la grossesse influe directement sur le fœtus car elle passe librement à travers la barrière placentaire. De plus la principale enzyme du métabolisme de la caféine, le CYP1A2 est absente, chez le fœtus. (36)

Certaines études ont montré que la consommation de caféine pendant la grossesse est associée à une augmentation du risque de **fausses couches**.

Dans deux études regroupant respectivement 52 femmes et 2643 ayant fait une fausse couche, la consommation de caféine pendant la période périconceptionnelle et au début de la grossesse était plus élevée par rapport aux autres femmes enceintes. (37) (38)

Une étude menée au cours du troisième trimestre de grossesse a révélé que l'ingestion de caféine 2 heures avant un test de glycémie entraînait **une diminution de la tolérance à l'insuline** de 18% chez les femmes souffrant de diabète sucré gestationnel (DSG), mais pas chez les témoins normaux. (39)

La **croissance du fœtus** semble également être touchée puisqu'une étude réalisée chez 7346 femmes montre que la consommation de 6 tasses de café par jour (540 mg par jour) pendant la grossesse est associée à une diminution de la taille du fœtus. Pour le poids du fœtus, aucune association statistiquement significative n'a été observée, mais on observe une tendance à la baisse pour des apports élevés en caféine. (36)

Concernant les **malformations congénitales**, une revue systématique des études épidémiologiques publiées avant 2006 a conclu qu'il n'y avait aucune preuve que la consommation de caféine pendant la grossesse augmente leur risque d'apparition. (40) Cependant, une étude cas-témoin réalisée chez 70 garçons atteints de cryptorchidie a trouvé une association avec la consommation maternelle de l'équivalent de 3 tasses ou plus de café par jour. (41) D'autres études cas-témoins mettent en évidence un lien non dose-dépendant entre la consommation de caféine et la survenue de fentes labiales et palatines. (31)

Quelques cas d'**arythmies cardiaques** fœtales et néonatales ont été rapportés suite à la consommation de caféine en quantité importante avec résolution des symptômes après élimination de la caféine. (31)

Toutefois, les études animales ont montré des **effets positifs** de la méthylxanthine dans les situations d'hypoxie / ischémie chez les nouveaux nés.

De même, un effet positif à long terme, sur la fonction pulmonaire et le développement du système nerveux central a été trouvé chez les prématurés humains traités avec des doses élevées de caféine.

Les preuves sur les effets néfastes de la caféine au cours du premier trimestre de la grossesse sont plus fortes que pour le reste de la grossesse ; ainsi il faut limiter la consommation de caféine surtout au cours du premier trimestre. (42)

4. Conclusion

Au vu de ces données et compte tenu du ralentissement du métabolisme de la caféine chez la femme enceinte, il est préférable de modérer sa consommation, de quelque source que ce soit, pendant la grossesse à **un maximum de 200 à 300 mg de caféine par jour soit 2-3 tasses à café**, surtout au cours du premier trimestre de grossesse.

CONSTIPATION ET GROSSESSE

1. Généralités

La constipation est un désordre digestif complexe qui correspond à une insatisfaction lors de la défécation, due soit à des selles peu fréquentes, soit à une difficulté pour exonérer, soit une association des deux « symptômes ». (43). Elle représente une des pathologies les plus fréquentes de la grossesse puisqu'elle affecte 11 à 38% des femmes enceintes. (44)

2. Impact de la grossesse sur la constipation

Différents changements mécaniques et hormonaux se produisent au cours de la grossesse et peuvent contribuer à la constipation.

Les recherches menées par Parry suggèrent que l'absorption d'eau à travers le côlon est augmentée entre la 12^{ème} et la 20^{ème} semaine de grossesse. (45) D'autres études concluent que l'augmentation du taux de progestérone et d'œstrogènes entraîne une relaxation du muscle lisse intestinal. On note aussi que la croissance du fœtus ainsi que le manque d'exercice physique empêchent le bon fonctionnement des intestins. (46) (47)

Enfin, le fer fréquemment prescrit au cours de la grossesse, a un effet constipant donc son utilisation et sa posologie peuvent être réévaluées si la constipation devient gênante. (48)

3. Conséquences de la constipation sur la grossesse

La constipation est source d'inconfort et peut se traduire par des douleurs abdominales ou lombaires, des hémorroïdes, voire un fécalome. C'est pourquoi il importe de la traiter précocement. (49)

4. Traitements

4.1 Conseils hygiéno-diététiques

Le traitement de première intention de la constipation chez la femme enceinte est non pharmacologique. En effet, il est souhaitable d'instaurer des mesures hygiéno-diététiques

avant d'envisager une solution médicamenteuse. Un régime alimentaire riche en fibres (fruits, légumes, céréales), associé à un apport journalier de deux litres d'eau par jour, de préférence riche en magnésium, peuvent être les premiers moyens pour combattre la constipation. A l'inverse il faut éviter les aliments constipants comme le riz, la banane. L'activité physique (marche à pied) est également conseillée. Enfin, il est important d'établir un horaire régulier de défécation. Si la constipation persiste un traitement laxatif peut alors être envisagé. (49)

4.2 Traitements pharmacologiques

4.2.1 Laxatifs de lest

On choisira en première intention, quelque soit le terme de la grossesse, un laxatif de lest ou un laxatif osmotique car ils sont peu absorbés par l'intestin.

Parmi les laxatifs de lest on trouve le **psyllium** [*Parapsyllium*®, *Transilane*®, *Psyli*a®] dont l'action est comparable à celui des fibres végétales: il augmente le volume des selles et leur teneur en eau, stimulant ainsi le péristaltisme intestinal. Son action débute en 12 à 72 heures et il doit donc être utilisé pendant plusieurs jours avant de devenir efficace. (49) (50)

En 2006, une étude réalisée sur 100 femmes ayant utilisé du psyllium pendant le premier trimestre de grossesse n'a démontré aucune augmentation du taux de malformations du fœtus. De plus, les médicaments à base de psyllium ne passent pas la barrière intestinale donc leur passage placentaire n'est pas attendu. Son utilisation peut donc être conseillée malgré le peu de données publiées. (31)

4.2.2 Laxatifs osmotiques

Parmi les laxatifs osmotiques, on retrouve ceux dits « sucrés » : lactulose, sorbitol...Ils sont constitués de disaccharides de synthèse qui retiennent l'eau et les électrolytes et sont hydrolysés par des bactéries coliques en acides organiques qui augmentent le péristaltisme intestinal.

Concernant le **lactulose** [*Duphalac*®, *Lactulose*®], des études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. (50) En clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique n'est apparu à ce jour mais aucune étude publiée n'a été réalisée chez la femme

enceinte. De plus, le lactulose n'est pratiquement pas absorbé au niveau de l'intestin ce qui engendre une absence de risques pour le fœtus. (31)

Au sein des laxatifs osmotiques, nous trouvons aussi les **macrogols** [*Transipeg*®, *Forlax*®, *Movicol*®] qui eux ne sont pas hydrolysés mais leur mode d'action est semblable à celui du lactulose. Malgré l'absence d'étude chez la femme enceinte, le recul est important, leur absorption intestinale est minime et aucun élément important n'est retenu à ce jour. (51)

Etant donné que quelques données d'expositions sont disponibles avec le lactulose, on privilégiera le lactulose par rapport au macrogol.

4.2.3 Laxatifs stimulants

En raison de leurs effets indésirables, les laxatifs stimulants sont réservés au traitement de la constipation réfractaire lorsque les autres traitements se sont avérés inefficaces. (59)

Si un laxatif stimulant doit être utilisé, on préférera le **séné** [*Tamarine*®, *Modane*®]. Il agit directement sur la muqueuse intestinale en diminuant la réabsorption d'eau et d'électrolytes dans le colon. Il est très peu absorbé au niveau de la muqueuse intestinale. (3). Toutefois l'utilisation prolongée peut causer des désordres électrolytiques principalement au niveau du potassium ainsi que des irritations de la muqueuse colique. (52)

Dix études incluant au total 937 femmes enceintes (trimestre non connu) ayant utilisé un laxatif à base de séné pendant une durée de deux semaines à neuf mois ont démontré une bonne efficacité avec peu d'effets indésirables. (53)

Pour soigner et prévenir une constipation très peu fréquente et due à des selles dures il est également possible d'utiliser le **docosate sodique** [*Jamylène*®], « émollient fécal » classé aussi parmi les laxatifs stimulants, qui augmente l'eau dans les matières fécales. Une étude réalisée auprès de 116 femmes sur l'utilisation de cet agent n'a pas démontré d'augmentation du taux de malformations congénitales (49), tout comme deux études de cohorte réalisées avec 792 expositions au cours du premier trimestre. (54) (55)

De plus, une revue de synthèse de la littérature publiée par la Cochrane Library, a montré qu'en cas d'inefficacité des fibres, les laxatifs stimulants étaient plus efficaces que les laxatifs

osmotiques (lactulose, sorbitol) mais provoquaient plus d'effets secondaires (douleurs abdominales, diarrhées). (56)

4.2.4 Autres laxatifs

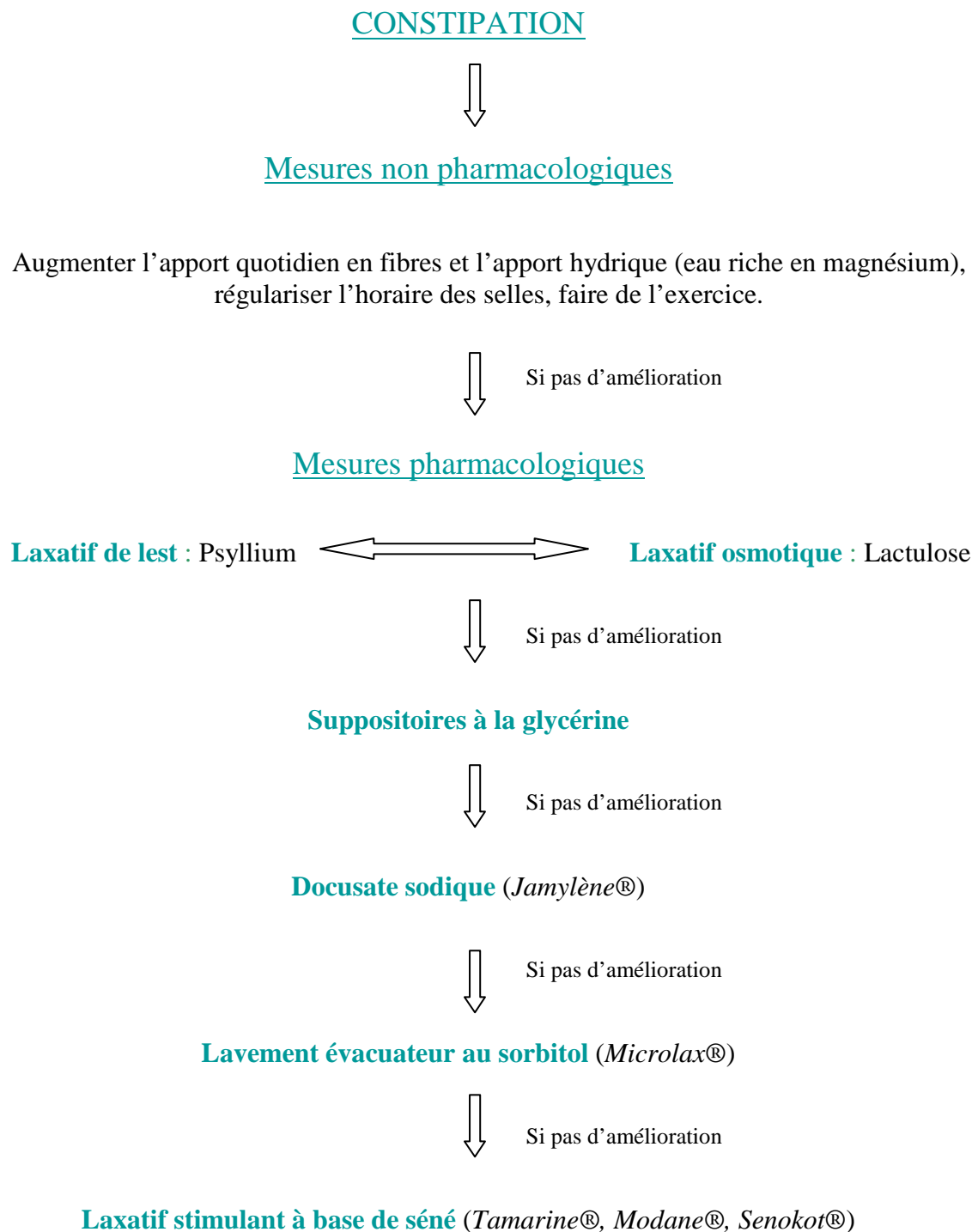
On peut également utiliser des **laxatifs par voie rectale comme des suppositoires à la glycérine**. Ils ont un effet osmotique mais agissent principalement par stimulation locale du rectum. Ils doivent donc être utilisés de façon ponctuelle car ils sont irritants pour la muqueuse rectale. (57)

Enfin un **lavement évacuateur à base de sorbitol** [*MicroLax*®] peut être utilisé de façon occasionnelle dans le cas de constipation réfractaire aux autres traitements recommandés et afin d'éviter la constitution d'un fécalome.

Il est à noter que **l'huile de paraffine** [*Lansoyl*®, *Lubentyl*®] n'est pas conseillée au cours de la grossesse en raison du risque d'interférence avec les vitamines liposolubles.

5. Conclusion

Afin de prévenir ou de traiter la constipation au cours de la grossesse, le pharmacien peut s'appuyer sur l'algorithme de traitement suivant :



DIARRHÉE ET GROSSESSE

1. Généralités

La diarrhée est l'émission de selles plus liquides ou plus nombreuses que d'ordinaire. Le début est en général soudain, parfois précédé ou accompagné de nausées ou de douleurs abdominales. On parle de diarrhée aiguë si celle-ci dure moins de 14 jours.

La déshydratation est la complication la plus immédiate et la plus dangereuse d'un épisode de diarrhée aiguë. (58)

2. Effets de la grossesse sur la diarrhée

Contrairement à la constipation, la plupart des cas de diarrhée chez la femme enceinte ne sont pas reliés à la grossesse mais peuvent être occasionnés par des agents infectieux, des médicaments, des pathologies chroniques. (58)

3. Conséquences de la diarrhée sur la grossesse

Les épisodes de diarrhée sont habituellement modérés et répondent rapidement au traitement, ainsi leurs effets sur la grossesse sont négligeables.

Une diarrhée non traitée ou chronique entraîne un risque de déshydratation avec désordres électrolytiques, hypovolémie pouvant nuire à la perfusion placentaire ainsi que le déclenchement d'un travail préterme.

La diarrhée causée par une infection à *Salmonella*, peut aussi être la cause d'une infection intra-utérine. (58)

Il faut donc consulter un médecin si les diarrhées sont accompagnées de fièvre de plus de 38,3°C, de sang ou s'il n'y a pas d'améliorations après 48 heures.

4. Traitements

4.1 Mesures diététiques

Il est primordial de **prévenir la déshydratation** afin de maintenir l'équilibre hydro-électrique. Il faut ainsi conseiller à la patiente des solutés de réhydratation. Bien souvent, une réhydratation orale adéquate suffit à traiter la plupart des patientes et à prévenir les complications de la diarrhée. (58)

Le riz, les pâtes, les pommes de terre, le blé, cuits et légèrement salés sont des aliments de choix en cas de diarrhée abondante. (59)

4.2 Traitements pharmacologiques

4.2.1 Antidiarrhéiques "argileux" [Smecta®, Actapulgite®]

L'attapulgite [Actapulgite®] ainsi que la **diosmectite** [Smecta®] sont des argiles utilisées dans les diarrhées modérées du fait de leur pouvoir absorbant.

Aucune étude n'a été réalisée chez la femme enceinte pour ces spécialités mais en clinique aucun effet malformatif ou foetotoxique n'est apparu à ce jour.

Compte tenu de l'absence de résorption, l'utilisation de ces médicaments peut être envisagée au cours de la grossesse en cas de nécessité. (3) (31)

4.2.2 Ralentisseur du transit intestinal : lopéramide

Le **lopéramide** [Imodium®; Arestal®; Peracel®] analogue opiacé, inhibe le péristaltisme intestinal et possède également un effet antisécrétoire. Il est peu résorbé par voie digestive (environ 0,3%). (3)

Une étude réalisée chez 105 femmes n'a pas montré de différences par rapport au groupe témoin concernant les malformations majeures, les avortements spontanés, les naissances prématurées. Seule, une diminution du poids de naissance de 200 grammes a été observée chez 21 des nouveaux nés (60)

Dans une autre étude, 108 nouveau-nés ont été exposés au lopéramide pendant le premier trimestre. Six malformations congénitales majeures ont été observées, dont trois problèmes

cardiovasculaires mais d'autres facteurs, y compris la maladie de la mère, l'usage concomitant de drogues, et le hasard, doivent être pris en compte. (3)

Une étude de cohorte suédoise rapporte l'utilisation de lopéramide chez 683 femmes enceintes avec une légère augmentation du taux de base des malformations dont un risque d'hypospadias. Le risque s'il existe, semble toutefois très modéré. (61)

Ainsi, en cas de diarrhée aiguë sans signe de gravité, le lopéramide pourra être utilisé de façon ponctuelle et à posologie efficace.

4.2.3 Antisécrétoire intestinal : racécadotril [Tiorfan®]

Compte-tenu du peu de données disponibles, il est préférable par mesure de prudence **d'éviter d'utiliser le racécadotril** au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. Toutefois les données animales sont rassurantes et aucun élément inquiétant n'a été publié à ce jour.

4.2.4 Antiseptique intestinal : nifuroxazide [Ercefuryl®, Panfurex®]

Les études animales n'ont pas montré d'effet tératogène ou foetotoxique. Selon la monographie du produit, ce médicament est mal absorbé par l'intestin. Cependant aucune étude n'a été publiée sur l'utilisation au cours de la grossesse. (31). De plus, l'utilité des antiseptiques intestinaux n'est pas démontrée dans les diarrhées aiguës.

Ce médicament ne devrait donc pas être utilisé au cours de la grossesse.

4.2.5 Antidiarrhéiques "d'origine microbienne"

Les antidiarrhéiques dits d'origine microbienne visent à restaurer la flore intestinale. Ils constituent un traitement d'appoint de la diarrhée.

Concernant, *Lactophilus acidophilus* retrouvé dans [Lactéol®], deux études de surveillance ont démontré que le taux de malformations congénitales n'était pas augmenté chez les enfants de 127 femmes l'ayant utilisé au cours du premier trimestre de grossesse. (58)

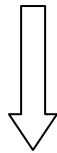
En conclusion, au vu de sa pharmacologie et de ces quelques données disponibles, son utilisation au cours de la grossesse est envisageable.

5. Conclusion

En règle générale la diarrhée répond aux règles diététiques ou au traitement pharmacologique en 24 à 48 heures. Si les symptômes persistent, la patiente devra consulter son médecin pour des investigations plus poussées.

En attendant le pharmacien peut proposer un traitement suivant cet algorithme.

Diarrhée aiguë



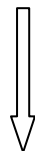
Solution de réhydratation

+

Règles diététiques :

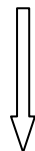
Aliments conseillés : Riz, pâtes, carottes cuites, compote de pommes, eau, tisane.

Aliments à éviter : Crudités, laitages



Echec

Ajout de **Smecta®** ou **Actapulgite®**



Echec

Ajout de **lopéramide** sur une courte période

+/-

Lactéol®

DOULEURS ET GROSSESSE

1. Généralités

La grossesse est un état qui s'accompagne très souvent de phénomènes douloureux en particulier ostéo-ligamentaire : douleurs lombaires, douleurs pelviennes, douleurs articulaires. Leur fréquence varie de 21 à 54% mais s'agissant dans l'ensemble de pathologies bénignes elles sont souvent négligées soit parce qu'elles sont jugées comme normales soit parce qu'elles sont difficiles à traiter en raison des contre-indications liées à la grossesse. (62)

2. Impact de la grossesse sur la douleur

Les causes de ces douleurs sont multiples. On note la modification de la statique du rachis (augmentation de la lordose lombaire et de la cyphose dorsale), la bascule du bassin en antéversion majorée par le déplacement en avant du centre de gravité, le surpoids au niveau des articulations, des perturbations neurovégétatives et vasculaires responsables d'algodystrophies. (62)

De plus, l'imprégnation hormonale de la femme enceinte est responsable d'une hyperlaxité ligamentaire.

3. Conséquences de la douleur sur la grossesse

La morbidité d'états douloureux non contrôlés peut être largement supérieure au risque d'un éventuel traitement : alitement, insomnies, problèmes psychiques...

De plus, toute douleur est angoissante pour la femme et pour le médecin qui craignent tous deux une pathologie pouvant mettre en jeu le déroulement de la grossesse. (63)

4. Traitements

Devant une plainte douloureuse il faut évaluer l'intensité, le siège et le type de la douleur avant de porter un diagnostic et instaurer un traitement étiologique et antalgique.

Il faut avant tout effectuer un diagnostic différentiel avec les pathologies graves liées ou non à l'état gravidique (Contractions utérines douloureuses, hernie discale, fracture, ..).

4.1 Conseils non pharmacologiques

Des explications rassurantes sur certaines modifications physiologiques de l'organisme au cours de la grossesse et des conseils visant à réduire leurs douleurs peuvent permettre en outre de diminuer l'anxiété de certaines femmes et par conséquent le recours à un médicament. (64)

On peut conseiller suivant la localisation des douleurs, du repos, le port d'une ceinture de maintien, l'application de chaleur (pour que les muscles dorsaux se décontractent), la pratique d'une activité physique régulière (marche, natation...), la réalisation de séance de kinésithérapie. (65)

4.2 Traitements pharmacologiques

Le choix du traitement dépend ensuite du type de douleur, de son intensité, des antécédents ou allergies de la patiente, de l'âge de la grossesse. (63)

4.2.1 Antalgiques non opiacés (Palier 1)

4.2.1.1 Paracétamol [*Dafalgan*®, *Doliprane*®, *Efferalgan*®]

C'est l'antipyrétique et l'antalgique de référence au cours de la grossesse. Il doit toujours être employé en première intention.

Les données concernant le paracétamol sont très rassurantes. En effet, il n'entraîne pas d'augmentation du risque de fausse couche, pas d'effets tératogènes et aucune foetotoxicité après une utilisation aux doses thérapeutiques. Le paracétamol constitue de ce fait l'antalgique de premier choix chez la femme enceinte quelque soit la période de grossesse.

Au cours du premier trimestre de la grossesse, on dispose de plusieurs études totalisant plus de 11 000 femmes traitées par du paracétamol sans association avec des anomalies. (3)
(64)

Selon Czeizel et al, le paracétamol peut entraîner une réduction du nombre de naissance prématurée et de mortalité. (66)

Toutefois, certaines études ont mis en évidence l'apparition d'effets indésirables lorsque le paracétamol est utilisé sur une longue période ou à fortes doses : une étude récente réalisée sur plus de 40 000 enfants exposés pendant plus de 4 semaines à du paracétamol, notamment pendant le premier et le deuxième trimestre, met en évidence une augmentation du risque de cryptorchidie (absence d'un ou deux testicules dans le scrotum). (67) Mais cette étude peut être critiquée puisque des données sont manquantes et la méthodologie est insatisfaisante.

D'autres études montrent aussi que l'utilisation régulière de paracétamol comporte un risque dose-dépendant de développer des allergies et en particulier de l'asthme. Le mécanisme avancé entre l'exposition intra-utérine du paracétamol et l'asthme serait dû à un dommage oxydatif de l'épithélium respiratoire. En effet, l'utilisation du paracétamol diminue les taux de glutathion provoquant une augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation. A cela s'ajoute un terrain atopique particulier et on peut noter une variante mineure du gène de la glutathion S-transférase pi (GSTP1). À l'heure actuelle, le rôle du paracétamol sur l'asthme infantile n'est pas clairement défini. (31)(68)(69)

D'autres rapports de cas de malformations suite à l'utilisation de paracétamol existent mais bon nombre d'entre eux impliquent d'autres agents que le paracétamol. (31)

En conclusion, aux doses antalgiques et sur des durées de traitement courtes, **le paracétamol reste l'antalgique de 1^{er} choix au cours de tous les trimestres de la grossesse.**

4.2.1.2 Aspirine

La prise d'aspirine au cours du premier trimestre de grossesse est parfois associée à une augmentation du taux d'avortement spontané. (69) Toutefois une méta-analyse de 7 études ainsi qu'une étude récente ne mettent plus en évidence une telle association. (70)

Au cours du 1^{er} trimestre, plus de 17 000 femmes ont été traitées par aspirine sans augmentation du risque de base des malformations majeures. Cependant, une méta-analyse de 5 études cas-témoins met en évidence une association entre une prise d'aspirine au 1^{er} trimestre et un risque augmenté de gastroschisis. Cette anomalie étant relativement rare, le risque absolu pour un enfant exposé demeure faible.

Ainsi, pour une posologie supérieure à **150 mg/jour**, aucune anomalie n'est répertoriée en cas de prise unique ou sur une courte durée au cours des 1^{er} et 2^{eme} trimestres mais un risque de toxicité rénale, d'hypertension pulmonaire fœtale et de fermeture prématurée du canal artériel fœtal existe en cas de prise prolongée au cours des 2^{eme} et 3^{eme} trimestre. (71)

4.2.1.3 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (ibuprofène, kétoprofène, acéclofénac, diclofénac, acide tiaprofénique...)

Certaines études montrent une augmentation du risque de fausses couches surtout en cas de prise d'AINS en péri-conception et pendant plus d'une semaine au cours du premier trimestre. (72) (73)

Selon Li D-K, il est biologiquement possible que la prise d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au 1^{er} trimestre puisse affecter l'implantation embryonnaire. (69)
De nombreuses études de surveillance regroupant plus de 10 000 expositions aux AINS n'ont pas montré d'augmentation du taux de malformations majeures. La molécule la mieux documentée étant l'ibuprofène. (3) (72)

Toutefois certaines études mettent en évidence une augmentation du risque de malformations cardiaques notamment du septum cardiaque en cas de prescription d'AINS au cours du 1^{er} trimestre. Ce risque demeure controversé et concernerait surtout une augmentation du risque de communications interventriculaires ou interauriculaires.

Si les AINS doivent être utilisés au cours de cette période il faudra donner de préférence des spécialités à demi-vie courte, à posologies faibles et sur une courte durée. (74) (75)

Les AINS sont formellement contre-indiqués par l'AFSSAPS dès le sixième mois de grossesse (c'est-à-dire à partir de 24 semaines d'aménorrhée). Cette interdiction est commune à tous les AINS et COXIB (formes topiques comprises en raison du passage non négligeable). En effet, ils sont responsables d'une toxicité fœtale et néonatale grave, voire fatale. Ces atteintes sont consécutives à une inhibition de la synthèse des prostaglandines fœtales due aux AINS pris par la mère. En effet, les AINS pris en deuxième partie de grossesse sont reconnus comme un facteur de risque de fermeture précoce du canal artériel, pouvant provoquer une mort fœtale in utero ou une insuffisance cardiaque droite avec hypertension artérielle pulmonaire. Ils peuvent également entraîner une toxicité rénale parfois irréversible, se

traduisant par une diminution du liquide amniotique chez le fœtus (oligoamnios ou un anamnios) ou une insuffisance rénale aiguë accompagnée d'une hypertension artérielle chez le nouveau né. Ces phénomènes ne dépendent pas de la dose et un seul jour de traitement peut suffire pour entraîner ces effets indésirables. (76) (77)

Chez la mère, les AINS peuvent prolonger le travail et majorer les risques hémorragiques du post-partum. (77)

Malgré toutes ces mesures d'information et de prévention, beaucoup de femmes enceintes ignorent ces contre-indications. Or, les spécialités contenant des AINS sont de plus en plus nombreuses et certaines d'entre elles sont en libre accès. Elles peuvent ainsi être perçues comme non dangereuses pour les femmes enceintes, d'où l'importance du rôle du pharmacien. (78)

En pratique le message à diffuser aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes, est d'**éviter les AINS durant toute la période de la grossesse** et de privilégier le paracétamol sans danger pour les enfants à naître dès lors que la posologie est respectée. (73)

4.2.2 Antalgiques opiacés faibles (palier 2)

Les antalgiques opioïdes faibles sont des antalgiques centraux. La codéine étant parmi eux l'antalgique de référence.

4.2.2.1 Codéine

Elle est retrouvée en association avec le paracétamol [*Dafalgan codéiné*®, *Klipal codéiné*®, *Codoliprane*®, *Claradol codeine*® *Lindilane*®] et sera donc utilisée en deuxième intention si le paracétamol seul ne suffit plus à calmer les douleurs. (63)

La codéine est l'opiacé de première intention au cours de la grossesse. En effet, plusieurs études de surveillance comptabilisant plus de 11000 expositions au 1^{er} trimestre n'ont pas mis en évidence d'anomalies particulières. (31)

Aucune toxicité fœtale n'a également été décrite lors de son utilisation au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse dans une cohorte de 2500 femmes.

Comme avec tous les opiacés, un syndrome de sevrage néonatal caractérisé par des tremblements, de l'agitation, des diarrhées, peut être présent chez des nouveaux nés exposés à des traitements prolongés ou à des doses élevées de codéine en fin de grossesse. (3)

En cas d'administration pendant le travail, la codéine peut entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né pouvant être atténuée par l'administration de naloxone. (79)
Une étude récente a impliqué les dérivés opioïdes comme la codéine, dans la survenue de neuroblastome. Mais cette étude demande à être confirmée en raison du biais de sélection. (80)

4.2.2.2 Tramadol

Le tramadol [*Topalgic*®, *Takadol*®, *Ixprim*®, *Zaldiar*®, *Contramal*®] n'a pratiquement pas été étudié durant la grossesse.

Les études animales publiées n'ont pas mis en évidence de risque tératogène hormis à des doses très élevées où des effets sur le poids de naissance et la mortalité néonatale ont été observées. (31)

Cependant, devant le peu de données disponibles, il doit être écarté de la panoplie antalgique et **ne constitue pas l'opiacé de 1^{er} recours chez la femme enceinte.** (64)

4.2.3 Antalgiques opioïdes mixtes (palier 3) : buprenorphine, nalbuphine

On les appelle opioïdes mixtes car ils ont une action agoniste et antagoniste au niveau des récepteurs opioïdes. Ils présentent une efficacité limitée car ils ont un effet plafond même si on augmente les doses. Au vu du manque de recul dans l'indication des douleurs musculosquelettiques de la femme enceinte, on privilégie la morphine en cas de nécessité de prescription d'un antalgique de palier 3. (64)

4.2.4 Antalgiques opioïdes forts (palier 3)

Ces substances peuvent provoquer une pharmacodépendance et sont inscrites sur la liste des stupéfiants. Elles sont nécessaires dans le traitement des douleurs intenses.

4.2.4.1 Morphine

Sur la base de son utilisation ancienne, la morphine [*Aciskenan*®, *Moscontin*®, *Skenan*®] ne paraît pas présenter de pouvoir malformatif connu. Dans une étude de cohorte réalisée sur 70 femmes au cours du 1^{er} trimestre et 448 à tout moment de la grossesse, la fréquence des malformations congénitales s'est avérée identique à celle de la population générale. Cependant, les bébés ayant été exposés in utero à des morphiniques pendant de longues périodes peuvent présenter à la naissance un syndrome de sevrage ou une dépression respiratoire. (63)(64)(81)

En pratique, **la morphine est un opiacé de premier recours quel que soit le terme de la grossesse**. Toutefois, si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, il faudra en informer l'équipe de la maternité pour lui permettre d'adapter l'accueil du nouveau-né.

4.2.4.2 Fentanyl

La sécurité d'emploi du fentanyl pendant la grossesse n'a pas été établie. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction pour des doses supratherapeutiques, mais le risque potentiel en clinique n'est pas connu. (31)

Un rapport de cas décrit une naissance dont la mère avait utilisé des dispositifs transdermiques de fentanyl [*Durogesic*®] à 125 microgrammes par heure et ce tout au long de la grossesse. Le nouveau-né a montré des signes de sevrage au cours des 96 premières heures après l'accouchement se normalisant par la suite. (82)

En pratique, **le fentanyl ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue**.

4.2.5 Les traitements antalgiques adjuvants

4.2.5.1 Glucocorticoïdes

Leur utilisation est possible et permet un relai des AINS. La prednisone [*Cortancyl*®] est le médicament de référence en raison de sa demi-vie courte et de son faible passage placentaire. En effet, pour être active, elle doit être convertie en prednisolone dans le foie. Or,

pendant la grossesse, les enzymes placentaires inactivent la prednisolone par interconversion en prednisone ou métabolisent la prednisolone en métabolites inactifs : ce qui semble protéger le fœtus contre des niveaux élevés de prednisolone. (83)

Les données d'exposition aux corticostéroïdes au cours de la grossesse sont nombreuses et rassurantes : une méta-analyse d'études de cohorte compilant plus de 500 expositions au cours du 1^{er} trimestre ne met pas en évidence d'augmentation du taux de malformation.

Une étude de surveillance ainsi qu'une étude de cohorte prospective collectent aussi plus de 900 cas au cours du 1^{er} trimestre sans mettre en évidence d'augmentation du taux de malformation. (3)(84)

Une méta-analyse et une étude cas-témoins mentionnent toutefois un lien entre la prise de corticostéroïdes et la survenue de fente labiales et palatines mais si ce risque existe, il n'est présent qu'en cas de prise de la huitième semaine de grossesse à la fin du 1^{er} trimestre (période de formation du palais). (31)

En conclusion, pour l'enfant à naître, **la sécurité d'emploi de la prednisone est satisfaisante avec toutefois des risques de retard de croissance modérés en cas de prise au long cours.** (84)

4.2.5.2 Myorelaxants et benzodiazépines

Les benzodiazépines sont également une option thérapeutique. Toutefois, en raison du peu de données publiées disponibles et en raison d'une possible dépendance, la durée du traitement et la posologie devront être les plus courtes et faibles possibles.

L'utilisation de BZD en fin de grossesse expose également le nouveau-né à un risque de somnolence, d'hypotonie, de détresse respiratoire et à un syndrome de sevrage (avec risque de convulsions).

Le **tétrazepam** [*Myolastan*®] **peut alors être administré à partir du deuxième trimestre de grossesse, de préférence sur une courte période.**

Quant au **thiocolchicoside** [*Coltramyl*®, *Miorel*®, *Myoplege*®], dérivé de la colchicine, les données concernant les femmes enceintes exposées sont peu nombreuses mais, aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour.

Toutefois, on préférera le tétrazepam en prise ponctuelle quel que soit le terme de la grossesse. (51)

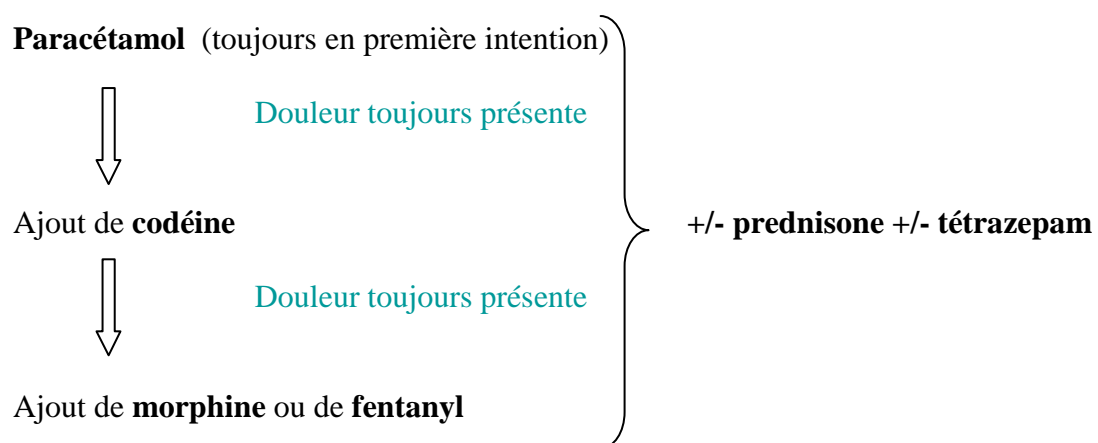
5. En conclusion

Le choix de l'antalgique se fera en fonction de l'intensité et de la localisation des douleurs. On commencera d'abord par du paracétamol (antalgique de palier I) puis en fonction de symptômes on pourra évoluer par palier. Le choix se fera également en fonction de la période de grossesse (SA= Semaine d'aménorrhée)

	0 à 24 SA	≥ 24 SA
Palier I		
Paracétamol	Possible	Possible
AINS	A éviter	Contre-indiqué
Palier II		
Codéine	Possible	Possible mais à éviter 10 jours avant l'accouchement
Tramadol	A éviter	A éviter
Palier III		
Buprenorphine	Possible mais on préférera la morphine	
Nalbuphine	Possible mais on préférera la morphine	
Morphine	Possible	Possible
Fentanyl	Possible	Possible mais courte durée

Traitements adjuvants		
Prednisone	Possible. Précaution entre la 8 ^{ème} et la 10 ^{ème} SA.	Possible
Tétrazepam	Eviter	Possible
Thiocolchicoside	Possible mais préférer le tétrazepam	

Ainsi le traitement pourra être instauré de cette façon :



HEMORROIDES ET GROSSESSE

1. Généralités

Les affections hémorroïdaires souvent appelées hémorroïdes, résultent de la dilatation de structures vasculaires à l'origine de divers symptômes au niveau de l'anus.

La physiopathologie de ce problème est multifactorielle et fait intervenir de manière complémentaire des troubles mécaniques, sphinctériens et vasculaires.

Les manifestations cliniques sont dominées par les rectorragies, les douleurs secondaires à une thrombose et le prolapsus avec extériorisation des hémorroïdes internes. (85)

2. Impact de la grossesse sur le déclenchement des crises hémorroïdaires

Les affections hémorroïdaires touchent 85 % des femmes au cours du deuxième et troisième trimestre de grossesse. (86)

La première cause du développement des crises hémorroïdaires est la constipation dont la fréquence augmente au cours de la grossesse. A cela s'ajoute le poids de l'utérus gravide qui comprime les veines entraînant une congestion et une stase veineuse. De plus, l'augmentation du volume sanguin de 25 à 40% au cours de la grossesse engendre une dilatation et un engorgement des vaisseaux hémorroïdaux. (87) (88) Les facteurs hormonaux sont également impliqués. Les concentrations élevées en œstradiol et progestérone semblent être responsables du ralentissement du transit intestinal ainsi que du relâchement du système ligamentaire hémorroïdaire. (49) Enfin, une supplémentation en fer, le manque d'activité physique peuvent accentuer la constipation et par conséquent la fréquence des crises hémorroïdaires. (87)

3. Conséquences des hémorroïdes sur la grossesse

La présence d'hémorroïdes entraîne des symptômes non spécifiques tels que des brûlures, des démangeaisons, des douleurs au niveau de l'anus, des dyschésies et des saignements.

La douleur est parfois sévère notamment à la marche, en position assise, pendant le sommeil, au moment d'aller à la selle. La plupart de ces symptômes se résolvent après l'accouchement. (89)

Cependant, il est important de noter, que les hémorroïdes ne sont pas la seule cause de saignements rectaux, et le médecin doit bien confirmer le diagnostic avant d'entreprendre tout traitement. (49)

4. Traitements

Le choix du traitement dépend de la fréquence, de la durée et de la sévérité des symptômes hémorroïdaires.

4.1 Mesures hygiéno-diététiques et prévention de la constipation

Cela commence, avant tout, par la mise en place de mesures hygiéno-diététiques. L'alcool, le café, les repas riches en lipides, qui pourraient entraîner une vasodilatation veineuse, doivent être, dans la mesure du possible, évités. Un exercice physique régulier est également recommandé. (85)

La constipation jouant un rôle important dans la genèse de la maladie hémorroïdaire, il est recommandé d'accroître l'apport de fibres alimentaires et la consommation en eau afin d'éviter les efforts d'exonération. Selon une méta analyse réalisée chez 378 patientes, une supplémentation en fibres diminue la fréquence des saignements hémorroïdaires d'environ de moitié par rapport au groupe témoin. (90)

En cas de constipation, un traitement doit être envisagé (voir chapitre constipation p 28).

4.2 Traitement local

Ceci peut commencer par des bains de siège à l'eau tiède pendant une dizaine de minutes. Ils vont permettre de diminuer le tonus du sphincter interne et améliorer la congestion veineuse et ainsi soulager les douleurs rectales. (87) Ce conseil est parfois difficile à mettre en avant et à faire accepter aux femmes enceintes qui viennent consulter à l'officine.

A cela, on peut ajouter des spécialités à usage topique sous forme de crèmes ou pommades et des suppositoires. Elles associent à des degrés variables des phlébotoniques (ruscogénines, héparine, rutoside), des anti-inflammatoires (dont le plus utilisé est l'hydrocortisone), des antiseptiques (zinc, cétrimide), des antispasmodiques (trimebutine), des anesthésiques de contact (lidocaïne, cinchocaïne). (85)

Elles permettent de soulager pendant quelques instants l'inconfort, la douleur et les saignements. (91)

On pourra ainsi conseiller des spécialités contenant un anesthésique local sans corticoïde comme la pommade *Titanoréine® lidocaïne* (lidocaïne, carraghénates, titane, zinc) ou *Rectoquotane®* (quinisocaïne, cétrimide). (51)

L'adjonction d'un corticoïde topique dans une crème permet de soulager, en plus des douleurs, le prurit anal. (87) C'est le cas de *Deliproct®* (cinchocaïne, prednisolone), *Ultraproct®* (cinchocaïne, fluocortolone), *Cirkan®* à la prednacinolone (lidocaïne, désionide, rétinol, rutosides, vitamine E, héparine), *Sedorrhoid®* (benzocaïne, enoxolone, esculoside).

Toutefois, l'utilisation de crème et de pommades ne peut se faire sur de longues périodes car elles peuvent entraîner une sensibilisation de la muqueuse anale avec des problèmes dermatologiques plus ou moins permanents.

L'utilisation de ces pommades et ou crèmes est possible du fait de leur faible passage systémique.

4.3 Traitement par voie orale

On peut tout d'abord commencer par un **traitement antalgique**. Son choix repose sur les principes habituels de la prise en charge de la douleur chez la femme enceinte, avec en première intention l'utilisation du paracétamol. On l'administrera à la posologie efficace la plus faible possible et sur une courte durée. (92)

Il est possible d'ajouter un **traitement veinotonique**. Les spécialités présentes sur le marché sont traditionnellement extraites de plantes médicinales et contiennent des flavonoïdes micronisés (diosmine, troxerutine, hesperidine). (85)

Les flavonoïdes sont dits vasculotropes puisqu'ils diminuent la perméabilité des capillaires de la microcirculation et renforcent leur résistance. Ils présentent également des propriétés

anti inflammatoires. Leur utilisation est sécuritaire au cours du troisième trimestre de grossesse. (87) (93)

Il existe de nombreuses spécialités veinotoniques cependant chez la femme enceinte on évitera celle contenant des associations. On préférera utiliser les molécules suivantes

- **La diosmine** [*Daflon*®, *Diovenor*®, *Sédorrhoidé*® veinotonique, *Titanoral*®, *Vénirène*®].

Buckshee et al ont montré qu'un traitement comprenant 90% de diosmine micronisée et 10% d'héspéridine est efficace puisque parmi les 50 patientes de l'étude, 66% ont ressenti un soulagement des symptômes aigus (saignement, douleur, gêne rectale...) dès le quatrième jour de traitement. De plus, le traitement n'a pas affecté la grossesse ni le développement du fœtus. Les études animales ont également montré un passage placentaire négligeable. (94)

Certains auteurs considèrent donc que la diosmine est sécuritaire au cours de la grossesse au vu de son recul Clinique et de ses données de pharmacocinétique. (51)

- **L'héspéridine** [*Bicirkan*®, *Cyclo3*®]. L'exposition à cette molécule n'affecte pas la grossesse ni le développement du fœtus. (95)

- **La troxerutine** [*Rhéoflux*®, *Veinamitol*®] et les **rutosides** [*Esberiven*®, *Veliten*®].

Plusieurs essais contrôlés ont montré un effet bénéfique des rutosides dans le traitement des hémorroïdes de la grossesse, pour des doses allant de 600 à 1000 mg par jour pendant deux à quatre semaines. Les rutosides semblent soulager les symptômes de l'insuffisance veineuse en fin de grossesse. Toutefois, on ne sait pas si le médicament est sans danger pendant la grossesse.(95) Bien que l'administration de rutosides s'annonce prometteuse pour le soulagement des hémorroïdes, son utilisation ne peut pas être recommandée tant que des nouvelles preuves sur leur innocuité au cours de la grossesse ne sont pas apportées. (89)

4.4 Traitement chirurgical

La sclérothérapie, la cryothérapie, ou la chirurgie, sont réservées pour les patientes dont les symptômes persistent malgré un mois de traitement. (96)

5. Conclusion

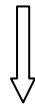
Le traitement de la crise hémorroïdaire peut donc être établi de cette façon :

HEMORROIDES

Règles hygiéno-diététique :

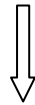
Eviter repas riches en graisse, épicés, le café, l'alcool

Prévention de la constipation avec : hydratation, apport de fibres...



Ajout

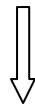
Prévention ou Traitement de la constipation : Laxatif de lest ou osmotique



Ajout

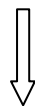
Traitement local :

- Crèmes sans cortisone : *Sedorrhoidé*®, *Titanoréine*® lidocaïne...
- Crèmes avec cortisone : *Deliproct*®, *Ultraproct*®
- Suppositoires en dernier recours



Ajout

Traitement antalgique par voie orale : Paracétamol



Ajout

Veinotonique par voie orale : En 1^{ère} intention : *Diosmine* (*Daflon*®...)

INFECTIONS URINAIRES ET GROSSESSE

1. Généralités

Les infections du tractus urinaire touchent environ 20% des femmes enceintes et représentent la cause la plus fréquente d'admission dans les services d'obstétrique. (97)

Elles se présentent sous 3 formes différentes : la bactériurie asymptomatique, la cystite et la pyélonéphrite aiguë.

La **bactériurie asymptomatique** est la découverte lors d'un examen systématique des urines de la présence d'une seule bactérie à une concentration significative ($\geq 10^5$ germes/ml). Elle n'est pas associée à des signes cliniques. Elle est observée dans 2 à 10% des grossesses et apparaît le plus souvent chez les primipares. Cette fréquence augmente avec l'âge gestationnel. Le risque essentiel de la bactériurie asymptomatique est la survenue d'une pyélonéphrite dans 20 à 40% des cas.

Le dépistage doit donc être systématique, dès que la grossesse est confirmée. (98)

La **cystite aiguë gravidique** provoque les signes habituels : pollakiurie, brûlures mictionnelles, urines troubles et douleurs abdominales basses.

La **pyélonéphrite aiguë gravidique** a souvent un début brutal avec une fièvre élevée et des frissons. Les signes fonctionnels associent des douleurs lombaires spontanées irradiant vers la vessie, une pollakiurie et des brûlures mictionnelles, parfois des contractions utérines. La palpation des fosses lombaires provoque une vive douleur. (99)

Les bactéries responsables sont dans 90% *Escherichia coli* (*E. coli*) mais on peut aussi retrouver *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* et aussi parfois les streptocoques du groupe B. (100)

2. Effets de la grossesse sur les infections urinaires

Plusieurs facteurs prédisposent la femme enceinte à une bactériurie asymptomatique comme l'âge maternel avancé, la multiparité, le comportement sexuel, les antécédents d'infection urinaire durant l'enfance, des anomalies du tractus génito-urinaire. (100)

De plus, dès la 6^{ème} semaine de grossesse, 90% des femmes enceintes présentent une dilatation urétérale qui persiste jusqu'à l'accouchement. Le volume de la vessie augmente et le tonus de l'uretère diminue, menant à une stase urinaire et à un reflux urétéro-vésical.

La glycosurie, l'aminocidurie et la présence d'œstrogènes favorisent également la croissance bactérienne dans l'urine. (100)

3. Impact des infections urinaires sur la grossesse

Les infections urinaires non traitées peuvent conduire à une naissance prématurée, à un faible poids de naissance et même une mort fœtale in utero.

La pyélonéphrite est associée à la possibilité de prééclampsie, d'anémie, de thrombocytopénie et à une insuffisance rénale transitoire.

La pyélonéphrite peut aussi s'aggraver et entraîner une septicémie, une dissémination intravasculaire disséminée et même une détresse respiratoire chez la mère. (99) (100)

4. Conseils hygiéno-diététiques

Le respect de règles simples semble diminuer le risque de récurrence. (99)

Il faut donc :

- Boire abondamment (1,5l d'eau)
- Uriner régulièrement et aussi après chaque rapport sexuel.
- S'essuyer d'avant en arrière.
- Avoir une bonne hygiène périnéale avec des savons neutres.
- Traiter toute constipation associée.

5. Traitements

5.1 Bactériurie asymptomatique

Le moment idéal pour dépister une bactériurie se situe entre la 9^{ème} et la 17^{ème} semaine de grossesse. En général **il est recommandé de faire un dépistage de routine de toutes les femmes enceintes avant la 16^{ème} semaine de grossesse** et il est recommandé de le répéter durant le 3^{ème} trimestre. (100)

Un traitement efficace de la bactériurie asymptomatique durant la grossesse réduit le risque de cystite ou de pyélonéphrite de 80 à 90% avec en plus une réduction du taux d'accouchements prématurés.

Quand l'infection est asymptomatique il faut attendre les résultats de la culture bactérienne avant de débiter l'antibiothérapie ce qui n'est pas le cas pour la cystite aigüe et de la pyélonéphrite. (101)

Les traitements possibles après connaissance de la bactérie responsable sont donc :

- **amoxicilline** [*Clamoxyl*®]. En général, les pénicillines n'ont pas montré d'effet tératogène dans des conditions d'utilisation clinique et leurs larges utilisations au cours de la grossesse n'a pas produit à ce jour d'effets néfastes. (31)

Les pénicillines et les béta-lactamines restent le traitement de 1^{er} recours et peuvent être utilisées tout au long de la grossesse.

- **amoxicilline-acide clavulanique** [*Augmentin*®] D'après certains auteurs, cette association est à éviter en cas de rupture prématurée des membranes ou de prématurité, devant le risque d'entérocolite ulcéronécrosante en période néonatale mais ce risque n'a pas été souligné dans 3 autres études donc son utilisation reste possible au cours de la grossesse. (101)

Cependant de nombreuses résistances ont été mises en évidence : 15 à 30% des *E. coli* résistent à l'association amoxicilline/acide clavulanique mais restent sensibles à la ceftriaxone. (102)

- la **céfixime** [Oroken®] est une céphalosporine de 3^{ème} génération. Une étude cas-témoins n'a pas trouvé d'association entre l'utilisation des céphalosporines pendant la grossesse et les anomalies congénitales. (103)

Dans une autre étude, 52 femmes enceintes ont reçu de la céfixime, pour la plupart après le premier trimestre et aucun effet indésirable important n'a pu être noté. (104)

Son utilisation est donc possible à tout moment de la grossesse tout comme la plupart des céphalosporines.

- la **nitrofurantoïne** [Furadantine®] Elle peut être utilisée à chaque trimestre car il n'y a pas d'augmentation du risque de malformation par rapport au risque de base dans la population générale chez plus de 6000 femmes exposées au cours du premier trimestre. (100)

Toutefois, il est **préférable de ne pas administrer de nitrofurantoïne en fin de grossesse** ou en cas de risque d'accouchement prématuré puisque des cas d'anémie hémolytique ont été décrits chez des nouveau-nés de mères traitées par la nitrofurantoïne peu de temps avant l'accouchement. (31)

- la **pivmecillinam** [Selexid®] est un bioprécurseur du mécillinam, appartenant à la famille des bêta-lactamines.

Une étude réalisée en 2001, par Larsen et al., n'a trouvé aucune augmentation des malformations congénitales chez les 119 nourrissons des mères exposées au cours du premier trimestre ni parmi 414 été exposées à tout moment de la grossesse. (105)

Une autre étude réalisée sur 2031 femmes enceintes ayant utilisé de la pivmecillinam de la grossesse, n'a pas non plus montré d'augmentation des effets indésirables néonataux. (106)

La pivmecillinam a donc montré son efficacité **et peut être utilisée pendant toute la grossesse.**

- le **sulfaméthoxazole-triméthoprim** [Bactrim forte®, Bactrim®]

Une étude rétrospective réalisée sur 1455 couples mère-enfant exposée aux sulfamides au cours du premier trimestre n'a pas trouvé de malformations congénitales particulières. (107)

Cependant, chez le fœtus et le nouveau-né, les sulfamides, tels que le sulfaméthoxazole, peuvent déplacer la bilirubine des sites de liaison plasmatique et entraîner une hyperbilirubinémie et un ictère grave lorsqu'ils sont administrés en fin de grossesse. Une telle complication est actuellement théorique, mais c'est une raison prépondérante pour éviter l'utilisation de sulfamides à la fin du 3^{ème} trimestre de la grossesse. (35)

Une étude évoque l'augmentation spécifique de la fréquence de certaines malformations (anomalies de fermeture du tube neural et cardiopathies) en cas d'exposition à l'association sulfaméthoxazole-triméthopriane au cours du 1er trimestre. Le mécanisme en cause pourrait être l'action anti-folates du triméthopriane sans qu'aucune précision ne soit apportée sur les modalités d'une éventuelle prévention par supplémentation en acide folique. (107)

Un taux plus élevé de malformations cardiovasculaires a également été trouvé après un traitement par ces deux médicaments combinés dans le deuxième et le troisième mois de grossesse. (108)

En résumé l'association sulfaméthoxazole/triméthopriane peut être administrée pendant le 2ème trimestre mais aussi au cours du 3^{ème} trimestre si l'accouchement n'est pas imminent.

La durée de traitement de la bactériurie asymptomatique est controversée. En l'absence d'études satisfaisantes sur les traitements de 3 jours, la durée de traitement recommandée est de 5 jours, sauf pour la nitrofurantoïne où la durée de traitement est de 7 jours. Les traitements continus et les traitements en prise unique ne sont pas recommandés. (109)

5.2 La cystite

Pour la cystite le traitement est tout d'abord empirique puis adapté à l'antibiogramme. (110) **Les deux antibiotiques recommandés dans cette indication sont la céfixime et la nitrofurantoïne.** L'amoxicilline seule ou associée à l'acide clavulanique et la combinaison sulfaméthoxazole/triméthopriane ne sont plus recommandés en traitement probabiliste en raison du taux de résistance d'*E. Coli*. (111)

Pour le traitement relais, il est semblable à celui de la bactériurie asymptomatique et adapté à l'antibiogramme. (109)

Cependant, une étude réalisée entre septembre 2007 et mai 2008 sur des femmes enceintes souffrant d'infections urinaires, a étudié l'efficacité d'un traitement avec une dose unique de **fosfomycine trométamol** (Monuril®), ou 5 jours d'amoxicilline/acide clavulanique ou 5 jours de cefuroxime. Le traitement avec la dose unique de fosfomycine trométamol s'est avéré aussi efficace pour traiter les infections urinaires que les autres traitements standards mais ne fait pas partie pour l'instant des protocoles de traitement pour la femme enceinte. (112)

5.3 La pyélonéphrite

La thérapeutique de la pyélonéphrite est une **urgence médicale** et se fait en milieu hospitalier avec une antibiothérapie probabiliste par voie parentérale jusqu'à obtenir 48 heures d'apyrexie. Ce traitement est ensuite relayé par un traitement per os suivant les résultats de l'antibiogramme. (110)

L'antibiothérapie parentérale empirique se fait par une céphalosporine de 3^{ème} génération injectable, le plus souvent la **ceftriaxone** [*Rocephine*®].

Si la forme est plus sévère (sepsis grave, choc septique...) on ajoute en plus de la gentamicine injectable [*Gentalline*®]. Les **aminosides sont en principe contre-indiqués pendant la grossesse en raison du risque d'ototoxicité et de néphrotoxicité chez le fœtus**. Seule la gentamicine est encore parfois utilisée en cas d'échec des autres traitements et sur la base des résultats de l'antibiogramme. (113)

Une étude hongroise n'a pas observé d'augmentation du risque tératogène lors de l'utilisation de la gentamicine au cours de la grossesse. Deux autres études cliniques cumulant plus de 80 cas d'exposition à cet antibiotique, n'ont pas trouvé d'effets négatifs sur l'audition.

En raison du potentiel théorique de néphrotoxicité fœtale et d'ototoxicité, basé sur les effets de la streptomycine pendant la grossesse, la gentamicine est parfois évitée chez les femmes enceintes. Cependant il n'existe aucune preuve de cette toxicité.

Ainsi, en cas d'infection maternelle sévère, la gentamicine peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse, dans le respect des modalités usuelles d'administration (fonction rénale maternelle...). Il est tout de même conseillé de prévoir un bilan auditif et rénal chez le nouveau né notamment en cas de traitement prolongé ou répété. (31) (51)

Puis, l'antibiothérapie de relais est guidée par l'antibiogramme avec le même type de traitement que pour la bactériurie asymptomatique et la cystite. Une durée totale de traitement de 2 à 3 semaines est recommandée. (114)

On associe en plus de ce traitement antibiotique, du paracétamol afin de réduire la fièvre, et l'apport abondant de boisson (2 litres par jour).

5.4 Prophylaxie

Chez les patientes enceintes qui ont eu un épisode de pyélonéphrite ou des bactériuries asymptomatiques récurrentes au cours de la grossesse il est recommandé d'instaurer une prophylaxie pendant tout le reste de la grossesse et jusqu'à quatre à six semaines postpartum avec de la **nitrofurantoïne** à raison de 100 mg par voie orale au coucher. (110)

Le jus de canneberge consommé régulièrement semble diminuer le risque de récurrence des infections urinaires chez les femmes, comme l'ont montré plusieurs études ou méta-analyses. (115) (116) Toutefois, l'efficacité chez la femme enceinte n'a pas été étudiée mais sa consommation semble sans risque pour la grossesse. (117)

Une enquête auprès de 400 femmes enceintes n'a pas permis de découvrir d'effets néfastes lors de consommation régulière de canneberge pendant la grossesse. (118)

6. Conclusion

Il est utile de rechercher systématiquement une bactériurie asymptomatique par un examen cytobactériologique urinaire au moins une fois en début de grossesse et la traiter en cas de résultat positif.

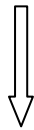
Les infections urinaires nécessitent d'être prévenues, dépistées et traitées afin d'éviter toutes complications.

Bactériurie asymptomatique

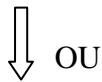


Règles hygiéno-diététiques : boire abondamment, uriner régulièrement...

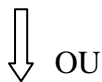
Attente de l'antibiogramme avant de commencer le traitement et selon la bactérie :



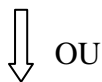
Céfixime [*Oroken*®]: Tous les trimestres de grossesse. 5 jours de traitement.



Nitrofurantoïne [*Furadantine*®] : Sauf en fin de grossesse. 7 jours de traitement.



Amoxicilline +/- Acide clavulanique [*Clamoxyl*® ou *Augmentin*®]: Tous les trimestres de la grossesse. 5 jours de traitement.

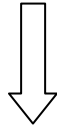


Sulfaméthoxazole -Triméthoprime [Bactrim®, Bactrim® forte] : Au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre sauf si accouchement imminent. 5 jours de traitement.



Pivmecillinam [Selexid®] : Tous les trimestres de grossesse. 5 jours de traitement.

Cystite aigüe

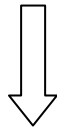


Règles hygiéno-diététiques et traitement de la douleur : paracétamol

+

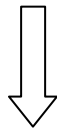
Antibiothérapie empirique sans attendre les résultats de l'antibiogramme :

Céfixime [*Oroken*®] : Tous les trimestres de grossesse



OU

Nitrofurantoïne [*Furadantine*®] : Sauf en fin de grossesse



Après les résultats de l'antibiogramme

Traitement identique à la bactériurie asymptomatique mais pendant 2 semaines.

Pyélonéphrite aigüe

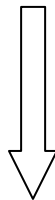
URGENCE : HOSPITALISATION

Hydratation (2litres par jour) et traitement de la fièvre : paracétamol

+

Antibiothérapie parentérale sans attendre les résultats de l'antibiogramme :

Ceftriaxone [*Rocephine*®] +/- **Gentamicine** [*Gentalline*®]



Après 48H d'apyrexie et suivant
les résultats de l'antibiogramme

Traitement identique à la bactériurie asymptomatique mais pendant 2 semaines.

MAUX DE GORGE, TOUX ET GROSSESSE

1. Généralités

La toux est un mécanisme physiologique qui concourt à la protection des voies aériennes inférieures vis-à-vis des agents infectieux, de la poussière...(119)

Il s'agit soit d'un mouvement volontaire, soit d'un réflexe en réaction le plus souvent à une irritation du larynx, de la trachée ou des bronches. On peut retrouver une toux grasse ou alors une toux sèche lorsque les sécrétions sont absentes.

Bien souvent la toux est précédée ou associée à des maux de gorge venant d'une irritation ou d'une inflammation des parois du pharynx ou des amygdales. En cas de toux sévère ou prolongée, il est important de s'assurer de l'absence d'infection par la coqueluche. (120)

2. Impact de la grossesse sur les symptômes

La toux est le plus souvent liée à une infection virale banale des voies respiratoires hautes ou à une irritation identifiée.

Du fait de nombreux changements immunologiques, les femmes enceintes sont plus sensibles à ces infections. (120)

3. Impact de la toux sur la grossesse

Les infections des voies respiratoires supérieures n'entraînent pas d'atteinte du fœtus, car elles restent en général locales. Cependant, la toux secoue le bébé, est fatigante pour la maman et peut provoquer une incontinence urinaire. (121)

4. Traitements des maux de gorge

Les pastilles et les vaporisateurs topiques pour la gorge contiennent divers principes actifs généralement en faible quantité. Leur efficacité pour réduire l'irritation de la gorge tient surtout à la stimulation de la production de salive, hydratant et lubrifiant ainsi la muqueuse buccale. (120)

Le **cétylpyridium** [*Lysopaine*®] bénéficie de quelques données d'exposition rassurante au cours de la grossesse mais son efficacité n'a pas réellement été démontrée et on préférera conseiller des gargarismes à l'eau salée associée à des pastilles (type bonbon au miel). Toutefois, aux doses recommandées, les pastilles ne contiennent des principes actifs qu'en faible quantité donc il est peu probable que ces agents entraînent des risques pour l'embryon ou le fœtus. (122)

La **benzocaïne** bénéficie également de quelques données au cours de la grossesse et n'a pas montré de risques particuliers chez plus de 300 grossesses. (31) Toutefois, l'emploi prolongé de pastilles anesthésiques peut masquer la douleur et retarder le diagnostic d'une pharyngite bactérienne, par exemple. (123)

D'autres agents comme le **menthol** (pastilles Valda® ou Pulmoll®) sont moins connus durant la grossesse et sont à éviter surtout en association avec d'autres dérivés terpéniques (eucalyptus, camphre...)

Il convient également **d'être prudent concernant certains médicaments proposés pour soulager le mal de gorge car ils peuvent contenir un anti inflammatoire non stéroïdien** tel que le flurbiprofène (*Strefen*®), contre indiqué chez la femme enceinte à partir de la 24^{ème} semaine d'aménorrhée.

En conclusion, il est **préférable de privilégier en cas de maux de gorge du paracétamol et des gargarismes à l'eau salée** et si la douleur reste importante et associée à d'autres symptômes, une consultation médicale est souhaitable. (122)

5. Traitements de la toux sèche

La toux est en fait un mécanisme de protection pour évacuer les sécrétions des voies respiratoires et ainsi diminuer le risque d'infection des bronches et des poumons, d'où l'importance durant la grossesse de ne pas donner des antitussifs en continu. Il est préférable de les conseiller par exemple seulement pour la nuit, pour permettre un meilleur sommeil, et durant le plus court laps de temps possible. (124)

Avant tout il faut **privilégier les spécialités ne contenant qu'une seule molécule**. Par mesure de précaution **il faut également éviter celle contenant des plantes** car elles sont peu évaluées chez la femme enceinte et dépourvues, le plus souvent, d'études de tératogénicité chez l'animal. (125)

5.1 Antitussifs opiacés

5.1.1 Dextrométhorphan

Le dextrométhorphan [*Atuxane*®, *Drill*® sirop toux sèche, *Ergix*®, *Humex*® toux sèche, *Nortussine*®, *Pulmodexane*®, *Tussidane*®] est un antitussif couramment trouvé dans les médicaments en vente libre.

Son innocuité chez la femme enceinte est bien établie. Trois études de cohorte compilant près de 500 expositions au premier trimestre n'ont pas montré d'augmentation du risque de base des malformations majeures. Deux de ces études ont aussi relevé les expositions aux deuxièmes et troisièmes trimestres sans noter d'association avec des anomalies.

(3) (126) (127)

Une étude cas-témoin espagnole ne montre également aucun lien de causalité entre la prise de dextrometorphane et des malformations cardiaques, ou même du tube neural. (128)

Ainsi, les résultats de ces études et l'utilisation répandue du dextrométhorphan dans la population en font **un médicament de premier recours chez la femme enceinte quelque soit le trimestre de grossesse**, lorsque la situation clinique le justifie.

Toutefois il doit être utilisé avec prudence en fin de grossesse notamment en cas de posologie élevée et/ou de prise prolongée afin d'éviter tout syndrome de sevrage chez le nouveau-né ou tout risque de dépression respiratoire.

5.1.2 Codéine

Une utilisation à dose antitussive de la codéine [*Neocodion*®, *Polery*®, *Tussipax*®...] pendant quelques jours n'entraîne pas de risques connus pour le nourrisson. (122) (voir chapitre douleur et grossesse p 37)

La codéine bénéficie en effet de nombreuses données d'exposition au cours de la grossesse (plus de 7000) et son recul d'utilisation est rassurant au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. Toutefois, son utilisation en fin de grossesse est à éviter car elle expose le nouveau-né à un risque de sevrage ou de dépression respiratoire. (3) (31)

La codéine doit être réservée en deuxième recours comme antitussif, étant donné ses effets indésirables plus fréquents que le dextrométhorphan, pour une efficacité similaire. (122)

5.1.3 Pholcodine

Il n'existe pas de donnée publiée chez les femmes enceintes exposées à la pholcodine [*Dimetane*®, *Respilène*®, *Biocalyptol*®, *Codotussyl*®] mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour.

Malgré tout, on privilégiera le dextrométhorphan ou la codéine qui sont mieux connus au cours de la grossesse.

5.2 Antitussifs antihistaminiques

Si l'on souhaite utiliser un antihistaminique, il est préférable d'avoir recours aux spécialités ne contenant qu'une seule molécule. En particulier, on évitera les associations non justifiées comme celles d'un antitussif et d'un expectorant, ainsi que les spécialités contenant des plantes. (125)

5.2.1 Prométhazine

Concernant la prométhazine, l'ensemble des données n'a pas révélé d'effets tératogènes particuliers au cours de 750 expositions dont 150 au cours du 1^{er} trimestre. (3)

Une étude cas-témoins hongroise a confirmé cette absence de risque en ne montrant aucune relation entre la prise de prométhazine et des malformations. (129)

Une étude a même comparé un groupe de femmes enceintes ayant pris de fortes doses de prométhazine (pour une tentative de suicide) et un groupe de femme non exposée à ce médicament. Aucune différence significative n'a été retrouvée chez les enfants de ces deux groupes, que ce soit au niveau des anomalies congénitales, du poids de naissance ou du quotient intellectuel. (130)

Parmi les spécialités antitussives comportant de la prométhazine on retrouve le *Fluisedal® prométhazine*, le *Rhinathiol®* mais toutes deux contiennent en association un expectorant donc leur utilisation est déconseillée au cours de la grossesse.

Dans le *Tussisedal®*, la prométhazine est associée à la noscapine qui ne bénéficie pas d'études chez la femme enceinte.

L'utilisation de la prométhazine en fin de grossesse est également associée à un risque de dépression respiratoire chez le nouveau-né donc la plus grande prudence est préconisée en cas de prise proche du terme, à posologie élevée et sur une longue période. (31)

5.2.2 Chlorphénamine

La chlorphénamine [*Broncalène® et Hexapneumine®*] est un antihistaminique couramment utilisé dans les spécialités contre la toux. Cet antihistaminique de première génération est associé à de la somnolence, mais ne semble pas augmenter le risque de malformations. La chlorphénamine a en effet été utilisée chez plus de 1200 grossesses au cours des 4 premiers mois sans mettre en évidence d'augmentation du taux de malformation. (31)

Dans les deux spécialités citées ici, la chlorphénamine est associée à de la pholcodine ainsi il sera préférable de ne pas les utiliser et privilégier d'autres spécialités.

5.2.3 Oxoméazine

L'oxoméazine (Toplexil®) est un antihistaminique H1 appartenant à la famille des phénothiazines qui sont sécuritaires durant la grossesse.

Des études prospectives et rétrospectives de cohortes, regroupant plus de 4000 patientes exposées à une phénothiazine pendant leur grossesse, n'ont pu déterminer un risque accru de malformations majeures. (131)

Cependant, ce médicament est **déconseillé au cours du premier trimestre de la grossesse** car il ne bénéficie d'aucune donnée fiable de tératogénicité chez l'animal et de peu de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique. (132)

Compte-tenu de ces données, l'utilisation de ce médicament est déconseillée au cours du premier trimestre de la grossesse. Il ne sera prescrit que si nécessaire par la suite, en se limitant au 3ème trimestre, à un usage ponctuel. (133)

En cas se prise au cours du premier trimestre, il conviendra d'être rassurant au vu du nombre d'expositions dans la classe des phénothiazines.

5.2.4 Alimémazine

Les données publiées chez les femmes exposées à l'alimémazine [*Theralène*®] au 1er trimestre de grossesse sont peu nombreuses, mais aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. Concernant la fin de la grossesse, il n'y a pas de donnée sur des effets néonataux dus à l'alimémazine. Par analogie aux autres phénothiazines, il existe une possibilité d'effets atropiniques chez le nouveau né en cas de traitement prolongé. (51)

Ainsi, compte tenu des données disponibles, il est préférable par mesure de prudence **d'éviter d'utiliser l'alimémazine au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.**

En cas d'utilisation d'antihistaminiques ayant des propriétés anticholinergiques certains effets indésirables atropiniques ont été décrits (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardies, troubles neurologiques...) chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies.

Leur utilisation sur une courte durée est donc envisageable mais elle est à éviter sur de longues périodes notamment pour le traitement de la toux.

6. Traitements de la toux grasse

6.1 Conseils pratiques

Avant tout traitement, il est conseillé de boire beaucoup d'eau afin de fluidifier les sécrétions bronchiques.

Il est également recommandé de ne pas surchauffer et d'humidifier l'air des pièces à vivre en particulier dans la chambre à coucher.

Au besoin il peut être utile de faire des inhalations avec de l'eau chaude. (122) (134)

En cas d'expectorations colorées, de fièvre, de fatigue importante, de difficulté pour respirer ou d'altération de l'état général, il faudra alors consulter un médecin (134)

6.2 Acétylcystéine et carbocisteine

Les molécules mucolytiques les mieux évaluées ou les plus prescrites chez la femme enceinte sont l'acétylcystéine (Exomuc®, Fluimucil®, Mucomyst®...) et la carbocisteine (Broncathiol®, Bronchokod®, Clarix® expectorant, Drill® expectorant, Medibronc®, Rhinathiol®...) (125)

L'innocuité de la carbocisteine au cours de la grossesse n'a pas été prouvée, même s'il existe une large utilisation clinique et des données animales rassurantes. (31)

L'acétylcystéine semble également être ni tératogène ni embryotoxique chez les animaux. Toutefois, aucune donnée n'est disponible concernant l'usage de l'acétylcystéine comme mucolytique chez la femme enceinte. Certains arguments tendent à montrer que l'acétylcystéine serait sécuritaire au cours de la grossesse :

- on peut l'utiliser comme antidote sous forme intraveineuse (en cas de surdosage de paracétamol) et à des doses beaucoup plus élevées que lors d'usage mucolytique, sans observer d'augmentation du risque de malformation. (135)

- Plusieurs études réalisées chez le rat, ont même montré le rôle antioxydant de l'acétylcystéine (à forte dose) pouvant ainsi protéger le fœtus vis-à-vis des séquelles de « l'inflammation maternelle ». (136)

En conclusion, étant donné que l'efficacité de ces mucolytiques n'a pas été clairement démontrée et que les données d'exposition publiées sont peu nombreuses, on préfère ne pas utiliser ces médicaments au cours de la grossesse.

6.3 Ambroxol

L'ambroxol ne s'est pas révélé tératogène au cours des études animales mais très peu de données ont été publiées chez la femme enceinte. (31)

En conclusion, son utilisation au cours de la grossesse ne peut pas être conseillée.

6.4 Guaïfénésine

La guaïfénésine est un expectorant que l'on retrouve dans plusieurs spécialités pharmaceutiques : *Vicks® expectorant*, *Pulmofluide®*...

Selon différentes études regroupant plus de 1500 enfants exposés in utéro, la guaïfénésine n'a pas été associée à une augmentation du risque d'anomalies fœtales. (137)

Toutefois, son efficacité reste à démontrer donc **son utilisation n'est pas à conseillée au cours de la grossesse**. (138)

7. Conclusion

La toux est un phénomène naturel de défense de l'organisme.

Si la douleur est intense, ou associée à de la fièvre ou encore à d'autres signes de gravité (difficulté pour respirer, présence d'expectorations colorées...) une consultation médicale s'impose.

En cas de conseil médicamenteux il faut éviter les gouttes ou les sirops contenant de l'alcool ainsi que les spécialités comportant des associations.

Le conseil peut ainsi se faire de la façon suivante :

Maux de gorge : Paracétamol +/- Gargarisme à l'eau salée

Toux sèche : **Dextrométhorphane** en 1^{ère} intention (*Atuxane®*, *Tussidane®*)



Codéine (*Néocodion comprimé®*, *Polery®*...)

Toux grasse : Boire beaucoup, humidifier l'air.

NAUSEES, VOMISSEMENTS ET GROSSESSE

1. Généralités

Les nausées et vomissements de la grossesse, symptômes physiologiques du premier trimestre de grossesse, sont une affection très fréquente qui touche 70 à 80% des femmes enceintes. (139)

En général, les nausées et vomissements apparaissent entre la 4^{ème} et la 6^{ème} semaine de grossesse avec un pic entre la 8^{ème} et la 12^{ème}. (140)

Pour 50 à 80% des femmes, la fin des symptômes se situent vers 12 à 14 semaines d'aménorrhée mais on en retrouve tout de même 10% au 2^{ème} trimestre et 3% au cours du 3^{ème} trimestre. (141)

Le plus souvent ces symptômes sont peu sévères. La forme la plus grave, appelée hyperémèse gravidique survient dans 0,5 à 3% des grossesses et est caractérisée par des vomissements incoercibles associés à une perte de poids de plus de 5% du poids avant grossesse, une déshydratation, une cétonurie, et une hypokaliémie. Elle génère la plupart du temps une hospitalisation. (142)

2. Impact de la grossesse sur l'apparition des nausées et vomissements

La physiopathologie exacte des vomissements gravidiques reste encore inconnue mais elle est certainement multifactorielle. Plusieurs éléments semblent intervenir, comme un taux excessif de βHCG et d'œstrogènes, un terrain psychologique et somatique prédisposé aux nausées (anxiété, vomissements faciles...), une prédisposition génétique, la multiparité, la présence d'*Helicobacter pylori*. (143)

Lagiou et al. ont montré une relation entre une élévation de la concentration plasmatique en œstradiol et l'intensité des symptômes. Ils ont également étudié le rôle de la prolactine qui apparait fortement diminuée chez les femmes souffrant de vomissements incoercibles.(144)

3. Conséquences des nausées et vomissements sur la grossesse

Chez la mère, les conséquences des nausées et vomissements bénins sont le plus souvent limitées à de l'inconfort. Toutefois ces symptômes peuvent avoir un impact sur la qualité de vie familiale, sur la capacité des femmes à effectuer certaines activités quotidiennes, et sur le niveau de stress. (165) Dans certains cas extrêmes, ces symptômes peuvent conduire à un état dépressif voire même à une interruption volontaire de grossesse. (145) (146)

Ces nausées et vomissements sont presque toujours sans gravité pour le fœtus. Plusieurs études ont même montré une diminution du risque de fausse couche et de naissance prématurée. Il faut cependant faire attention à la déshydratation et aux carences nutritionnelles lors de vomissement incoercibles. Il est important d'identifier les signes associés aux vomissements qui peuvent faire évoquer une autre pathologie organique (hyperthyroïdie, hépatite, cholécystite...). **Il faut donc être vigilant si les vomissements s'accompagnent de fièvre, de fortes douleurs abdominales ou encore d'un goitre dans un contexte d'hyperthyroïdie.** (147)

4. Traitements

La prise en charge des vomissements doit être précoce afin d'éviter la survenue de vomissements incoercibles. Elle doit être adaptée en fonction de l'intensité des symptômes

4.1. Hygiène alimentaire

Un changement des habitudes alimentaires et du mode de vie est recommandé avant de débiter un traitement médicamenteux.

Une stratégie nutritionnelle doit donc être mise en place. Celle-ci comporte des règles simples comme le fractionnement des repas en 5 ou 6 collations par jour, des apports hydriques importants et le plus possible en dehors des repas, éviter les odeurs déclenchant les vomissements, exclure les aliments peu appétissants, épicés et gras et favoriser les aliments riches en potassium (banane, orange, épinards...) et en magnésium (haricots verts, noix...). (148) (149)

Une étude récente a également signalé qu'une alimentation riche en protéines rend les nausées et vomissements moins sévères. (150)

Il a également été démontré que se brosser les dents après un repas, boire du thé à la menthe, ou sucer un bonbon à la menthe, peut améliorer les nausées postprandiales. (151)

En plus d'une alimentation saine, il est également important de privilégier des quantités suffisantes de sommeil, car la fatigue peut aggraver les symptômes. (152)

4.2. Traitements pharmacologiques

4.2.1. Doxylamine

La doxylamine [*Donormyl*®, *Noctyl*®, *Lidene*®] est un antagoniste des récepteurs histaminiques H1 qui s'est avéré efficace pour le traitement des nausées et vomissements. (152)

La sécurité de cette classe médicamenteuse a été démontrée dans plus de 200 000 expositions au cours du premier trimestre de grossesse. (153)

Plus précisément, les données d'efficacité de la doxylamine reposent sur 4 essais cliniques ayant inclus au total 812 patientes et qui ont mis en évidence une diminution statistiquement significative des nausées et vomissements par rapport au groupe témoin sans mettre en évidence d'augmentation du taux de base des malformations. (145)

La doxylamine, en vente sans ordonnance est le **médicament dont l'efficacité sur les nausées et vomissements de la grossesse et la sécurité pour le fœtus sont les mieux établies**. Il bénéficie du plus grand recul d'utilisation dans le monde. C'est donc le premier anti nauséux à choisir même si en France il a seulement l'indication pour les insomnies occasionnelles. (148)

4.2.2. Autres antihistaminiques

Certains autres antagonistes des récepteurs histaminiques H1 comme le dimenhydrinate [*Mercalm*®], la diphenhydramine [*Nautamine*®] sont sécuritaires durant la grossesse et n'ont mis en évidence aucun effet tératogène chez l'Homme. La présente conclusion est confirmée par un large éventail de preuves scientifiques et par des méta-analyses. (3)

Ainsi, en cas de mauvaise réponse à la doxylamine, la diphenhydramine peut également être conseillée.

Un lien entre la diphenhydramine et des malformations congénitales, notamment des fentes palatines, a été évoqué à partir d'un registre finlandais. Cependant, 3 études de cohorte regroupant environ 1000 femmes exposées au premier trimestre de grossesse n'ont pas confirmé le risque de malformations. (3) En conclusion, **la diphenhydramine peut être utilisée comme anti-nauséux au cours de tous les trimestres de la grossesse sans risque particulier.**

Concernant le dimenhydrinate une étude réalisée sur 319 femmes n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformations. (3)

En cas d'administration pendant le travail, le dimenhydrinate peut augmenter la contractilité utérine. Un retentissement sur le rythme cardiaque fœtal a également été montré. (31)

Ainsi parmi les antihistaminiques H1, on choisira en priorité la doxylamine puis la diphenhydramine.

4.2.3. Métoclopramide

Le métoclopramide [*Anausin LP®*, *Primperan®*, *Prokinyl LP®*] est un stimulateur de la motilité gastro-intestinale supérieure. Puisqu'il existe un rapport entre les nausées-vomissements et la dysrythmie gastrique, le métoclopramide est utilisé dans la pratique clinique de nombreux pays.

La plus grande étude sur l'administration de métoclopramide a été publiée en 2009. Elle a été réalisée sur plus de 3400 enfants exposés au métoclopramide au cours du premier trimestre de grossesse. Ces derniers n'ont pas présenté de malformations, en comparaison avec les autres enfants non exposés. (154)

Deux autres études récentes n'ont montré aucune différence entre les femmes ayant pris du métoclopramide au cours de leur grossesse et le groupe témoin concernant les malformations congénitales, les accouchements prématurés, ou les avortements spontanés. (155)

Le métoclopramide est un neuroleptique et il en présente donc les effets indésirables notamment les effets extrapyramidaux qui sont généralement minimales et qui dépendent de la dose et de la durée du traitement. (156)

Le métoclopramide peut donc être prescrit au cours de la grossesse. On privilégiera les formes à libération prolongée avec une prise le soir au coucher afin d'éviter une trop forte somnolence.

4.2.4. Antiémétiques phénothiaziniques : métopimazine, chlorpromazine...

Tout d'abord, concernant la **métopimazine** [*Vogalène®*, *Vogalib®*], les résultats des études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

Au cours de l'utilisation courante dans l'espèce humaine, aucune malformation n'a été à ce jour rattachée à la prise de ce médicament. La métopimazine permet un traitement de bonne efficacité tout en limitant les effets de somnolence. (157)

La métopimazine ainsi que la chlorpromazine (*Largactil*) ont même démontré une efficacité équivalente à celle de l'ondansétron. (158)

Cependant, il n'existe que très peu de données publiées d'utilisation de la métopimazine au cours de la grossesse. Donc, malgré de nombreuses données avec la classe des phénothiazines, **il est conseillé par prudence de limiter la prescription pendant la grossesse.** (159)

Quant à la **chlorpromazine** [*Largactil®*] et la **prométhazine** [*Phenergan®*], l'ensemble des données n'a pas révélé d'effets tératogènes particuliers sur plus de 2 000 grossesses. Cependant **du fait des effets neuroleptiques, il est préférable d'utiliser un autre médicament** pour traiter les nausées et vomissements dits simples. (3) (156)

En pratique la prométhazine et la chlorpromazine sont les 2 phénothiazines à retenir en cas de vomissements incoercibles liés à la grossesse mais leur prescription sur de courte période est à privilégier notamment pour éviter les complications néonatales décrites en cas d'utilisation en fin de grossesse et à doses élevées. (31)

4.2.5. Dompéridone

La dompéridone [*Motilium*®, *Anausin*®, *Biperidys*®,...] favorise la vidange gastrique et augmente le diamètre pylorique, ses propriétés antiémétiques seraient plus durables que celles du métoclopramide. Contrairement au métoclopramide, la dompéridone traverse très peu la barrière hémato-encéphalique, et les effets indésirables centraux sont rares.

Elle est utilisée en cas de reflux gastro-œsophagien associé, ou en fin de grossesse. On manque de données contrôlées pour parler de son efficacité dans les vomissements gravidiques avant 14 SA, en dehors de toute autre affection digestive. (145)

Malgré le peu de données sur son utilisation au cours de la grossesse, le recul est important et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. (51)

En conclusion, la domperidone peut être utilisée en seconde intention, de préférence après le 1^{er} trimestre de grossesse, et en cas d'échec des autres traitements (antihistaminiques, métoclopramide...)

4.2.6. Pyridoxine

La pyridoxine, ou vitamine B6, [*Becilan*®, *Surelen*®] est une vitamine hydrosoluble et coenzyme essentielle pour le métabolisme des acides aminés, des lipides et des glucides.

Deux études randomisées et contrôlées ont montré qu'elle réduisait significativement la sévérité des symptômes chez les femmes ayant des nausées et vomissements modérés ou sévères, par rapport au placebo. (160) (161)

Une étude de cohorte rétrospective a conclu qu'une monothérapie à la pyridoxine n'augmente pas le risque de malformations majeures. (145)

Mais le plus souvent, on la retrouve associée à la doxylamine, car elle potentialise son activité. Une étude de cohorte de plus de 170 000 cas a montré l'absence d'effet tératogène avec cette association. (3)

Elle peut donc constituer une mesure efficace d'appoint, en association à un traitement médicamenteux initial ou en monothérapie à raison de 10 à 25 mg/jour. (152)(158)

4.2.7. Corticoïdes

Depuis leur utilisation pour le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, les corticostéroïdes sont parfois administrés pour les vomissements incoercibles de la grossesse.

Bien que quelques études contrôlées aient conclu à une certaine efficacité, les résultats regroupés des études comparant la méthylprednisolone à la prométhazine, chez des femmes souffrant d'*hyperemesis gravidarum*, n'ont pas démontré une réduction du nombre de ré-hospitalisations par rapport aux groupes témoins. (145)

De plus, une petite augmentation des cas de fentes labio palatines a été retrouvée lors de l'utilisation de corticostéroïdes en début de grossesse (entre la 8^{ème} et la 10^{ème} SA). (162)

Ainsi les corticostéroïdes doivent être administrés en dernier recours lors de vomissements graves et pas avant la 10^{ème} semaine de grossesse. (156)

4.2.8. Ondansetron

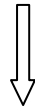
L'ondansetron [*Zophren*®] peut être envisagé pour traiter les vomissements incoercibles de la grossesse. En effet une étude comprenant 176 femmes exposées à l'ondansetron au cours du premier trimestre n'a pas montrée de risque accru de malformations. (131), tout comme une étude suédoise portant sur une trentaine de femmes exposées au cours du 1er trimestre. (31) Il reste toutefois un agent de dernier recours.

5. Conclusion

En résumé, la prise en charge des nausées et vomissements peut se faire selon le schéma suivant. Cependant si les symptômes persistent malgré le traitement médicamenteux initial, il peut s'avérer nécessaire d'examiner d'autres causes ou facteurs exacerbants : ionogramme, bilan thyroïdien, dosage des bêta hCG, bilan hépatique, infection concomitante à *Helicobacter pylori*, bilan pancréatique...(152)

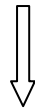
NAUSEES ET VOMISSEMENTS

Eliminer les diagnostics différentiels : Fièvre et douleur abdominale



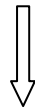
Règles hygiéno-diététiques

- Fractionnement des repas en 5 à 6 collations/j
- Bonne hydratation
- Eviter aliments gras et épicés...



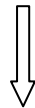
Echec

Doxylamine : 15 mg 3 à 4 fois/j +/- pyridoxine



Echec

Diphenhydramine (*Nautamine*®) ou Prométhazine (*Phenergan*®)



Echec

Métoclopramide (*Primperan*®) ou Dompéridone (*Motilium*®)

Si :

- Vomissements résistants au traitement
- Signes de déshydratation
- Perte de poids $\geq 5\%$ avant grossesse
- Cétonurie



Hospitalisation

REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN ET GROSSESSE

1. Généralités

Le terme de reflux gastro œsophagien (RGO) désigne le passage à travers le cardia d'une partie du contenu gastrique dans l'œsophage.

Les symptômes prédominants sont les brûlures d'estomac et les régurgitations. D'autres signes peuvent être retrouvés comme des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques. (163)

Les brûlures d'estomac sont fréquentes pendant la grossesse, affectant jusqu'à 80% des femmes dans leur troisième trimestre. (164) Le début de ces troubles peut survenir à n'importe quel moment de la grossesse.

En général, la fréquence et la gravité des symptômes augmentent avec l'âge gestationnel, l'existence de brûlures gastriques pré gestationnelles et la multiparité. (164)

2. Impact de la grossesse sur le RGO

La physiopathologie du RGO dans la grossesse est probablement multifactorielle, impliquant à la fois des facteurs mécaniques et hormonaux. Le premier facteur en cause est une diminution de la pression du sphincter œsophagien inférieur due à une augmentation progressive des taux circulants d'œstrogènes et de progestérone. (165)

En effet, dans les deux derniers trimestres, la pression du sphincter œsophagien inférieur diminue progressivement de 50% atteignant son seuil minimal à 36 semaines de gestation.

En plus de la diminution du tonus sphinctérien, une augmentation de la pression abdominale due à l'élargissement de l'utérus ainsi qu'un ralentissement de la vidange gastrique semblent être impliqués dans la pathogénèse du reflux au cours de la grossesse. (165)

3. Impact du RGO sur la grossesse

Les brûlures d'estomac peuvent conduire la femme enceinte à réduire son alimentation avec des conséquences sur sa propre nutrition ainsi que sur celle de l'enfant. (165)
Ceci peut également altérer sa qualité de vie, notamment entraîner des troubles du sommeil.

4. Traitements

La prise en charge du reflux gastrique est nécessaire à la fois pour soulager les symptômes mais aussi pour réduire les nausées et vomissements de la grossesse.

4.1 Règles hygiéno-diététiques

Pour les patientes présentant des symptômes modérés, le traitement se basera sur des règles hygiéno-diététiques.

En effet, certains facteurs aggravent les symptômes du RGO comme l'ingestion d'aliments gras ou épicés, de boissons caféinées ou gazeuses, le fait de manger rapidement avant le coucher ou encore la prise de médicaments qui entraînent des brûlures gastriques (anti-inflammatoires, anticholinergiques, agonistes dopaminergiques, fer...). (163)

En pratique il semble raisonnable de recommander l'arrêt du tabac et d'éviter les repas trop riches en graisse, puisqu'une étude démontre le rôle des acides gras mono et polyinsaturés dans la survenue des brûlures gastriques chez la femme enceinte. Les repas doivent donc être peu abondants et fractionnés. (165)

Nous pouvons également conseiller à la patiente de surélever la tête de son lit de 10 à 15 centimètres et d'éviter de s'allonger dans les trois heures suivant son repas surtout en cas de régurgitations sévères et ou de symptômes nocturnes.

Enfin, quand des aliments ou des médicaments particuliers sont mal tolérés, il est logique de les supprimer si cela est possible. (163) (166)

Pour les patientes présentant des symptômes plus sévères ou si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas, un algorithme de traitement peut être proposé.

4.2 Traitements pharmacologiques

4.2.1 Antiacides

En première intention, il faut privilégier les antiacides en traitement de courte durée.

Ce sont des mélanges de bases comportant essentiellement des sels de magnésium, de calcium et d'aluminium visant à neutraliser localement l'acidité du contenu de l'estomac. Ces sels sont retrouvés dans notre régime alimentaire quotidien. Ainsi, utilisés aux posologies recommandées, ils ne semblent pas à ce jour, augmenter le risque d'anomalies du fœtus. De plus, leur absorption est considérée comme négligeable. (165)

Une récente conférence de consensus européenne a recommandé l'utilisation d'antiacides à base de sels de magnésium et de calcium au cours de la grossesse car ils ne présentent pas de risques pour le fœtus. (167)

Ceux à base de calcium ont l'avantage supplémentaire de jouer un rôle dans la prévention de la pré-éclampsie. (3)

D'un point de vue de l'efficacité, il est difficile de faire un choix parmi les différentes spécialités. En pratique, on peut les conseiller en tenant compte du goût de chaque patiente, de la forme galénique présente, et des effets indésirables qu'elles peuvent entraîner.

En effet les dérivés de magnésium peuvent entraîner des diarrhées alors que les sels d'aluminium sont plutôt constipants. Bien souvent, les sels sont associés comme dans **Maalox**® (hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium) ou **Rennie**® (carbonate de calcium et de magnésium).

Les antiacides seront administrés en fonction des douleurs, sans dépasser six prises par jour et à distance d'autres médicaments (deux heures ou plus) car ils peuvent en diminuer l'absorption. (166)

4.2.2 Alginates

On retrouve également des spécialités associant ces sels avec des alginates comme dans **Gaviscon**® comprimé ou **Topaal**®. Il existe aussi des spécialités contenant seulement des alginates, c'est le cas de **Gaviscon**® suspension.

Les alginates forment un gel visqueux qui surnage au dessus du contenu gastrique et protège la muqueuse œsophagienne lors des épisodes de reflux.

L'alginate n'est presque pas absorbé au niveau de la muqueuse gastrique et **son utilisation est jugée sans danger durant la grossesse.** (57)

4.2.3 Antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine (Anti H2)

Le recours aux anti-H2, (**cimétidine, ranitidine, famotidine et nizatidine**) ou aux inhibiteurs de la pompe à protons (voir paragraphe suivant) convient aux formes rebelles ou à celles s'accompagnant d'ulcérations du bas de l'œsophage. (168)

Les anti-H2 inhibent la sécrétion acide de l'estomac en se fixant sur les récepteurs de la cellule pariétale.

Les données de plusieurs études regroupées montrent qu'ils peuvent être utilisés de manière sûre au cours de la grossesse pour le traitement des brûlures et du reflux gastrique. (165) (169)

Les deux anti-H2 les mieux documentés chez la femme enceinte sont la **ranitidine** [*Azantac®* et *Raniplex®*] et la **cimétidine** [*Tagamet®*, *Stomedine®*].

Comme la cimétidine soulève certaines inquiétudes du fait de ses propriétés anti-androgéniques, elle ne constitue pas une première option de traitement.

La ranitidine bénéficie quant à elle de plus de 1500 expositions au cours du 1^{er} trimestre (données cumulées de plusieurs études épidémiologiques) sans mettre en évidence une augmentation du taux de tératogénicité. (3)

Les deux autres molécules antiH2 comportent beaucoup moins de données publiées. Deux petites études concernant la **famotidine** [*Pepcidac®*, *Pepdine®*] et la **nizatidine** [*Nizaxid®*] n'ont révélé aucune toxicité fœtale. (170) (171)

On privilégiera donc en première intention la ranitidine.

4.2.4 Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Si les antihistaminiques H2 ne suffisent plus, il est possible de les remplacer par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

En effet, les données actuelles suggèrent qu'il n'existe pas de risque fœtal lié à une exposition aux IPP. (172)

D'après les études, l'**oméprazole** [*Mopral*®, *Mopralpro*®, *Zoltum*®] est l'IPP bénéficiant le plus de données d'innocuité. Près de 1500 femmes (données cumulées d'études épidémiologiques) ont été exposées à cette molécule au cours de leur grossesse et aucune augmentation du taux de malformations n'a été mise en évidence.

Ce traitement doit être réservé aux femmes enceintes qui présentent des symptômes persistants malgré un traitement optimal à la ranitidine.

Le **lansoprazole** [*Ogast*®, *Lanzor*®] bénéficie également de plus de 800 expositions au cours de la grossesse sans mettre en évidence de tératogénicité particulière. (173)

Le **pantoprazole** bénéficie quant à lui de plus de 650 expositions au cours de la grossesse sans mettre en évidence d'augmentation du taux de malformations. (173)

Le **rabéprazole**, IPP plus récent ne bénéficie que d'une cinquantaine d'expositions publiées dans la littérature. Son utilisation au cours de la grossesse est donc à éviter mais une exposition par inadvertance n'entraînera pas de prise en charge particulière de la grossesse car les données d'innocuité de cette classe médicamenteuse sont rassurantes. (173)

4.2.5 Métoclopramide

Comme nous avons pu le voir précédemment, le ralentissement de la vidange gastrique est un facteur responsable du reflux gastro-œsophagien. Pour palier à ce problème il est possible d'utiliser le métoclopramide. [*Primpéran*®, *Anausin*®].

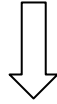
En effet, plus de 3400 femmes ont été exposées à cette molécule au cours du 1er trimestre de la grossesse sans mettre en évidence de tératogénicité particulière. (174)

Enfin, si les troubles s'accompagnent de signes de gravité comme des difficultés à avaler ou des vomissements sanglants, il est nécessaire d'effectuer des examens complémentaires.

5 Conclusion

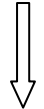
En conclusion, pour traiter le reflux gastro-œsophagien d'une femme enceinte, cet algorithme peut être proposé :

REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN



Règles hygiéno-diététiques :

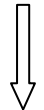
- Eviter les repas riches, épicés
- Surélever la tête du lit, ne pas se coucher juste après le repas



Echec

Antiacides et Alginates

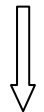
Maalox®, *Rennie®*, *Gaviscon®*, *Rocgel®*, *Gelox®*



Echec

Antisécrétoires : AntiH2

Ranitidine : *Azantac®*, *Raniplex®*

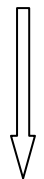


Echec

Inhibiteur de la pompe à protons

Oméprazole : *Mopral®*, *Mopralpro®*, *Zoltum®*

+/- **Métoclopramide**



Complications graves/persistance des symptômes

Fibroskopie

RHINITE ALLERGIQUE ET GROSSESSE

1. Généralités

La rhinite allergique se caractérise par une inflammation de la muqueuse nasale. Elle est générée par une réponse aux immunoglobulines E suite à l'inhalation d'allergènes. Les symptômes ne sont pas spécifiques chez la femme enceinte. On peut trouver une rhinorrhée aqueuse, des éternuements, une congestion nasale, un prurit nasal, oculaire et palatin, ou des larmoiements. 20 à 30% des femmes en âge de procréer présentent une rhinite allergique donc cette pathologie constituera une des conditions médicales la plus fréquente au cours de la grossesse. (175)

2. Impact de la rhinite sur la grossesse

La rhinite ne semble pas préjudiciable au développement de l'enfant à naître cependant elle peut avoir des conséquences pour la femme enceinte notamment sur son sommeil et son alimentation. Elle peut aussi exacerber un asthme préexistant (avec des conséquences néfastes pour l'issue de la grossesse) ou prédisposer à une sinusite. L'asthme sévère peut entraîner des complications autant chez la mère (prééclampsie, travail complexe) que chez le fœtus (hypoxie néonatale, prématurité, faible poids de naissance...) (176)

C'est pour ces différentes raisons que le traitement de la rhinite doit être optimisé durant la grossesse.

3. Impact de la grossesse sur le développement de la rhinite

Les changements physiologiques associés à la grossesse pourraient affecter les voies respiratoires supérieures et aggraver une congestion nasale préexistante. De plus ces modifications hormonales peuvent entraîner une rhinite vasomotrice de la grossesse sans cause allergique connue, qui cède rapidement après l'accouchement. (177)

4. Traitements

L'éviction des allergènes devrait faire partie intégrante du traitement de la rhinite allergique pendant la grossesse d'autant plus qu'il peut réduire les besoins médicamenteux. De plus, les femmes devraient recevoir des conseils et un soutien médical de désaccoutumance au tabac.

Par contre si l'éviction allergénique est inefficace ou impossible et que la rhinite est modérée à sévère, un traitement médicamenteux s'avérera nécessaire, il sera établi suivant l'intensité des symptômes et suivant l'efficacité ou non du traitement ultérieur. (178) (179)

4.1 Traitement local

4.1.1 Lavage

Le lavage au sérum physiologique et le mouchage restent le traitement de première intention des rhinites aiguës ou chroniques chez la femme enceinte. (180)

4.1.2 Antihistaminiques locaux

Seule l'**azélastine** [*Allergodil*®] possède l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la rhinite allergique. Elle peut être utilisée par voie nasale ou ophtalmique. Aucune donnée n'est disponible sur son usage chez la femme enceinte mais les études animales n'ont pas révélé de tératogénicité. De plus, son passage systémique semble limité donc les risques pour le fœtus paraissent très faibles. (181)

4.1.3 Cromoglycate de sodium

On retrouve le **cromoglycate de sodium** [*Lomusol*®, *Opticron*®, *Cromoptic*®, *Cromadoses*®, *Multicrom*®, *Ophthacalm*, *Humex conjonctivite allergique*] sous forme de collyre ou en solution nasale pour traiter la rhinorrhée et le prurit nasal.

Son efficacité apparaît inférieure à celle des corticoïdes locaux et à celle des antihistaminiques locaux. Plusieurs administrations journalières sont souvent nécessaires. (182)

Quant à son innocuité, une étude, réalisée sur 296 femmes enceintes exposées au cromoglycate et suivies pendant 10 ans, n'a montré aucune toxicité ni tératogénicité. (31) D'autres études ont également confirmé l'absence de risque pour le fœtus lors de l'utilisation de cromoglycate de sodium durant la grossesse. (179)

De plus, la biodisponibilité de ce médicament par voie topique est très faible (inférieure à 10%).

Ainsi du fait de ces données et de son passage systémique faible, il fait partie des médicaments de premier choix pour traiter une rhinite allergique de faible intensité au cours de la grossesse. (177) (183)

4.1.4 Corticoïdes locaux

La corticothérapie nasale constitue le traitement de choix de la rhinite allergique et le faible risque de passage systémique à posologie recommandée autorise son utilisation chez la femme enceinte. (179)

La béclométhasone [*Beclorhino*®, *Beclojet*®, *Beclone*®, *Beclospray*®, *Beconase*®, *Becotide*®, *Ecobec*®, *Rhinomaxil*®, *Humex rhume des foins*®] et le **budésonide** [*Miflonil*®, *Entocort*®, *Pulmicort*®] sont les molécules les plus étudiées au cours de la grossesse.

Silverman et al, dans une étude prospective et contrôlée n'ont pas observé de différence de pronostic fœtal entre 198 grossesses de femmes asthmatiques recevant 400µg/j de budésonide et le groupe témoin. (184)

D'autres études montrent également que les glucocorticoïdes par voie inhalée n'augmentent pas le risque de malformations lorsqu'ils sont administrés au cours de la grossesse. (177) (179)

Une étude de cohorte réalisée sur plus de 13 000 femmes apporte des données rassurantes quant à l'utilisation de corticoïdes inhalés au cours du premier trimestre de grossesse mais soulève des préoccupations au sujet des doses élevées (supérieure à 1000µg/j).

Ainsi, lors de traitements prolongés la recherche de la dose minimale efficace reste une nécessité. (185)

La béclo méthasone, molécule qui bénéficie du plus grand recul clinique doit être privilégiée au premier trimestre de grossesse. Cependant il n'y a pas d'arguments empêchant l'utilisation de glucocorticoïdes plus puissants tels que le budésonide ou la fluticasone. (177)

4.1.5 Vasoconstricteurs locaux

Il s'agit de spécialités à base d'**éphédrine** [*Rhinamide*®], d'**oxymétazoline** [*Aturgyl*®], *Deturgylone*®], **naphazoline** [*Derinox*®], **phényléphrine** [*Humoxal*®], **Tuaminoheptane** [*Rhinofluimucil*®].

Ils sont proposés pour une période de 3 à 4 jours maximum en début de traitement des rhinites avec obstruction nasale majeure (186)

Les vasoconstricteurs à usage topique nasal sont autorisés durant la grossesse en évitant une utilisation prolongée qui peut provoquer une rhinite médicamenteuse.

Cependant, certains experts recommandent d'éviter complètement l'utilisation de décongestionnants par voie intranasale pendant la grossesse, en raison de l'insuffisance des données humaines, d'autant plus que le passage systémique des vasoconstricteurs administrés par voie nasale n'est pas négligeable et que les données disponibles avec la pseudoéphédrine par voie orale ne sont pas très rassurantes en cas de prise au 1^{er} trimestre.(177)

4.2 Traitement par voie orale

4.2.1 Antihistaminiques H1 de 1^{ère} génération

De façon générale, les antihistaminiques sont largement utilisés en pratique quotidienne car ils constituent un traitement efficace sur tous les symptômes nasaux y compris l'obstruction nasale.

Les antiH1 de 1^{ère} génération comprennent la **prométhazine** [*Phenergan*®], la **dexchlorpheniramine** [*Polaramine*®], la **bromphéniramine** [*Dimegan*®], l'hydroxyzine [*Atarax*®], l'**alimémazine** [*Théralène*®]. Ils passent la barrière hémato encéphalique et sont ainsi responsables de sédation. Ils peuvent aussi entraîner des effets indésirables anticholinergiques comme sécheresse de la bouche, tachycardie, rétention urinaire....

La **dexchlorphéniramine** est l'antihistaminique de première génération bénéficiant de plus de 1 000 expositions au cours de la grossesse sans mettre en évidence de tératogénicité. L'**hydroxyzine** bénéficie également de plus de 1 000 expositions au cours de la grossesse sans augmentation identifiée du taux de malformation. (187)

Du fait de leur utilisation depuis plus de 50 ans, certains auteurs recommandent ainsi ces molécules chez la femme enceinte. (177)

Cependant **du fait de la sédation qu'ils entraînent, ces anciens antihistaminiques ne sont plus recommandés en première intention dans le traitement de la rhinite et notamment en fin de grossesse** (risque d'apnée du nouveau né, d'agitation paradoxale...) (188)

On préférera les antihistaminiques de deuxième génération qui sont plus puissants, avec une plus longue durée d'action et un minimum d'effet sédatif. (178)

4.2.2 Antihistaminiques H1 de 2^{ème} génération

La **cétirizine** (*Virlix®*, *Zyrtec®*, *Réactine®*, *Actifed allergie®*, *Humex allergie®*), la **lévocétirizine** (*Xyzall®*), la **loratadine** (*Clarityne®*), la **desloratadine** (*Aerius®*), l'**ébastine** (*Kestin®*), la **méquitazine** (*Primalan®*), la **féxofénadine** (*Telfast®*), la **mizolastine** (*Mizollen®*) appartiennent aux antihistaminiques H1 de 2^{ème} génération et contrairement à ceux de la 1^{ère} génération, ils n'ont pas ou peu d'effet sédatif. (189)

Il a longtemps semblé que le recul clinique était plus limité avec ces médicaments qu'avec les antihistaminiques de 1^{ère} génération, les données paraissent actuellement suffisamment étayées pour lever les incertitudes et autoriser leur prescription au cours de la grossesse.

La cétirizine et la loratadine font partie des antihistaminiques H1 dont le nombre d'expositions est le plus important et sont donc considérées comme les antihistaminiques de choix au cours de la grossesse.

L'étude prospective d'Einarson ainsi qu'une étude de cohorte comparant des femmes enceintes exposés à la cétirizine à des femmes non exposées, ne retrouvent pas de risque accru de malformations fœtales chez plus de 1500 patientes enceintes. (31) (190)

Une étude suédoise avait mis en évidence une augmentation du nombre de cas d'hypospadias chez les nouveau-nés exposés *in utero* à la loratadine au 1er trimestre de la grossesse. (191) Cette étude comportait cependant de nombreuses limites, et ce risque n'a pas été retrouvé lors d'une méta-analyse réalisée en 2008 et d'une étude cas-témoin. (192) (193) Ainsi, selon plusieurs études, la **loratadine peut donc être raisonnablement considérée comme non tératogène**. (188)

Les données disponibles pour les autres molécules ne permettent pas non plus d'évoquer un risque tératogène ou foetotoxique. Ces médicaments sont actuellement considérés comme les antihistaminiques de 1^{ère} intention, quel que soit le stade de la grossesse en privilégiant en 1^{ère} intention la loratadine ou la cétirizine. (183)

4.2.3 Corticoïdes par voie générale

Les données chez les femmes enceintes traitées par corticoïdes, quelque soit la molécule et la voie d'administration, sont rassurantes. Une méta-analyse compilant plus de 500 expositions au cours du 1^{er} trimestre ne met pas en évidence d'augmentation du taux de malformation. (3)

La **prednisone** [*Cortancyl*®] est le médicament de référence en raison de sa demi-vie courte et de son faible passage placentaire (83)

Plusieurs études ont également mis en évidence une diminution du poids de naissance mais la maladie maternelle sous-jacente et les traitements associés dans ces études sont également à prendre en compte. (177) (179)

Ainsi, on peut admettre que les corticothérapies ponctuelles ou chroniques à doses modérées ne posent aucun problème malformatif ou foetotoxique, en évitant toutefois l'administration en début de grossesse. (31) (voir chapitre de la douleur page 37)

En conclusion, en cas de symptômes intenses et résistants au traitement antihistaminique par voie orale et corticoïdes par voie intranasale, **on choisira si possible la prednisone par prise orale de quelques jours et à la plus petite dose efficace.**

4.2.4 Vasoconstricteurs oraux

Les décongestionnants par voie orale tels que la **pseudoéphédrine** (*Dolirhume*®, *Actifed rhinite allergique*®, *Humex Rhinite Allergique*®, *Rhinadvil*®, *Sudafed*®) et la **phényléphrine** (*Hexarhume*®) **sont contre-indiqués durant toute la grossesse.**

En effet, plusieurs études ont rapporté l'existence de gastroschisis (fermeture incomplète de la paroi abdominale laissant passer les anses intestinales lesquelles se retrouvent hors de l'abdomen) et d'atrésie de l'intestin grêle chez l'enfant lors de prise orale de vasoconstricteurs dans le premier trimestre de la grossesse. (31)

De plus un risque accru de malformations cardiovasculaires chez l'enfant a été retrouvé dans une étude cas-témoins chez des femmes ayant consommé un décongestionnant oral pendant le premier trimestre de la grossesse. (194)

Ces médicaments ne constituent de toute façon pas un traitement de fond de la rhinite et il convient donc d'en interdire la prescription au cours de la grossesse. (188)

4.3 Immunothérapie

Il est possible de poursuivre une immunothérapie durant la grossesse. En effet, Metzger et al. ont prouvé son innocuité avec une étude sur 115 femmes enceintes recevant une immunothérapie. (195)

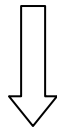
Mais en raison du risque d'anaphylaxie, on conseille de ne pas initier un tel traitement chez la femme enceinte. Ainsi, la désensibilisation peut être poursuivie uniquement si la dose d'entretien est déjà atteinte, qu'elle est bien supportée et que la patiente n'est pas angoissée par ce traitement. Il faut insister sur le fait qu'aucune augmentation des doses ne devrait être réalisée durant la grossesse. (196)

5. Conclusion

Le traitement de la rhinite est établi en fonction de la sévérité des symptômes selon le schéma qui suit.

Dans tous les cas il faut poursuivre l'éviction des allergènes en cause, du tabac et une éventuelle immunothérapie en cours.

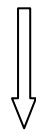
RHINITE ALLERGIQUE



Lavage nasal

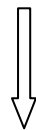
+ Antihistaminiques H1 : (des)loratidine ou (lévo)cetirizine

+/- Cromoglycate de sodium intranasal



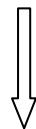
Echec

Remplacer par corticoïde intranasal : béclométhasone



Echec

Combiner antihistaminique H1 (oral et intranasal) + béclométhasone



Echec

Corticostéroïdes oraux : Prednisone en cure courte

RHUME, GRIPPE ET GROSSESSE

A. RHUME

1. Généralités

Le rhume correspond à une inflammation de la muqueuse nasale. Il se traduit par une congestion qui rend la respiration nasale difficile, et souvent par un écoulement nasal, des éternuements, de la toux et un mal de gorge. Il s'accompagne parfois de maux de tête, de sensation de fatigue et d'une fièvre généralement inférieure à 38,5°C. (197)

Il est le plus souvent d'origine virale et guérit spontanément en quelques jours. Mais parfois il peut être causé par des irritants (fumée, tabac...) ou des allergènes (rhume des foins par exemple). (197)

L'incidence des épisodes de rhume (avec toux et maux de gorge) est estimée à 2 à 3 épisodes par an chez l'adulte avec une incidence vraisemblablement similaire voire supérieure chez la femme enceinte. (198)

2. Impact de la grossesse sur le rhume

La grossesse peut exacerber les symptômes du rhume et prédisposer à une sinusite en raison de la diminution de l'activité ciliaire et de l'occlusion des orifices sinusaux observées pendant cette période. (199)

3. Conséquence du rhume sur la grossesse

Bien que des études rétrospectives aient suggéré un lien entre le rhume au cours du premier trimestre et un risque accru de certaines anomalies congénitales, dont les anomalies du tube neural, on présume généralement que le rhume n'est pas associé à des complications fœtales ou maternelles. (122)

4. Conseils non pharmacologiques

Le rhume guérit le plus souvent spontanément, en quelques jours. Certaines précautions semblent nécessaires afin d'éviter des complications et réduire la gêne. Il est conseillé d'avoir une hygiène optimale des mains et du visage, par un lavage fréquent à l'eau et au savon.

Une alimentation saine, une bonne hydratation sont nécessaires pour réduire la gravité et la durée de l'infection. Le repos dans une pièce convenablement chauffée et régulièrement aérée est utile pour permettre une bonne guérison.

Il faut également éviter la fumée du tabac qui augmente l'irritation des voies respiratoires. (199)

5. Traitements locaux

Le traitement du rhume est essentiellement axé sur le soulagement des symptômes.

5.1 Lavage du nez

L'atténuation des symptômes nasaux au moyen d'un nettoyage correct des sécrétions et l'emploi de sérum physiologique pour la congestion nasale, sont des mesures simples et de premier recours chez la femme enceinte.

5.2 Décongestionnants topiques

Si ce traitement ne suffit pas, on peut utiliser des gouttes et sprays nasaux contenant des vasoconstricteurs.

Il s'agit de spécialités à base d'**éphédrine** [*Rhinamide*®], d'**oxymétazoline** [*Aturgyl*®, *Deturgylone*®], **naphazoline** [*Derinox*®], **phényléphrine** [*Humoxal*®], **Tuaminoheptane** [*Rhinofluimucil*®].

Deux études épidémiologiques comprenant 250 et 461 enfants exposés à l'**oxymétazoline** au premier trimestre de la grossesse n'ont pas montré de risque tératogène. (199)

Une dose unique d'oxymétazoline 0,05 % administrée à 12 femmes enceintes au troisième trimestre n'a pas montré d'effets significatifs sur les paramètres hémodynamiques fœto-maternels. (199)

Concernant la **naphazoline**, les données disponibles avec ce médicament au cours de la grossesse sont peu nombreuses. Un cas de toxicité néonatale, avec hypertension artérielle pulmonaire et ischémie d'un membres inferieurs, a tout de même été rapporté après une utilisation prolongée et à doses élevées de naphazoline. (31). Une constriction des vaisseaux mésentériques chez les animaux et de l'artère utérine in vitro chez l'homme a été décrite avec la naphazoline.

En conséquence, en raison de la longue durée d'action de ce médicament et de possibles effets néonataux liés aux puissantes propriétés vasoconstrictives de cette molécule, **l'utilisation de la naphazoline est déconseillée pendant la grossesse.**

Concernant **l'éphédrine**, une étude de cohorte rétrospective ne rapporte aucune augmentation du taux de malformations chez 373 femmes exposées à ce principe actif au cours du 1^{er} trimestre de leur grossesse et chez 873 femmes exposées à l'éphédrine à tout moment de leur grossesse. (31) Toutefois au vu du risque de vasoconstriction systémique, **son utilisation est à déconseiller.**

Quant à la **phényléphrine**, elle peut produire une augmentation rapide de la pression artérielle diastolique pour des doses 2 à 3 fois supérieures à la dose thérapeutique. Une étude de surveillance comptabilisant 1249 femmes enceintes exposées à la phényléphrine en début de grossesse a mis en évidence des anomalies des yeux et des oreilles. Toutefois, deux autres études comptabilisant respectivement 301 et 100 enfants n'ont pas montré d'augmentation du taux de malformations. (31)

En conclusion, certains experts recommandent d'éviter complètement l'utilisation de décongestionnants par voie intranasale pendant la grossesse, en raison de l'insuffisance des données humaines et des cas rapportés d'effets indésirables et de malformations. De plus le passage systémique des vasoconstricteurs administrés par voie nasale n'est pas négligeable et les données disponibles avec la pseudoéphédrine par voie orale ne sont pas très rassurantes en cas de prise au 1^{er} trimestre. (177)

Seule la prise d'oxymétazoline en cure courte ne semblerait pas entraîner de risque majeur au cours de la grossesse.

6. Traitements systémiques

En cas de douleur, de gêne nasale importante ou de fièvre, le paracétamol est le médicament de premier recours.

6.1 Antihistaminiques (voir chapitre rhinite allergique)

L'efficacité des antihistaminiques pour le soulagement de la rhinite associée au rhume n'est pas bien attestée. Les antihistaminiques de 1^{ère} génération comme la **diphenhydramine** (retrouvée dans *Actifed® Rhume jour et nuit* mais ne peut être utilisé car les comprimés « jour » contiennent de la pseudoéphédrine) et la **chlorphénamine** [*Humex® rhume*], aux propriétés anticholinergiques plus marquées, pourraient apporter un certain soulagement. Les antihistaminiques de deuxième génération seraient peu efficaces pour la rhinite associée au rhume ou à la grippe. (199)

6.2 Décongestionnants systémiques

Les décongestionnants par voie orale comprennent la pseudoéphédrine [*Dolirhume®*, *Actifed rhinite allergique®*, *Humex Rhinite Allergique®*, *Rhinadvil®*, *Sudafed®*] et la phényléphrine [*Hexarhume®*].

Les données disponibles sur les effets de la **pseudoéphédrine** pendant la grossesse restent controversées. Des études épidémiologiques comprenant près de 2000 femmes exposées à la pseudoéphédrine au cours du premier trimestre n'ont pas montré d'augmentation du risque d'anomalies congénitales. (3)

Quelques études cas-témoins ont mis en évidence la relation entre la prise de pseudoéphédrine et le développement de laparoschisis chez l'enfant. Même si cette augmentation du risque est faible (4 à 6 cas/10 000 naissances), la gravité à l'échelle individuelle de cette malformation mérite de prendre des précautions et d'éviter de conseiller une spécialité à base de pseudoéphédrine pour une femme enceinte. (200)

Une étude a également décelé un risque légèrement accru de certaines autres anomalies (atrésie intestinale et microsomie faciale) lors d'une exposition au premier trimestre à plusieurs médicaments, dont la pseudoéphédrine. (201)

En conclusion, même si ces risques demeurent faibles, il est préférable d'éviter d'exposer une femme enceinte à des décongestionnants systémiques, dont la pseudoéphédrine, pendant le premier trimestre de la grossesse.

A partir du deuxième trimestre, la pseudoéphédrine pourrait être conseillée d'après une étude qui n'a pas montré d'altération significative des paramètres hémodynamiques fœto-maternels après une dose unique de 60 mg. L'emploi occasionnel de la pseudoéphédrine après l'embryogenèse représenterai donc peu de risques en l'absence des contre-indications habituelles (hypertension).mais son intérêt reste aussi controversé (122)

Dans une étude cas témoins, il semblerait que la **phényléphrine** soit impliquée dans la survenue de cardiopathie congénitale chez des enfants exposés au cours du premier trimestre de grossesse. (31)

Dans une autre étude, comptant 1249 femmes exposées en début de grossesse, une association entre l'administration de phényléphrine et des anomalies des yeux et des oreilles est évoquée. (31)

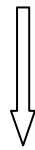
La phényléphrine, pourrait comporter plus de risques de vasoconstriction systémique que la pseudoéphédrine et on devrait donc l'éviter durant la grossesse. (122)

En pratique, le rhume est le plus souvent une affection bénigne qui guérit spontanément en quelques jours et qui ne justifie pas une exposition aux effets indésirables graves de la pseudoéphédrine et de la phényléphrine.

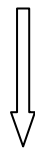
7. Conclusion

Le rhume est une infection respiratoire fréquente dont les symptômes peuvent incommoder les femmes enceintes. Il existe des options pharmacologiques sans crainte pour le fœtus :

Rhume

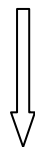


Lavage nasale et paracétamol (si fièvre associée) + **conseils hygiéno-diététiques**



Echec

Décongestionnants par voie nasale en cure courte : oxymétazoline



Echec

Antihistaminiques H1 de 1^{ère} génération : chlorphénamine ou diphenhydramine

B. GRIPPE

1. Généralités

La grippe est une infection respiratoire aiguë, hautement contagieuse, causée par les virus de l'influenza. L'infection se distingue du rhume par de la fièvre élevée, des frissons, des myalgies et de la fatigue. Les complications possibles sont une otite moyenne, une sinusite bactérienne, une pneumonie bactérienne ou une insuffisance respiratoire. (199)

2. Impact de la grossesse sur la grippe

La grossesse induit des modifications du système immunitaire maternel ainsi que des fonctions cardiaque et respiratoire, susceptibles d'augmenter le risque maternel de complications grippales : augmentation du débit cardiaque, du volume de distribution et de la consommation d'oxygène, diminution de la capacité respiratoire. (202)

Les données provenant des pandémies de 1918 et 1957 ont montré un risque élevé de complications cardiorespiratoires, de pneumonies, d'hospitalisations et de décès en particulier chez les femmes enceintes aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres. Les études plus récentes n'ont pas retrouvé un risque de morbidité et mortalité aussi élevé que lors des premières pandémies ce qui pourrait s'expliquer par la vaccination et une amélioration des conditions de santé. (203) Mais le risque de complications reste augmenté notamment en fin de grossesse. Une étude rapporte un risque 5 à 9 fois plus élevé d'hospitalisation pour des événements cardiopulmonaires, chez les femmes enceintes au 3^{ème} trimestre de grossesse par rapport aux femmes non enceintes. (204)

3. Conséquences de la grippe sur la grossesse

Contrairement au rhume, la grippe est une infection virale dont les conséquences sont potentiellement graves chez les femmes enceintes. Les femmes qui développent des complications sont plus à risque d'avortements spontanés, d'accouchements prématurés et de morts fœtales. (205)

Le virus de l'influenza ne semble pas être associé à un risque tératogène. Certains chercheurs ont suggéré que la fièvre soutenue associée à l'infection, plutôt que l'infection elle-même, pourrait en être la cause. En effet, le risque accru de malformations est annulé par la prise d'antipyrétiques dans au moins une étude. (206)

4. Conseils

Le virus de la grippe se transmet par voie aérienne notamment par les gouttelettes respiratoires il faut donc respecter quelques règles d'hygiène (207) :

- Lavage régulier des mains à l'eau et au savon ou avec une solution hydro-alcoolique.
- Conserver autant que possible, en l'absence de masques, une distance minimale de protection sanitaire avec les personnes présentant des symptômes respiratoires.
- Se couvrir le nez et la bouche chaque fois que l'on éternue, puis se laver les mains.
- La personne infectée doit porter un masque chirurgical et éviter de quitter son domicile pendant la période de contagiosité qui s'étend jusqu'à 24 heures après l'arrêt des symptômes.

5. Traitements antiviraux grippaux

Comme pour le rhume, le traitement de la grippe est axé sur le soulagement des symptômes. Le traitement symptomatique du rhume (lavage nasale, paracétamol...) s'applique également aux symptômes de la grippe.

L'amantadine [*Mantadix*®] et l'oseltamivir [*Tamiflu*®] sont indiqués pour la prophylaxie et le traitement précoce de la grippe, et le zanamivir [*Relenza*®] est indiqué pour le traitement précoce uniquement.

La décision de débiter une prophylaxie ou un traitement avec ces agents doit tenir compte de la souche en circulation, des risques de contracter l'infection, de l'efficacité et des bienfaits escomptés du médicament ainsi que des risques potentiels du traitement. (122)

L'amantadine et les inhibiteurs de la neuraminidase (zanamivir et oseltamivir) pris dans les 48h suivant le début des symptômes raccourcissent d'environ une journée la durée des symptômes de la grippe. (199)

5.1 Oseltamivir [*Tamiflu*®]

Les données concernant la femme enceinte ont fait l'objet d'une revue générale dans le rapport de l'EMA (European Medicines Agency), portant sur 232 cas d'exposition maternelle à l'oseltamivir, essentiellement en Europe, au Japon et aux USA. Selon ces données, les anomalies fœtales ne peuvent pas être attribuées directement à l'oseltamivir. (208)

Une autre série de cas de 90 femmes enceintes exposées à l'oseltamivir (75 mg deux fois / jour pendant 5 jours) au cours du premier trimestre a rapporté une anomalie du septum ventriculaire. (209)

Parmi 61 rapports de cas de traitement par oseltamivir au cours de la grossesse, 10 cas d'avortements, un cas de trisomie et d'anencéphalie ont été rapportés mais sans mettre en cause le rôle de l'oseltamivir. La majorité des grossesses a abouti à la naissance d'un bébé normal. (210)

Malgré le peu de données sur l'utilisation de l'oseltamivir, les risques potentiels liés à une prise de ce médicament aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres sont considérés comme nettement plus faibles que les risques de complications de la grippe. **Ce traitement est donc clairement conseillé pendant les six derniers mois de la grossesse.** (211)

Ainsi, l'oseltamivir peut être prescrit en traitement curatif et en prophylaxie post exposition à raison respectivement de 75 mg deux fois par jour et 75mg une fois par jour. Le traitement curatif doit être débuté le plus vite possible dans les 12 heures et, au plus tard, dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes ou après le contact. (212)

5.2 Amantadine [*Mantadix*®]

Ce médicament est indiqué pour la prophylaxie de la grippe due exclusivement au virus influenzae A. L'innocuité peu documentée durant la grossesse et l'efficacité marginale de l'amantadine empêchent de recommander son emploi chez les femmes enceintes, particulièrement au premier trimestre de la grossesse. Les données actuelles ne suggèrent pas d'augmentation des malformations majeures mais sont insuffisantes pour exclure tous les risques. (199)

5.3 Zanamivir [Relenza®]

En France, il est commercialisé pour le traitement curatif mais non préventif de la grippe de type A et de type B. Le zanamivir n'est pas tératogène ni foetotoxique chez le rat malgré l'administration de doses supra-thérapeutiques.

Les données publiées chez des femmes enceintes exposées au zanamivir sont quasi inexistantes mais aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. (31)

Ainsi, suite au recul d'utilisation, il est donc préférable d'administrer, l'oseltamivir et si possible à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse.

6. Vaccination

L'immunisation annuelle avec un vaccin inactivé, constitue le moyen le plus efficace de diminuer les complications grippales. Certains cliniciens recommandent de retarder la vaccination après le premier trimestre pour éviter l'association coïncidente avec un avortement spontané, événement qui peut survenir couramment pendant cette période. (122)

En France, le Comité technique des vaccinations ne recommande pas la vaccination généralisée de la femme enceinte contre la grippe saisonnière en l'absence de données suffisantes sur l'efficacité et la tolérance de ce vaccin.

Cependant, le Haut conseil de la santé publique rappelle que les femmes enceintes ayant des facteurs de risque spécifiques (affections cardiaques, diabète...), peuvent être vaccinées contre la grippe au cours du deuxième ou troisième trimestre de grossesse et que celles présentant un risque élevé de complications associées à la grippe peuvent être vaccinées quel que soit le stade de la grossesse. (213)

On dispose d'un recul rassurant sur l'utilisation chez les femmes enceintes des vaccins grippaux saisonniers à virus fragmenté sans adjuvant. La vaccination des femmes enceintes est d'ailleurs recommandée depuis plusieurs années aux Etats-Unis. (214)

Une étude réalisée sur plus de 2000 femmes enceintes vaccinées contre la grippe, dont 650 au premier trimestre, ne rapporte pas d'effets embryotoxique ou foetotoxique. Les enfants ont

même été suivis jusqu'à l'âge de 7 ans sans problème neurologique ou cognitif particulier. (215)

Dans une autre étude, aucun effet indésirable sur les issues périnatales n'a été constaté chez plus de 10 000 femmes vaccinées pendant la grossesse. (216)

La protection du nouveau-né après la naissance, grâce à l'immunité passive, constitue une autre raison justifiant le recours à l'immunisation pendant la grossesse.

7. Conclusion

Des traitements préventifs et curatifs peuvent être proposés aux femmes enceintes face aux épidémies de grippe :

Traitement préventif de la grippe:

- Vaccination (si possible à partir 2^{ème} trimestre)
- Traitement antiviral : **Oseltamivir** (75mg par jour pendant 10 jours)

Traitement curatif de la grippe:

- Traitement des symptômes : voir rhume et toux
- Traitement antiviral dans les 48h après début des symptômes: **Oseltamivir** (75mg 2 fois par jour pendant 5jours)

TABAC ET GROSSESSE

1. Généralités

Des études épidémiologiques réalisées dans différents pays font état d'une prévalence du tabagisme maternel pendant la grossesse de 16 à 37 %.

En France, la prévalence du tabagisme pendant la grossesse est estimée à 25 % des femmes enceintes. (217)

Le tabac représente la première cause évitable de complications néonatales dans les pays développés. (218)

Cependant, il est tout de même estimé que 20% à 30% des femmes arrêtent de fumer à un moment donné de leur grossesse et 80% à 85% d'entre elles restent abstinentes pendant toute la durée de la grossesse. (219)

2. Impact du tabac sur le déroulement de la grossesse

La fumée de cigarette comprend plus de 2500 composés parmi lesquels le monoxyde de carbone, la nicotine, les hydrocarbures polyaromatiques et les métaux lourds, dont le cadmium, qui sont susceptibles d'interférer avec la conception d'un enfant et le déroulement normal de la grossesse et de l'accouchement. (219)

La nicotine et le monoxyde de carbone sont responsables d'une vasoconstriction placentaire et d'une hypoxie du fœtus avec pour conséquence au niveau de la grossesse : fausse couche, grossesse extra-utérine, accouchement prématuré et retard de croissance intra-utérin (RCIU). (220)

Selon la méta analyse de Castles et al., le tabagisme augmente le risque de **grossesse extra-utérine** de 75% en moyenne. (221)

Plus précisément, le risque de grossesse extra-utérine est multiplié par un facteur de 1,5 pour un tabagisme de dix cigarettes par jour; de 3 pour plus de vingt cigarettes et de 5 pour plus de trente cigarettes par jour. (222)

Quant aux **avortements spontanés** le taux moyen est multiplié par 2 en cas de tabagisme, avec une augmentation dose dépendante. Le tabagisme induirait une diminution du flux utérin, indispensable pour le processus d'implantation et le développement initial de l'embryon. (222)

10% de morts fœtales tardives sont également attribuées au tabac. (223)

Le risque relatif moyen **d'accouchement prématuré** est également multiplié par 2. Cependant, le risque pour une femme ayant cessé de fumer avant la conception est identique à celui d'une femme n'ayant jamais fumé. (224)

3. Impact du tabac sur le développement du fœtus

Les effets du tabagisme sur le fœtus dépendent des quantités fumées : plus on fume, plus les effets sont importants. Ces effets peuvent être attribués aux mauvais échanges gazeux au niveau du placenta, une toxicité directe des composants sur le fœtus et l'activation du système nerveux sympathique du fœtus.

Dans l'utérus, le fœtus reçoit de l'oxygène par le sang de sa mère. Quand elle fume, son sang se charge de monoxyde de carbone, gaz particulièrement toxique. De plus, la nicotine a un effet vasoconstricteur sur les artères du placenta et sur l'artère ombilicale, ce qui rend la circulation du sang moins bonne. Tout cela contribue donc à la **mauvaise oxygénation** du bébé. Plus le taux de CO expiré maternel est élevé, plus le risque de survenue d'anomalies du rythme cardiaque fœtal est important. (225)

On remarque que le **taux de retard de croissance intra utérin** est 2 fois plus élevé chez les fumeuses. Ceci peut se traduire par un plus faible poids, une plus petite taille et/ou un périmètre crânien diminué. (226)

Cependant, les femmes qui arrêtent de fumer avant la 16^{ème} semaine de grossesse accouchent d'un fœtus ayant un poids de naissance similaire à celui d'un fœtus non soumis au tabac, d'où l'importance du sevrage tabagique précoce. (227)

Le tabagisme maternel multiplie également par 2 ou par 3 le **risque de mort subite** du nourrisson. L'arrêt du tabagisme chez la femme enceinte pourrait permettre de diminuer ce

taux de 10 à 30%. La nicotine en serait responsable, avec une affinité particulière pour les centres cérébraux respiratoires riches en récepteurs cholinergiques nicotiques. (223)

Environ 5 à 10% des morts subites serait dues au tabagisme. (219)

L'exposition au tabagisme anténatal a des **effets délétères sur l'appareil respiratoire, et sur la fonction cochléaire**, indépendamment de l'exposition postnatale. Toutes les études réalisées ont mis en évidence une diminution de la fonction respiratoire. Il est observé une augmentation du risque d'asthme, d'otite, de rhinopharyngite et de bronchiolite. (223) (228)

Entre autres conséquences possibles du tabagisme pendant la grossesse, il convient de citer des **troubles comportementaux** des enfants et des adolescents, comme des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité. (229)

Une étude de cohorte américaine a montré que le tabac pendant la grossesse était associé à des déficits pour l'apprentissage verbal, la mémoire, la résolution de problèmes ainsi qu'une réponse plus lente à un test de coordination chez 593 enfants de 10 ans. (230)

Une étude allemande réalisée sur plus de 3000 enfants a également montré que le tabagisme actif et/ou passif peut entraîner une hyperactivité ainsi que des troubles de l'attention chez les enfants. (231)

Le tabac n'a pas d'effet tératogène important puisqu'il n'augmente pas la fréquence globale des malformations, mais certaines anomalies spécifiques sont toutefois mises en évidence dans certaines études de cohortes et surtout dans des études cas-témoins : fentes labiales et palatines, gastroschisis, malformations réductionnelles des membres, craniosynostose pouvant s'expliquer par une hypoxie fœtale, une interruption de la perfusion utéro-placentaire...

Cependant deux études n'associent pas l'exposition à la nicotine ou à la fumée de cigarette aux anomalies congénitales. (31)

4. Impact sur la santé de la femme enceinte

Le tabagisme régulier induit une **modification de l'hémogramme** chez les mères fumeuses. Il a été retrouvé une hyperleucocytose, une augmentation du nombre de globules rouges, ainsi qu'une augmentation de l'adhésivité et de l'agrégabilité des plaquettes. Plusieurs

études ont démontré une diminution des défenses immunitaires, une augmentation du taux de cholestérol et pour finir une augmentation de la glycémie. (232)

De plus, on peut noter qu'au cours de la grossesse les **maladies parodontales** (gingivites et parodontites) sont 2 à 7 fois plus fréquentes chez les fumeuses que les non fumeuses. (233)

5. Traitements

5.1 Thérapie comportementale

Plus l'abstinence est obtenue tôt au cours de la grossesse, plus les bénéfices sont importants pour la femme enceinte et son fœtus. Les praticiens doivent proposer une aide à l'arrêt dès la première visite et tout au long de la grossesse.

Les messages courts d'encouragements à l'arrêt et au maintien du sevrage, adaptés au degré de motivation, et répétés par différents professionnels de santé sont les plus utiles.

La discussion porte en général sur leurs motivations et leurs réticences à l'arrêt du tabac. (223)

Les thérapies cognitivo-comportementales sont fondées sur l'analyse des représentations que la femme enceinte a de son comportement et de son environnement. Ainsi elles favorisent l'arrêt et les rechutes. (223)

Elles peuvent être utilisées en première intention ou en complément d'un traitement de substitution.

Cependant, dans 80% des cas, ces thérapies seules ne suffisent pas pour permettre un sevrage définitif sauf pour des fumeuses modérées (moins de 10 cigarettes par jour) (219)

5.2 Traitements pharmacologiques

5.2.1 Substituts nicotiques [*Nicorette®*, *Niquitin®*, *Nicotinell®*]

Selon l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, « le traitement pharmacologique par les substituts nicotiques présente un intérêt si l'approche psychologique seule ne permet pas d'obtenir l'arrêt du tabagisme ». (234)

Ce traitement consiste à réaliser des apports quotidiens de nicotine sous une forme différente du tabac et non toxique (sans monoxyde de carbone responsable de la diminution de l'oxygène dans l'organisme, sans goudrons cancérigènes) à des doses progressivement décroissantes tout en évitant les pics de concentration en nicotine qui surviennent lors de l'utilisation de cigarette.

L'arrêt du tabac est immédiatement bénéfique pour l'enfant à naître et sa mère.

Il doit intervenir le plus tôt possible pendant la grossesse voire, au mieux, avant la grossesse. Mais il n'est jamais trop tard pour arrêter. En effet, si l'arrêt du tabac est obtenu avant le 3^{ème} trimestre de la grossesse, la plupart des effets délétères du tabagisme sur le fœtus sont évités. Bien que le traitement substitutif nicotinique ne soit probablement pas sans risque, ce risque est très négligeable par rapport à celui associé au tabagisme réel. (219)

Les traitements substitutifs nicotiques les plus étudiés sont les patchs nicotiques et les gommes. Ils sont autorisés en France chez la femme enceinte depuis octobre 1997. Ils sont à utiliser en fonction du niveau de dépendance et/ou des pulsions à fumer. La posologie et la durée du traitement sont fonction du test de Fagerström (voir annexe) et du taux de monoxyde de carbone expiré mesuré. En général le traitement est instauré pour 3 mois au minimum avec une diminution progressive. Ils doivent toujours être utilisés en association avec une aide psychologique et un suivi afin d'obtenir de meilleurs résultats en terme d'arrêt du tabac.

Le traitement de substitution nicotinique proposé doit préférer des formes à apport séquentiel, gommes, comprimés sublinguaux ou les timbres que l'on retirera la nuit, évitant ainsi une possible accumulation de la nicotine dans le liquide amniotique. (235)

Bien entendu, la forme de substitution nicotinique prescrite doit être personnalisée. Si une femme enceinte présente des nausées ou des vomissements, le dispositif transdermique semble plus approprié que les formes orales.

Des études de pharmacologie de courte durée chez des femmes en fin de grossesse qui fumaient environ 20 cigarettes par jour, indiquent que l'utilisation de gommes ou dispositifs transdermiques à la nicotine n'entraîne pas une exposition à la nicotine supérieure à celle de la cigarette. Par ailleurs, elle prévient l'exposition aux autres toxiques de la fumée de tabac. De plus, l'arrêt du tabac est augmenté de 71% avec les substituts nicotiques par rapport au placebo. (219)

Aucun effet majeur hémodynamique ou sur le rythme cardiaque fœtal n'a été mis en évidence sous substituts nicotiques au cours de deux études compilant au total 49 patientes, aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse traitées par des gommes de nicotine. (236)

De même, dans une étude randomisée, 29 femmes ayant déclaré fumer 10 cigarettes par jour au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse ont utilisé environ 8 gommes à 2mg de nicotine ou continué de fumer au cours des 5 jours de l'étude. Les concentrations plasmatiques en nicotine et cotinine ont diminué de façon significative chez les femmes utilisatrices des gommes. Aucune modification hémodynamique n'a été mise en évidence chez la mère ou chez le fœtus. (237)

Les timbres transdermiques entraînent des concentrations plus faibles et plus stables en nicotine par rapport aux autres formes de substituts nicotiques. En conséquence, **les dispositifs transdermiques devront être utilisés en 1^{ère} intention pour le sevrage tabagique des femmes fumant au moins 10 cigarettes par jour.** (219)

5.2.2 Bupropion [Zyban®]

Le bupropion est un dérivé amphétaminique stimulant du système nerveux central.

Depuis 1997, la firme qui commercialise le bupropion a mis en place un registre pour collecter les données sur les grossesses exposées à ce médicament. En juin 2004, ce registre comportait 423 grossesses qui ont abouti à 342 naissances d'enfants normaux, 53 avortements spontanés, 18 interruptions volontaires de grossesse et 10 nouveaux nés porteurs de malformations graves dont 7 malformations cardiaques. (31)

De plus, dans une étude cas-témoins portant sur 6 853 nourrissons atteints de malformations cardiaques, le bupropion semble être impliqué dans la survenue de cet effet indésirable. (238) Toutefois, une petite étude de cohorte n'a pas montré d'augmentation du taux de malformation chez 136 femmes enceintes exposées à ce médicament. (31)

En conclusion, **l'utilisation du bupropion n'est pas conseillée au cours de la grossesse au vu de ses propriétés amphétaminiques** d'autant plus que d'autres alternatives sont possibles.

5.2.3 Varénicline [*Champix*®]

La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs à la nicotine. Elle permet un meilleur taux d'abstinence que les traitements nicotiques et que le bupropion avec une diminution du syndrome de sevrage. (219)

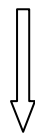
Il n'y a actuellement aucune donnée sur l'effet de l'utilisation de varénicline sur le développement fœtal. Les études animales chez le rat et le lapin à des doses de 36 à 50 fois celle de l'exposition humaine n'ont pas montré de signe de tératogénicité. Il n'y a pas de données sur le profil d'innocuité de la varénicline. **Son utilisation est donc contre indiquée durant la grossesse par manque de preuve de son innocuité.** (219)

6. Conclusion

Le tabagisme est le principal facteur de risque modifiable de la morbidité et de la mortalité associées à la grossesse. Plus l'arrêt est obtenu précocement, plus les bénéfices semblent importants pour la femme enceinte et le fœtus. À ce titre, les professionnels de santé doivent proposer une aide à l'arrêt dès la première visite prénatale et tout au long de la grossesse.

Sevrage tabagique :

En 1^{ère} intention : Thérapie cognitivo-comportementale



Echec, on ajoute

Traitement de substitution nicotinique :

Dispositifs transdermiques ou gommes nicotiques

Dosage et durée : fonction du test de Fagerström et de la mesure du taux de CO expiré

TROUBLES DU SOMMEIL ET GROSSESSE

1. Généralités

On observe fréquemment des troubles du sommeil chez la femme enceinte, bien que leur incidence exacte demeure inconnue.

On remarque notamment des modifications de l'architecture du sommeil, des insomnies, des somnolences diurnes, des troubles respiratoires au cours du sommeil ou des syndromes des jambes sans repos. Dans ce chapitre, nous nous intéresserons seulement à la prise en charge des insomnies. (239) (240)

Une récente étude réalisée (grâce à un questionnaire rétrospectif) sur 871 femmes enceintes a étudié les différents troubles du sommeil au cours de la grossesse.

La plupart des femmes (72%) ont connu des réveils fréquents pendant la grossesse. (241)

Lors du premier trimestre, les femmes rapportent une augmentation de la somnolence diurne combinée à de fréquents réveils nocturnes et à des difficultés à trouver le sommeil lors du coucher. Au deuxième trimestre, certaines observent une amélioration de leur sommeil.

Toutefois, des perturbations persistent pour un bon nombre d'entre elles.

Durant le troisième trimestre, certaines femmes rapportent qu'elles se réveillent trois à cinq fois par nuit.

Ainsi on peut noter une corrélation entre le trimestre de grossesse et la baisse de la qualité du sommeil. (240) (242) (243)

2. Impact de la grossesse sur les troubles du sommeil

Les troubles du sommeil et de son architecture débutent dès le premier trimestre de grossesse. L'accroissement des concentrations sanguines en œstrogènes et progestérone affecterait les cycles normaux du sommeil. L'influence de ces changements hormonaux n'est toutefois pas bien comprise et différerait d'un individu à l'autre. (242) (243) Ces troubles du sommeil nocturnes sont également liés à un inconfort général incluant des douleurs lombaires,

une envie fréquente d'uriner en raison du poids du fœtus sur la vessie, des brûlures d'estomac, des crampes, un syndrome des jambes sans repos. (241) (242)

3. Conséquences des troubles du sommeil sur la grossesse

Selon Neau JP et al., les conséquences de ces troubles du sommeil sont essentiellement l'irritabilité (50,1%), les troubles de l'attention et de la mémoire (33,3%), la diminution de l'efficacité au travail (32,1%) et la somnolence diurne (17,2%). (241)

De plus, il est connu qu'une restriction chronique à environ cinq heures de sommeil par nuit affecte négativement l'humeur dans la population générale. (240) Ces perturbations sont également sources de fatigue et d'anxiété.

Elles pourraient aussi favoriser **l'apparition d'éclampsie** et perturber le mode d'accouchement. En effet, une étude prospective réalisée sur 131 femmes a montré que celles qui dormaient moins de 6 heures par nuit au cours de leur 9ème mois de grossesse avaient un travail plus long lors de l'accouchement et étaient 4,5 fois plus susceptibles d'accoucher par césarienne. (244)

4. Traitements

4.1 Règles hygiéno-diététiques

Il faut tout d'abord s'assurer que ces troubles du sommeil ne sont pas dus à des problèmes tels que les nausées, les vomissements, les douleurs dorsales et le reflux gastro-œsophagien. En l'absence d'étiologie spécifique, des conseils hygiéno-diététiques peuvent alors être proposés.

Ceux-ci consistent à ajuster les apports hydriques pour réduire la nycturie, éviter les boissons alcoolisées, le café et le tabac.

Nous conseillons aussi de modérer les prises alimentaires le soir, de respecter un petit de temps de transition entre l'activité physique ou intellectuelle et le moment du coucher.

Il est également nécessaire d'être dans un environnement favorable au sommeil c'est-à-dire un lieu calme, frais, aéré et obscur et de dormir sur une bonne literie. Enfin, il est important de respecter les signes annonciateurs du sommeil (frilosité, bâillement...) et d'essayer d'adopter des horaires fixes de lever et de coucher. (241) (245)

Lorsque les mesures non pharmacologiques ne suffisent pas à favoriser le sommeil, des options pharmacologiques peuvent alors être proposées de manière ponctuelle.

4.2 Les antihistaminiques H1

Les antihistaminiques de première génération, comme la doxylamine et la diphenhydramine, constituent une option pharmacologique de premier recours chez la femme enceinte souffrant d'insomnie en raison d'un nombre important de données d'innocuité durant la grossesse et d'un bon recul d'utilisation, notamment dans la prise en charge des nausées et des vomissements.

En France, seule la **doxylamine** [*Donormyl*®] a une indication dans le traitement des troubles du sommeil chez la femme enceinte. (246)

De façon générale, les antihistaminiques peuvent être utilisés à chaque trimestre de la grossesse. Dans une méta-analyse menée chez plus de 200 000 femmes, le taux de malformations chez les nourrissons exposés aux antihistaminiques H1 est similaire à celui observé chez les enfants du groupe témoin. (247)

Cependant, selon certains auteurs, les antihistaminiques auraient une efficacité minimale pour induire le sommeil. De plus, une tolérance à leur effet sédatif se développerait rapidement c'est pour cette raison, qu'il est important de proposer leur utilisation de façon occasionnelle et pour une courte durée. (248)

Enfin il est préférable **d'éviter de l'administrer en fin de grossesse car il y a un risque possible, chez le nouveau né, de sédation et de signes atropiniques** (tachycardie, diarrhées...). (245)

4.3 Les benzodiazépines

Les benzodiazépines sont également une **option thérapeutique de première intention à partir du deuxième trimestre de la grossesse.**

Elles augmentent la durée totale du sommeil, diminuent le délai d'endormissement et le nombre de réveils nocturnes et améliorent globalement la qualité du sommeil. (249)

Malgré l'absence d'augmentation de malformations majeures, leur emploi devrait être évité, si possible, durant le premier trimestre. En effet, dans certaines études, on a observé une association entre la prise de benzodiazépines au premier trimestre et un risque accru de fentes labiopalatines. Toutefois il convient de rassurer les femmes enceintes puisque ce risque est d'environ 0,2% (contre 0,1 % dans la population générale).

Plus récemment, une augmentation du risque de malformations du tractus alimentaire à la suite de l'exposition aux BZD a été suggérée dans une étude de cohorte prospective. (247) (250)

Si un traitement doit être instauré, et s'il est poursuivi jusqu'à l'accouchement, il faudra tenir compte d'un risque possible d'imprégnation néonatale immédiate (hypotonie..) ou de sevrage néonatal à distance de la naissance (hyperexcitabilité, agitation..). Ces signes sont réversibles une fois les benzodiazépines éliminées. Ainsi en fin de grossesse on préférera les benzodiazépines possédant une demi-vie d'élimination courte comme le **lorazépam** [*Temesta*®] ou l'**oxazepam** [*Seresta*®]. Auparavant on peut envisager d'utiliser le **nitrazépam** [*Mogadon*®]. (51) (246)

Enfin, une des principales réserves relatives à l'emploi des benzodiazépines concerne leur potentiel à créer une dépendance physique chez les utilisateurs c'est pourquoi leur prescription devra être ponctuelle. (249)

4.4 Apparentés aux benzodiazépines : zopiclone et zolpidem

Si les options précédentes sont inefficaces ou mal tolérées, l'utilisation ponctuelle d'une molécule apparentée aux benzodiazépines le **zolpidem** [*Stilnox*®] ou la **zopiclone** [*Imovane*®] est envisageable. (51). Ce sont des hypnotiques de courte durée d'action qui possèdent un profil pharmacologique similaire à celui des benzodiazépines et permettraient de réduire le délai d'endormissement. (248)

Concernant la zopiclone, son utilisation chez 40 femmes au cours du premier trimestre de grossesse n'a pas entraîné de malformations majeures. (31)

Deux autres études prospectives réalisées sur 555 femmes n'ont pas rapporté de risque supplémentaire de malformations par rapport à celui de la population générale.

Malgré tout, les données restent encore insuffisantes pour exclure tous les risques. (250)

Le manque d'information sur l'innocuité de la zopiclone durant la grossesse nous empêche donc de recommander son utilisation comme traitement de premier et de second

recours chez la femme enceinte, bien que les données cumulées à ce jour ne suggèrent pas un potentiel tératogène.

Il existe peu de données relatives au **zolpidem**. Une étude de 1998 n'a rapportée aucune anomalie parmi les 11 nouveaux nés ayant subi une exposition au zolpidem au cours du premier trimestre. (31)

Mais une étude beaucoup plus récente et réalisée sur plus de 2000 patientes, a montré que les femmes traitées par zolpidem au cours de la grossesse donnaient naissance de manière plus fréquente à des prématurés, à des nouveaux nés de faible poids de naissance. Le nombre d'accouchement par césarienne était aussi plus élevé par rapport au groupe témoin. (251)

Les données d'un registre suédois rapportent l'utilisation de zopiclone ou zolpidem chez plus de 1300 femmes sans augmenter le nombre de malformations. (252)

Tout comme les benzodiazépines, si un traitement est instauré avec l'un de ces deux hypnotiques, et s'il est poursuivi jusqu'à l'accouchement il est possible que le nouveau né présente un syndrome de sevrage ou alors une imprégnation qui seront, dans les deux cas, réversibles après élimination de la molécule. (246)

Ainsi, en cas d'échec des antihistaminiques de 1ere génération, on peut proposer, et ce sur une courte période et de manière ponctuelle, la prise de zopiclone ou de zolpidem.

4.5 Mélatonine

La mélatonine est une neurohormone sécrétée par la glande pinéale qui a un effet modulateur sur le noyau suprachiasmatique, responsable du synchronisme interne des rythmes circadiens.

L'efficacité de la mélatonine exogène dans le traitement de l'insomnie reste tout de même controversée. (249)

Son utilisation est déconseillée chez la femme enceinte. En effet les données montrent que la mélatonine exogène a un passe à travers le placenta. (31)

Une exposition *in utero* pourrait alors affecter le déroulement du cycle circadien durant la période postnatale et également le développement ultérieur de la reproduction. (3)

4.6 Phytothérapie

La phytothérapie est difficile à conseiller car les données sont souvent insuffisantes.

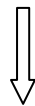
Afin de favoriser la détente, plusieurs personnes préfèrent consommer des tisanes juste avant d'aller au lit. Dans le Guide pratique d'une grossesse en santé, conçu par l'Agence de santé publique du Canada, les tisanes de pelures d'agrumes ou d'orange, de fleurs de tilleul, de gingembre, de mélisse officinale et d'églantier sont considérées comme inoffensives chez la femme enceinte.

Les données sur les autres produits sont trop limitées pour permettre leur recommandation durant la grossesse. (253)

5. Conclusion

On ne doit envisager la prescription d'un traitement pharmacologique qu'après examen attentif des causes de l'insomnie et après échecs des conseils hygiéno-diététiques :

TROUBLES DU SOMMEIL



Conseils hygiéno-diététiques :

- Modérer la prise alimentaire et d'eau le soir
- Dormir dans un endroit propice au sommeil (frais, sec, aéré)



Echec

Antihistaminiques H1

Doxylamine : *Donormyl*® (quelque soit le trimestre de grossesse)



Echec

Benzodiazépines (à partir 2^{ème} trimestre de grossesse)

1^{er} choix : **Oxazépam** : *Seresta*®



Echec

Zolpidem ou Zopiclone

VACCINATIONS ET GROSSESSE

1. Généralités

La vaccination est une des mesures les plus efficaces de prévention des risques infectieux ; elle permet non seulement la protection des individus mais aussi celle de l'ensemble d'une collectivité. (254)

L'idéal serait de vacciner avant le début de la grossesse car certains vaccins ne sont pas dénués de danger ou sont mal évalués au cours de la grossesse. Cependant on est souvent amené à vacciner des femmes enceintes soit à l'occasion d'un voyage à l'étranger, soit lors d'épidémies.

2. Conséquences de la vaccination sur la grossesse

La grossesse est classiquement considérée comme une période de fragilité au cours de laquelle on s'efforce dans la mesure du possible d'éviter de pratiquer des vaccinations en raison des dangers potentiels qu'elles représentent pour le fœtus : prématurité, avortement ou malformation congénitale.

Ceci concerne principalement les vaccins vivants susceptibles de franchir la barrière placentaire et d'infecter l'embryon.

De fait, la grossesse constitue une contre indication aux vaccins viraux vivants. (255)

Pour les vaccins inactivés qui ne présentent pas de risque infectieux pour l'embryon, les restrictions sont généralement dues à l'absence d'études permettant de conclure à leur innocuité. Il convient dans ce cas d'évaluer l'intérêt de la vaccination en mettant en balance la gravité de l'infection naturelle et ses conséquences possibles sur l'évolution de la grossesse, avec les effets secondaires du vaccin pouvant se répercuter sur le développement du fœtus.

La vaccination au cours de la grossesse peut aussi avoir un effet bénéfique du fait du passage transplacentaire des anticorps maternels qui assureront à l'enfant une immunité passive pendant ses premiers mois de la vie. (31)

3. Vaccins vivants

3.1 Vaccin contre la fièvre jaune [*Stamaril*®]

Le vaccin contre la fièvre jaune est le **seul vaccin vivant pour lequel on tolère une exception à la contre indication chez la femme enceinte**. La nécessité d'être immunisé contre cette infection souvent mortelle surpasse le risque théorique pour le fœtus. (256)

La vaccination contre la fièvre jaune pose un problème délicat du fait de son risque de foetotoxicité potentielle, même si aucun cas de malformation congénitale n'a été rapporté jusqu'à présent.

Une étude récente menée chez 441 femmes vaccinées au cours du premier trimestre de grossesse, et dont les enfants ont été suivis jusqu'à l'âge d'un an, a montré des taux d'avortements, de prématurités et d'anomalies congénitales identiques à ceux des femmes non vaccinées. (256)

Une autre étude brésilienne n'a signalé aucune augmentation de malformations majeures chez 314 nouveau-nés dont les mères ont reçu le vaccin contre la fièvre jaune en début de grossesse. (257)

En cas de voyage indispensable en zone à risque amaril et en période épidémique, il est donc légitime de vacciner la femme enceinte contre la fièvre jaune en complément des mesures anti-vectorielles. (31)

3.2 Vaccin contre la rubéole [*Rudivax*®, en association dans *Priorix*®, *MMR Vax Pro*®]

En l'absence de grossesse, cette maladie se manifeste habituellement, sur le plan clinique, sous forme d'une légère infection spontanément résolutive. Au cours de la grossesse, cependant, le virus peut exercer des effets dévastateurs sur le fœtus en développement. (258)

Le risque d'anomalies congénitales à la suite d'une infection maternelle est essentiellement limité aux 16 premières semaines de gestation (surdité, cataractes, anomalies cardiaques, microcéphalie, déficience mentale, hépatosplénomégalie, lésions osseuses).

Le **virus peut aussi entraîner un avortement spontané** et une thrombocytopénie. La meilleure façon de l'éradiquer consiste à immuniser toutes les femmes sensibles et les femmes n'ayant pas de preuve adéquate d'immunisation. (212)

Le virus que contient le vaccin contre la rubéole présente le potentiel de traverser le placenta et d'infecter le fœtus.

D'après le guide des vaccinations **il est préférable d'éviter une grossesse dans les 2 mois qui suivent mais 1 mois devrait être suffisant au vu de la durée de virémie suite à l'infection naturelle.**

Malgré tout, l'OMS dispose d'une grande quantité de données sur les issues de la grossesse chez des femmes vaccinées par inadvertance contre la rubéole dans plusieurs pays (Allemagne, République islamique d'Iran, Royaume-Uni et Etats-Unis). Ces données proviennent de cohortes rétrospectives et prospectives, ainsi que d'études cas témoins réalisées dans le cadre de l'administration systématique du vaccin ou de campagnes de vaccination de masse et regroupent ainsi plus de 1200 expositions à ce vaccin au cours des premiers mois de la grossesse.

L'intervalle de temps entre la vaccination et la conception est variable selon les études. Aucun syndrome de rubéole congénitale n'a été relevé chez les nouveaux nés exposés. (259)(260)

Ainsi, en l'absence de risque démontré, une vaccination faite au cours d'une grossesse méconnue ne justifie pas une interruption de grossesse nide surveillance particulière. (261)

3.3 Vaccin contre la rougeole [Rouvax® et en association dans *Priorix®*, *MMR Vax Pro®*]

Les conséquences, pour la mère et l'enfant, d'une rougeole durant la grossesse sont souvent sous-estimées. **Une infection rougeoleuse chez une femme enceinte peut entraîner un avortement spontané et la naissance d'un enfant mort-né ou prématuré.** Elle ne cause pas d'embryopathie mais l'enfant peut développer peu après la naissance une rougeole, parfois sévère. Le risque de complications de la rougeole est en outre particulièrement élevé

pour la femme enceinte puisqu'elle peut provoquer une pneumonie ou une encéphalite.
(262)

La vaccination est contre-indiquée tout au long de la grossesse mais cette contre-indication n'est pas basée sur des cas de malformations congénitales suite à une vaccination. En effet, les études menées chez des femmes vaccinées accidentellement juste avant ou pendant une grossesse ne concluent pas à un risque particulier et ne sont pas en faveur d'une indication d'interruption de grossesse. (31) (263)

3.4 Vaccin contre les oreillons [en association dans *Priorix®* et *MMR Vax Pro®*]

Chez la femme enceinte non immunisée, **les oreillons entraînent une augmentation des risques de fausses couches**, lors du premier trimestre de grossesse. (364)
Certaines données suggèrent même une association entre la survenue peu fréquente de l'infection par le virus des oreillons pendant la grossesse et le risque de cardiomyopathie congénitale. (31)

Le vaccin contre les oreillons est combiné à celui de la rougeole et de la rubéole [*Priorix®* et *MMR Vax Pro®*].
Il est recommandé aux enfants mais aussi aux femmes en âge de procréer. Chez ces dernières on doit s'assurer au préalable de l'absence de grossesse et une contraception efficace est ensuite préconisée pendant deux mois. (265)
Toutefois, une vaccination par inadvertance ne justifie en aucun cas des mesures particulières et encore moins une interruption thérapeutique de grossesse.

3.5 Vaccin contre la varicelle [*Varivax®*, *Varilix®*]

La varicelle est une affection habituellement bénigne. Elle est cependant à l'origine d'une morbidité importante du fait de sa très grande fréquence et de la possibilité de survenue de complications voire même de décès, notamment chez les adultes. (266)
Le virus de la varicelle peut également être à l'origine de varicelle congénitale et néonatale. L'atteinte fœtale peut comporter des atteintes cutanées ou du squelette, des lésions oculaires, une atteinte neurologique ou un retard de croissance. La létalité de la varicelle néonatale peut atteindre 30%. Le risque de fœtopathie varicelleuse est de 0,42% si la varicelle

maternelle survient avant la 13^{ème} semaine de gestation et varie entre 1,2 et 2,6% entre la 13^{ème} et la 20^{ème} semaine. (267)

Dans un récent rapport portant sur 198 cas de varicelle pendant la grossesse, 16 décès ont été signalés, tous dans le groupe présentant une varicelle compliquée par une pneumonie. (212)

Une étude portant sur 362 femmes exposées par inadvertance au vaccin contre la varicelle pendant la grossesse entre 1995 et 2000 n'a constaté aucun cas de varicelle congénitale. (268) De plus, un registre a été mis en place depuis 1995 afin de contrôler l'issue de la grossesse lors d'injection de Varivax®. Les données des 5 premières années n'ont pas révélé de syndrome de varicelle congénitale ou de malformation particulière chez plus de 500 grossesses. (269)

D'après le calendrier vaccinal, la vaccination contre la varicelle est recommandée pour les femmes en âge de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse, et sans antécédent clinique de varicelle.

Celle-ci doit être **précédée d'un test négatif de grossesse et, selon les données de l'AMM, une contraception efficace de 3 mois est recommandée après chaque dose de vaccin.**(265)

Toutefois, une vaccination par inadvertance ne justifie aucune mesure particulière et encore moins une interruption thérapeutique de grossesse.

3.6 Vaccin contre la tuberculose [Vaccin BCG SSI®]

Aucune étude épidémiologique d'exposition à ce vaccin au cours de la grossesse n'a été publiée à ce jour. Au vu du manque de données, il est **conseillé de reporter la vaccination après l'accouchement** mais une vaccination par inadvertance ne justifie aucune surveillance particulière. (31)

4. Vaccins viraux inactivés

4.1 Vaccin contre la poliomyélite [Imovax Polio® et en association dans : DTPolio®, Revaxis®, Infanrix® Tetra...]

Le vaccin contre la poliomyélite existe sous deux formes : la forme injectable qui est constituée de virus inactivés [Imovax polio®] qui est utilisée en France et la forme orale constituée de virus vivants atténués qui est réservée aux zones d'endémie.

Etant donné que ce vaccin est obligatoire au cours de l'enfance et de l'adolescence, la vaccination au cours de la grossesse devrait pouvoir être évitée. Cependant, en cas de nécessité, le vaccin injectable contre la poliomyélite est dépourvu de pouvoir infectant.

Au cours d'une ancienne étude rétrospective publiée à la fin des années 70, plus de 6700 femmes ont été exposées lors des premiers mois de leur grossesse au vaccin inactivé de la polio sans mettre en évidence de tératogénicité particulière tout comme 18 200 femmes exposées à tout moment de leur grossesse. Les données sont donc rassurantes. (35)

Ce vaccin n'est donc pas contre-indiqué en cas de grossesse, mais son administration doit être retardée, dans la mesure du possible, jusqu'à la fin du premier trimestre afin de réduire au minimum tout risque théorique. (270)

4.2 Vaccin contre l'hépatite B [*Vaccin Genhevac B®*, *HBVax pro®*, *Engerix B®* et en association dans *Infanrix Hexa®*)

Compte tenu de l'efficacité et de la bonne tolérance du vaccin contre l'hépatite B, la prévention vaccinale est largement recommandée. Cependant, cette recommandation n'est pas encore systématiquement appliquée et des jeunes femmes non vaccinées peuvent être infectées par le VHB. Pour ces jeunes femmes, la grossesse est une situation clinique particulière en termes de dépistage, de prise en charge thérapeutique, et de prévention de la transmission du virus. En France **le dépistage de l'hépatite B est obligatoire au cours du 6^{ème} mois de grossesse.**

Dans une étude cas témoin de 253 femmes chinoises enceintes et porteuses de l'AgHBs face à 253 non porteuses de l'antigène, l'infection par le VHB augmenterait la fréquence du diabète gestationnel et la menace d'accouchement prématuré. (271)

Les rapports disponibles sur l'administration de vaccin contre l'hépatite pendant la grossesse sont limités à 25 femmes qui ont reçu le vaccin durant le premier trimestre, 15 femmes ayant reçu 3 doses à différentes périodes de la grossesse, 72 femmes nigérianes qui ont reçu le vaccin pendant le dernier trimestre, et un résumé sur 200 femmes ayant reçu au moins un vaccin à un âge gestationnel moyen de 18 semaines. Aucun effet indésirable imputable au vaccin n'a été observé dans ces petites populations. (31)

De plus, puisqu'il s'agit d'un vaccin viral inactivé, des effets indésirables chez le fœtus sont peu probables. Si une femme enceinte non immunisée est à risque d'infection par le VHB, il est préférable de la vacciner car **le bénéfice de la vaccination est supérieur aux risques éventuels pour le fœtus.** (272)

4.3 Vaccin contre l'hépatite A [*Havrix*®, *Avaxim*®]

L'hépatite A, infection à transmission digestive, est très répandue dans les pays en voie de développement. Elle représente un risque pour les voyageurs originaires de pays industrialisés.

La vaccination leur est donc recommandée. En France elle est aussi recommandée aux sujets exposés à un risque de contamination dans le cadre de leur activité professionnelle (personnels de crèche, ...) et aux personnes impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective. (255)

Une petite étude, impliquant 53 femmes vaccinées contre l'hépatite A n'a pas révélé d'effets néfastes sur la naissance ou le développement du fœtus. (273)

Toutefois, **le vaccin n'est pas recommandé** à une femme enceinte faute d'évaluation de son effet sur le développement embryofœtal, **sauf en cas de risque immédiat de transmission de l'hépatite A.** (255)

4.4 Vaccin contre la grippe [*Vaxigrip*®, *Influvac*®, *Gripguard*®, *Mutagrip*®] et grippe H1N1 [*Panenza*®]

La femme enceinte en raison des modifications immunitaires liées à la grossesse, présentes en cas d'infection, un risque plus élevé de développer une forme grave ou compliquée de la grippe que le reste de la population.. La gravité de la grippe augmente avec le terme de la grossesse aussi bien pour la future mère que pour le fœtus avec un risque accru d'accouchement prématuré. (274) (275)

Selon plusieurs études épidémiologiques, en cas de grippe saisonnière au cours du troisième trimestre de grossesse, les femmes enceintes sont hospitalisées 5 à 9 fois plus souvent que les autres. (204)

La grippe s'accompagne généralement de fièvre, souvent élevée, pouvant entraîner des effets tératogènes, des avortements, des naissances prématurées. (276)

On dispose d'un **recul rassurant sur l'utilisation chez les femmes enceintes des vaccins grippaux saisonniers à virus fragmenté sans adjuvant**. La vaccination des femmes enceintes est d'ailleurs recommandée depuis plusieurs années aux Etats-Unis. (262)

L'innocuité du vaccin saisonnier est connue et son efficacité démontrée. Munoz et al. dans une étude rétrospective réalisée au cours de 5 saisons de grippe saisonnière, ont comparé 225 femmes vaccinées contre la grippe saisonnière au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de grossesse à 826 femmes enceintes non vaccinées. Aucun effet secondaire n'a été observé dans les 42 jours suivant la vaccination et les 2 groupes n'ont pas présenté de différence en termes de prématurité, ou d'événements médicaux majeurs chez les bébés. (215)

La protection du nouveau-né après la naissance, permise grâce au transfert des anticorps maternels constitue une autre raison justifiant le recours à l'immunisation pendant la grossesse. (212)

Concernant la grippe A H1N1, pour prévenir les formes graves, les recommandations internationales ont été de vacciner de façon prioritaire les femmes enceintes à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse. En France le vaccin fragmenté sans adjuvant (Panenza®) a été recommandé pour la vaccination des femmes enceintes à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse. (277) En effet, chez les femmes enceintes, on ne dispose pas de donnée fiable concernant les vaccins grippaux avec adjuvant lipidique (*Focetria®* et *Pandemrix®*). Pour les vaccins à virus fragmenté sans adjuvant, les données obtenues avec les vaccins viraux saisonniers sont rassurantes. Une étude rapporte 267 expositions au vaccin H1N1 sans augmentation du taux de base des malformations. (278)

Ainsi, les recommandations françaises ne prévoient que la vaccination des personnes à risque de complications de la **grippe saisonnière** ainsi que celle des professionnels en contact régulier avec ces personnes, sans directives spécifiques concernant les femmes enceintes. **Pour les femmes sans facteurs de risque autre que leur grossesse, le premier trimestre est souvent évité.** (279)

Pour H1N1 les pouvoirs publics recommandent la vaccination des femmes enceintes et le vaccin à virus fragmenté sans adjuvant est à privilégier. En cas d'indisponibilité, un vaccin avec adjuvant [*Focetria®* et *Pandemrix®*] est acceptable. (280)

Les vaccins contiennent des quantités minimales de thimérosal (agent conservateur) qui ne sont pas liées à des effets néfastes neurodéveloppementaux.(122) La fièvre est un effet indésirable rare qui peut être contrôlé par l'administration de paracétamol.

4.5 Vaccin contre la rage [*Vaccin rabique Pasteur®*]

La rage est une infection virale transmise aux humains par la salive des animaux infectés. Son incubation dure de 1 à 3 mois. Elle est mortelle une fois les signes cliniques d'encéphalite apparus. (281)

La vaccination peut être pratiquée au cours de deux situations. Tout d'abord à titre curatif pour prévenir le développement de la maladie chez une personne mordue. Dans ce cas il n'existe aucune contre indication étant donné que la maladie, une fois déclarée, est toujours mortelle. (282) Elle peut aussi être employée à titre préventif chez des sujets exposés à un risque professionnel (vétérinaires, gardes-chasse...) ou pour certains voyageurs.

L'utilisation de ce vaccin chez la femme enceinte a été rapportée dans plus de 200 cas. Aucun effet indésirable imputable au vaccin n'a été retrouvé. (31)

Cependant, dans le cadre de la prévention la vaccination antirabique n'est pas conseillée chez la femme enceinte.

5. Vaccins bactériens inactivés

5.1 Vaccin contre le tétanos [*Vaccin tétanique pasteur®* et en association dans *Repevax®, Revaxis®...*]

Malgré la généralisation de la vaccination, le tétanos n'a pas complètement disparu en France. Quelques dizaines de cas sont déclarés tous les ans. (283)

Dans les pays en développement, le tétanos néonatal est une maladie évitable souvent mortelle, contractée lorsque les règles d'hygiène ne sont pas respectées pendant l'accouchement. Un certain nombre d'études ont montré que la vaccination des femmes enceintes par l'anatoxine tétanique représente une importante mesure de santé publique. (31)

Les vaccins disponibles en France sont monovalents (*Vaccin tétanique pasteur*®) ou combinés (*Revaxis*®, *Repevax*®, *Infanrix Tetra*®, *Infanrix Quinta*®, *Infanrix Hexa*®, *Pentavac*®).

Une étude de surveillance publiée à la fin des années 70 rapporte une exposition au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse chez plus de 300 femmes au vaccin contre le tétanos et chez plus de 850 femmes vaccinées à n'importe quel moment au cours de la grossesse sans mettre en évidence d'augmentations du taux de malformations.(31) (265)

Le vaccin est une anatoxine, il peut donc être administré sans problème au cours de la grossesse. Dans les pays en développement, la vaccination est même recommandée au cours du dernier trimestre dans le cadre de la prévention du tétanos néonatal. (265)

5.2 Vaccin contre la diphtérie [En association dans *Repevax*®, *Revaxis*®, *Infanrix tétra*®...]

Les données d'exposition publiées dans la littérature sont peu nombreuses mais rassurantes. Le laboratoire commercialisant le vaccin combiné répertorie une centaine d'expositions sans mettre en évidence de signal particulier. (31)

Bien qu'il ne comporte pas de contre-indication particulière chez la femme enceinte, ce vaccin n'est pas recommandé tout au moins au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. (255)

5.3 Vaccin contre la coqueluche [En association dans *Repevax*, *Infanrix Tetra*®...]

La coqueluche est une maladie très contagieuse évoluant sur un mode endémique avec des cycles périodiques survenant tous les 2 à 5 ans environ. La forme clinique décrite en France sous le terme de coqueluche maligne comporte une détresse respiratoire suivie d'une défaillance polyviscérale accompagnée d'une lymphocytose majeure. (284)

Une étude a montré que lorsqu'une coqueluche apparaît chez un nourrisson, ce sont les membres de la famille et en premier lieu les parents qui sont à l'origine de la contamination par *Bordetella pertussis* dans 76 à 83% des cas. (285)

La vaccination contre la coqueluche est donc recommandée aux adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir (stratégie du cocooning). De plus, à l'occasion d'une grossesse, la mise à jour des vaccinations doit être faite pour le père ; la fratrie et l'adulte en charge de la garde du nourrissons pendant ses premiers mois de vie. Pour la mère la vaccination doit se faire dès l'accouchement puisque l'allaitement ne constitue pas une contre-indication à la vaccination anticoquelucheuse. (265)
Cependant, selon l'OMS on ne dispose pas de suffisamment d'éléments pour recommander une vaccination au cours de la grossesse. (286)

5.4 Vaccin contre les infections à *Haemophilus influenzae* B [*Act-Hib*® et en association dans *Infanrix Quinta*®].

L'immunité naturelle étant acquise pendant les premières années de vie, la vaccination n'a pas d'indication chez l'adulte.

Cependant, la vaccination des femmes enceintes permet le passage transplacentaire des anticorps maternels permettant par la suite une protection du nouveau né pendant sa première année de vie. (287) De ce fait, bien que très peu de données soient disponibles avec ce vaccin, la grossesse n'est pas une contre-indication et dans certains cas la vaccination en fin de grossesse peut être envisagée (31)

5.5 Vaccin contre la méningite à méningocoques [*Vaccin méningococcique A + C polysidique* ®, *Meningitec*®...]

Les méningites et septicémies à méningocoques sont causées par *Neisseria meningitidis*. Les méningocoques sont répartis en plusieurs groupes. Les plus courants retrouvés en France sont les sérogroupes B (61%), C (30%), A (7%), Y et W135. Les tranches d'âge les plus atteintes sont les nourrissons de moins de un an, puis les 1 à 5 ans, mais les cas apparaissent encore jusqu'à 30 ans. Cette maladie est à déclaration obligatoire. (288)

La vaccination est recommandée aux proches contacts d'un malade lorsque le cas est dû à un germe du groupe A ou C ainsi qu'aux adultes jeunes qui se rendent dans des zones à risques épidémiques.

Il n'y a pas de restriction particulière chez la femme enceinte ; le passage d'anticorps maternels à travers le placenta permet en outre d'assurer la protection de l'enfant dans les premiers mois de sa vie. (255)

Quelques données rapportent l'absence d'incident lors de l'utilisation du vaccin en fin de grossesse mais aussi pendant le premier trimestre. (31)

La grossesse ne constitue pas une contre indication pour ce vaccin mais **son utilisation doit tout de même être limitée aux situations de forte contagiosité.**

5.6 Vaccin contre la fièvre typhoïde [*Typhim VI*®, *Typherix*®]

Transmise par voie digestive, la typhoïde est devenue rare en France mais elle reste fréquente dans de nombreux pays en développement. Le vaccin commercialisé en France est un extrait polysaccharidique de la capsule de *Salmonella typhi* (255)

Les données provenant de 174 femmes enceintes vaccinées par inadvertance par le vaccin de la fièvre typhoïde n'ont pas révélé d'augmentation des malformations ou d'autres effets indésirables. (31)

Le Collège américain des Gynécologues et Obstétriciens ne **déconseillent pas la vaccination contre la typhoïde en cas de voyage prolongé en zone endémique.** (31)

5.7 Vaccin contre les infections à pneumocoques (Prevenar, Pneumo 23)

Les pneumocoques sont des bactéries pouvant engendrer de nombreuses maladies plus ou moins graves: des otites moyennes, des pneumonies responsables de complications respiratoires, des méningites et des septicémies pouvant être mortelles. (289)

Après l'âge de deux ans, la vaccination n'est recommandée que pour les enfants et les adultes à risque (absence de rate, infection par le VIH, etc.). (290)

Aucune augmentation du taux de malformation, ou de mortalité n'a été mise en évidence chez 235 enfants nés de mères originaire de Nouvelle-Guinée et vaccinée par le vaccin contre le pneumocoque à 23 valences au cours du troisième trimestre de leur grossesse. Aucun effet indésirable n'a été également rapporté dans plusieurs séries de cas d'expositions au Pneumo 23 au cours de la deuxième moitié de la grossesse (31)

En conclusion, ce vaccin **peut être administré au cours de la grossesse chez les patientes atteintes de maladies chroniques** susceptibles d'aggraver le risque de complications liées à une infection à pneumocoques.

6. Conclusion

La vaccination de la femme enceinte est rarement urgente. Les vaccins inactivés comme les vaccins vivants peuvent généralement être reportés après la grossesse.

Vaccin	Administration à la femme enceinte
Coqueluche (en association dans <i>Repevax</i> ®, <i>Infanrix Tetra</i> ®...)	Déconseillé
Diphtérie (en association dans <i>Revaxis</i> ®, <i>Repevax</i> ®...)	Autorisé mais à éviter au premier trimestre
Fièvre jaune (<i>Stamaril</i> ®)	Possible si déplacement zone endémie
Grippe (<i>Vaxigrip</i> ®, <i>Influvac</i> ®, <i>Gripguard</i> ®, <i>Mutagrip</i> ®)	Autorisé, voire recommandé
Grippe H1N1 (<i>Panenza</i> ®)	Autorisé, voire recommandé
Haemophilus Influenzae B (<i>Act-Hib</i> ®)	Possible
Hépatite A (<i>Havrix</i> ®, <i>Avaxim</i> ®)	Non recommandé sauf si risque important
Hépatite B (<i>Vaccin Genhevac B</i> ®, <i>HBVax pro</i> ®, <i>Engerix B</i> ®)	Possible si risque important

Méningite à méningocoques (<i>Vaccin méningococcique A + C polyosidique</i> ®, <i>Meningitec</i> ®...)	Possible si risque important
Oreillons (en association dans <i>Priorix</i> ® et <i>MMR Vax Pro</i> ®).	Eviter une grossesse au cours du mois suivant la vaccination. Si vaccination par inadvertance, on rassure.
Pneumocoque (<i>Prevenar, Pneumo 23</i>)	Possible si risque important.
Poliomyélite (vaccin inactivé : <i>Imovax Polio</i> ® et en association : <i>Repevax</i> ®...)	Autorisé mais de préférence pas avant le 2ème trimestre.
Rage (<i>Vaccin rabique Pasteur</i> ®)	Curatif : Autorisé Préventif : Déconseillé
Rougeole (<i>Rouvax</i> ®, et en association : <i>Priorix</i> ®, <i>MMR Vax Pro</i> ®).	Contre indiqué Si vaccination par inadvertance, on rassure la patiente.
Rubéole (<i>Rudivax</i> ®, et en association : <i>Priorix</i> ®, <i>MMR Vax Pro</i> ®).	Contre indiqué. Si vaccination, pas de grossesse au cours du mois suivant. Si vaccination par inadvertance, on rassure la patiente.
Tétanos (<i>Vaccin tétanique pasteur</i> ® et en association : <i>Repevax</i> ®, <i>Revaxis</i> ®)	Autorisé voire recommandé en prévention tétanos néonatal.
Tuberculose (<i>Vaccin BCG SSI</i> ®)	Déconseillé
Typhoïde (<i>Typhim VI</i> ®, <i>Typherix</i> ®)	Déconseillé
Varicelle (<i>Varivax</i> ®, <i>Varilix</i> ®)	Contre indiqué. Si vaccination, pas de grossesse au cours des 3 mois suivants

THESE SOUTENUE PAR : ANNE-CLAIRE CUVEX-COMBAZ

TITRE : PATHOLOGIES COURANTES A L'OFFICINE AU COURS DE LA GROSSESSE

CONCLUSION

Compte tenu de la toxicité de nombreux médicaments d'usage courant durant la grossesse, il convient de disposer, pour le pharmacien comme pour la femme enceinte, d'une meilleure appréciation de la balance bénéfice/risque des classes thérapeutiques fréquemment employées au cours de la période de gestation.

Le dictionnaire Vidal (livre de référence le plus souvent retrouvé à l'officine) ne garantit malheureusement pas encore, à ce jour, d'une actualisation de la rubrique « Grossesse » pour toutes les spécialités.

Or, le pharmacien est un acteur particulièrement impliqué et sollicité pour l'information sur les médicaments, en particulier dans l'appréciation de leurs risques potentiels mais il ne bénéficie pas toujours de documents de références fiables et rapides d'utilisation.

L'objectif de cette thèse est donc de proposer au pharmacien d'officine, des stratégies médicamenteuses, à l'aide d'un organigramme, pour des pathologies courantes fréquemment rencontrées au cours de la grossesse.

Le but ultime est la réalisation d'un guide thérapeutique d'une quinzaine de pages, sous l'égide du Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble, destiné à la fois au pharmacien pour optimiser ses conseils mais surtout à la femme enceinte afin d'éviter les éventuelles erreurs d'automédication et les craintes liées à certaines prescriptions.

Ce projet nécessiterait évidemment d'être poursuivi sur d'autres pathologies (cardiaques, endocriniennes, psychiatriques) et d'autres sujets comme la dépendance aux drogues et médicaments, mais aussi être réalisé pour la femme allaitante.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 8 septembre 2011

LE DOYEN



Professeur Christophe RIBUOT



LE PRESIDENT DE LA THESE



Professeur Christophe RIBUOT

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) Lacroix I, Hurault C., Sarramon MF et al. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database Eur J Clin Pharmacol 2009; **65**:839–846
- 2) Damase-Michel C et coll. « Self medication during pregnancy » 29^{ème} journée de pharmacovigilance, Clermont Ferrand : 9-11 avril 2008. Fundamental Clin Pharmacol 2008 ; **22** :96
- 3) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation : a reference guide to fetal and neonatal risk. In. Philadelphie : Lippincott Williams&Wilkins ; 8^e ed, 2008
- 4) Obican, Finnell RH, Mills JL, Shaw Gm, Scialli AR. Folic acid in early pregnancy: a public health success story. The FASEB journal 2010; **24**: 4167-4174
- 5) Perrin AE, Simon C. « Nutrition de la femme enceinte » Cah Nut Diet -Elsevier Masson-2002 ; **37** : 59-64
- 6) Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <http://www.anses.fr/index.htm>. Consultation janvier 2011
- 7) Khoshnood B, Blondel B. « Prévention des anomalies de fermeture du tube neural – Supplémentation en acide folique ou fortification des produits alimentaires ». J. Gynecol.Obstet Biol Reprod 2005 ; **34** : 735-737
- 8) Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural tube defects, N England J Med 1999; **341**(20) :1509-1519
- 9) Obican, Finnell RH, Mills JL, Shaw Gm, Scialli AR. Folic acid in early pregnancy: a public health success story. The FASEB journal 2010; **24**: 4167-4174
- 10) Ferreira E. L'acide folique et la prévention des anomalies du tube neural . Québec pharmacie. 2000 ; **47** :726-730

- 11) Wilson RD, Gregory Davies G, Désilets V. L'apport en acide folique pour la prévention des anomalies du tube neural et d'autres anomalies congénitales. Directives cliniques de la SOGC, 2003; **138**: 1-8
- 12) Wen SW, Chen XK, Rodger M. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia. Am. J. Obstet Gynecol.2008 ;**198**, 45.e1– 45.e7
- 13) Holmes-Siedle M, Dennis J, Lindenbaum RH, Galliard A. Long term effects of periconceptional multivitamin supplements for prevention of neural tube defects: a seven to ten year follow up” Arch Dis Child 1992; **67**: 1436-1441
- 14) Czeizel AE et Dobo M .Postnatal somatic and mental development after periconceptional mutivitamin supplementation. Arch Dis Child 1994; **70** (3): 229-233
- 15) Perrin AE, Simon C. Nutrition de la femme enceinte.Cah Nutr. Diét 2002 ; 37 : 59-64
- 16) Rédaction Prescrire. Prévention du spina bifida. Supplémenter en acide folique dès avant la grossesse. Rev prescrire. 2001; **220** : 600-611
- 17) De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP.Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database Syst Rev. 2010;10:CD007950.
- 18) Berkane N, Uzan S. «Supplémentation de la femme enceinte. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004 ; **33** : 1S33-1S36
- 19) Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins.
<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC> Consultation janvier 2011
- 20) MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. Lancet 1991; **338**: 131-137
- 21) Rédaction Prescrire .Acide valproïque : des effets à long terme sur les enfants exposés in utéro. Rev prescrire 2009 ; **29** (311) : 667-671

- 22) Houet T, Vabret F, Herlicoviez M et al. Comparaison de la consommation d'alcool avant et pendant la grossesse. A partir d'une série de 150 femmes. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005 ; **34** : 687-693
- 23) De Chazeron I, Llorca PM, Ughetto S et al. Is pregnancy the time to change alcohol consumption habits in France? Alcohol Clin Exp Res 2008; **32** (5): 868-873
- 24) Ervalahti N, Korkman M, Fagerlund A, Autti-Rämö I, Loimu L, Hoyme HE. Relationship between dysmorphic features and general cognitive function in children with fetal alcohol spectrum disorders. Am J Med Genet A 2007; **143**(24): 2916-2923
- 25) Salonne C, Fournié A, Biquard F, Gillard P, Descamps P. Alcool et grossesse. EMC 5-048-M-20 2004. En ligne
- 26) <http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/06/dp060911.pdf>. Consultation aout 2011
- 27) Patra J, Bakker R, Irving H, Jaddoe V, Malini S, Rehm J. Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses. BJOG. 2011. En ligne 6 juil 2011. Sous presse
- 28) Toutain S, Simmat-Durand L, Crenn-hébert C, et al. Conséquences pour l'enfant à naitre, du maintien de la consommation d'alcool pendant la grossesse. Archives de pédiatrie 2010 ; **17** : 1273-1280
- 29) Seror E, Chapelon E, Bué M, et al. Lejeune C. Alcool et grossesse. Archives de pédiatrie 2009 ; **16** : 1364-1373
- 30) Varescon Isabelle *et al.*, « Le syndrome d'alcoolisation fœtale : état de la question » ,*Psychotropes*, 2006 ; **12** : 113-124
- 31) Reprorisk® system [Internet Database]. Greenwood Village, Colo :Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Reprotox& Teris

- 32) Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ: Moderate alcohol intake during pregnancy and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* **155** (4):305-312, 2002.
- 33) Alvik A, Torgersen AM, Aalen OO, Lindemann R. Early Hum Dev. Binge alcohol exposure once a week in early pregnancy predicts temperament and sleeping problems in the infant. *Early Hum Dev.* 2011 Sous presse
- 34) Vabre M. « Zéro alcool pendant la grossesse » : évaluation des connaissances des accouchées concernant ces recommandations. *La Revue Sage-Femme* 2010 ; **9** : 221-226
- 35) Aldridge A., Bailey J., Neims A.H.. The disposition of caffeine during and after pregnancy. *Semin Perinatol* 1981; **5** : 310-314
- 36) Bakker R, Steegers EA, Obradov A, Raat H, Hofman A, Jaddoe VW. Maternal caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jun; **91**(6):1691-1698.
- 37) Stefanidou EM, Caramellino L, Patriarca A, Menato G. Maternal caffeine consumption and sine causa recurrent miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 5 pages. Sous presse.
- 38) Greenwood DC, Alwan N, Boylan S, Cade JE, Charvill J, Chipps KC, Cooke MS et al. Caffeine intake during pregnancy, late miscarriage and stillbirth. *Eur J Epidemiol.* 2010; **25**(4) :275-280.
- 39) Robinson LE, Spafford C, Graham TE, Smith GN. Acute caffeine ingestion and glucose tolerance in women with or without gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009; **31**:304–312.
- 40) Browne ML: Maternal exposure to caffeine and risk of congenital anomalies: a systematic review. *Epidemiology* 2006; **17**(3):324-331. Abstract

- 41) Mongraw-Chaffin ML, Cohn BA, Cohen RD, Christianson RE: Maternal smoking, alcohol consumption, and caffeine consumption during pregnancy in relation to a son's risk of persistent cryptorchidism: a prospective study in the Child Health and Development Studies cohort, 1959-1967. *Am J Epidemiol* 2008; **167**(3):257-261
- 42) Adén U. Methylxanthines during pregnancy and early postnatal life. *Handb Exp Pharmacol*. 2011; **200** :373-389
- 43) Piche T, Dapoigny M, Bouteloup C et al. Recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de la constipation chronique de l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ; **31**:125-135
- 44) Welsh A. Hyperemesis, gastrointestinal and liver disorders in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol* 2005;**15**:123–131
- 45) Parry E, Shields R, Turnbull AC The effect of pregnancy on the colonic absorption of sodium, potassium and water. *J Obstet Gynaecol* 1970; **77** :616–619
- 46) Derbyshire EJ, Davies J, Detmar P Changes in Bowel Function: Pregnancy and the Puerperium. *Dig Dis Sci*. 2007; **52**:324–328
- 47) Müller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, et al. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**: 232–242
- 48) Milman N, Byg KE, Bergholt T, et al. Side effects of oral iron prophylaxis in pregnancy – myth or reality? *Acta Haematol* 2006; **115**:53–57 Abstract
- 49) Ferreira E. Constipation et hémorroïdes Grossesse et allaitement. Guide thérapeutique, 2007 ; **26** : 463-481
- 50) Morin C, Besoins nutritionnels et malaises courants de la grossesse. Québec Pharmacie 2006 ; **53**:523-528
- 51) Centre de Référence sur les Agents Tératogènes <http://www.lecrat.org/> Dernière consultation septembre 2011

- 52) Ács N, Banhidy F, Puho E, Czeizel. Senna treatment in pregnant women and congenital abnormalities in their offspring—A population-based case-control study. *Reproductive Toxicology* .2009 ; **28** : 100–104
- 53) Gattuso JM. Adverse effects of drugs used in the management of constipation and diarrhoea. *Drug Saf.*1994; **10** (1): 47-65. Abstract
- 54) Jick H, Holmes LB, Hunter JR, Madsen S, et al.: First- trimester drug use and congenital disorders. *JAMA* 1981; **246**:343- 346
- 55) Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, et al.: First- trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985; **65**:451-455. Abstract
- 56) Jewell DJ, Young G. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2 Abstract
- 57) American Gastroenterological Association. AGA technical review on constipation. *Gastroenterol* 2000 ; **119**(6) :1766-78
- 58) Ferreira E. La diarrhée. Grossesse et allaitement. *Guide thérapeutique*.2007; **27**: 483-490
- 59) Rédaction prescrire. Diarrhée aiguës passagères des adultes. *Rev prescrire*. 2011 ; **31**(334) : 621-622
- 60) Einarson A, Mastroiacovo P, Arnon J et al. Prospective, controlled, Multicentre study of loperamide in pregnancy. *Can J Gastroenterol* 2000; **14**(3): 185-7
- 61) Kallen B, Nilsson E, Otterblad Olausson P. maternal use of loperamide in early pregnancy and delivery outcome. *Acta Paediatr* 2008; **97**(5):541-5
- 62) Masson G, Mares P, Prat D, Joubert B, Bonneau D- « Douleurs liées à l'état de grossesse ». *CHU de Nîmes. La lettre des actualités périnatales du Languedoc Roussillon* Décembre 2004 ; 16

- 63) Centre national des ressources de lutte contre la douleur. <http://www.cnrdr.fr/Les-antalgiques-utilisables.html>. Consultation janvier 2011
- 64) Rédaction Prescrire. Antalgiques et grossesse. Rev prescrire.2000; **20** (203): 127-138
- 65) Battu C. Douleur en pratique. Le Moniteur des pharmacies. 2008; **2718** : 2
- 66) Czeizel AE, Dudas I, Puho E « Short term paracetamol therapy during pregnancy and lower rate of preterm birth. Paediatr. Perinat Epidemiol 2005; **19**: 106-111. Abstract
- 67) Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism . Epidemiology. 2010 Nov; **21**(6):779-85
- 68) Farquhar H, Stewart A, Mitchell E, Crane J, Evers S, Weatherall M, Beasley R. The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. Clin Exp Allergy. 2010 Jan; **40**(1):32-41
- 69) Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort stud. Br Med J, 2003;**327**:368-374
- 70) Keim SA, Klebanoff MA. Aspirin use and miscarriage risk Epidemiology 2006 ; **17**(4) :435-439
- 71) Ferreira E. Migraines et douleurs. Grossesse et allaitement: guide thérapeutique, 2007; **33**: 599-637
- 72) Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs : population based observational study and case control study BMJ 2001; **322**: 266-270

73) Rédaction Prescrire. AINS en début de grossesse et risque de fausse couche. Rev prescrire 2007 ; **27**: 192-193

74) Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Berard A: Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2006;**77**:268-279. Abstract

75) Kallen BA et Otterblad Olausson P Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. Reprod toxicol 2003; **17** (3): 255-261

76) Rappel sur la contre-indication des AINS à partir du début du 6^{ème} mois de la grossesse quelle que soit la voie d'administration. www.afssaps.fr. Consultation janvier 2011

77) Damase M, Christaud J, Berrebi A, Lacroix I, Montastruc JL.. What do pregnant women know about non-steroidal anti-inflammatory drugs? Pharmacoepidemiology and drug safety 2009; **18**: 1034-1038

78) Bongard V, Me´nard-Tache´ S, Bagheri H, et al. Perception of the risk of adverse drug reactions : differences between health professionals and non health professionals. Br J Clin Pharmacol 2002; **54**: 433–436

79) Khan K, Chang J: Neonatal abstinence syndrome due to codeine. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997; **76**: 59-60

80) Cook MN, Olshan AF, Guess HA, et al. «Maternal medication use and neuroblastoma in offspring. Am J Epidemiol 2004; **159**:721-731

81) Kopecky EA, Ryan ML, Barrett JFR, et al.Fetal response to maternally administered morphine. Am J Obstet Gynecol 2000; **183**:424-430

82) Regan J, Chambers F, Gorman W, MacSullivan R: Neonatal abstinence syndrome due to prolonged administration of fentanyl in pregnancy. BJOG 2000;**107**:570-572

- 83) van Runnard Heimel PJ, Schobben AF, Huisjes AJ, Franx A, Bruinse HW: The transplacental passage of prednisolone in pregnancies complicated by early-onset HELLP syndrome. *Placenta* 2005; **26**:842-845
- 84) Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004;**18**:93–101
- 85) Suduca JM, Staumont G, Suduca P; Hemorroïdes ; Encyclopedie médico chirurgicale, gastro enterologie, 9-086-A-10 ; 2001. En ligne
- 86) Gojnic M, Dugalic V, Papic M, Vidaković S, Milićević S, Pervulov M. The significance of detailed examination of hemorrhoids during pregnancy. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology* 2005; **32**:183–184. Abstract
- 87) Avsar AF, Keskin HL- Haemorrhoids during pregnancy- *Journal of Obstetrics and gynaecology*, 2010; **30**(3): 231–237
- 88) Brunet C, Vinet S. Toute la vérité sur les hémorroïdes ! *Quebec Pharmacie* 2003 ; **50** (5) :362-367
- 89) Quijano CE, Abalos E. Conservative management of symptomatic and/or complicated haemorrhoids in pregnancy and the puerperium. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; **3** Abstract
- 90) Alonso-Coello P, Mills E, Heels-Ansdell D et al. Fiber for the treatment of hemorrhoids complication: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**(1):181-188
- 91) Kaidar-Person O, Person B, Wexner SD. Hemorrhoidal disease: a comprehensive review. *J Am Coll Surg* 2007; **204**(1):102-17
- 92) Kristensen DM, Hass U, Lesné L et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod.* 2011; **26**(1):235-44.

- 93) Jiang ZM, Cao JD. The impact of micronized purified flavonoid fraction on the treatment of acute haemorrhoidal episodes. *Current Medical Research and Opinion* 2006; **22**:1141–1147. Abstract
- 94) Bukshee K, Takkar D, Aggarwal N. Micronised flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 1997; **57**:145–151
- 95) Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Interventions for leg edema and varicosities in pregnancy. What evidence? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; **129**(1):3-8
- 96) Greenspon J, Williams S, Young H, Orkin B. Thrombosed external hemorrhoids: outcome after conservative or surgical management. *Dis Col Rectum* 2004;**47**(9):1493-1498. Abstract
- 97) Bacak SJ, Callaghan WM, Dietz PM, Crouse C: Pregnancy-associated hospitalizations in the United States, 1999-2000. *Am J Obstet Gynecol* 2005, **192**(2):592-597
- 98) Gilsrap LC3rd, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; **38**: 81-91
- 99) SYNGOF, Syndicat National des Gynecologues Obstétriciens de France. <file:///E:/grossesse%20et%20infections%20urinaires/Syngof.htm>. Consulté en aout 2011
- 100) Ferreira E. « Infections urinaires » Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. 2007 ;**16** : 293-303
- 101) Kenyon S L , Taylor D J , Tarnow-Mordi W ORACLE Collaborative Group , Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial . *Lancet* 2001 ; **357** (9261) : 989 – 994
- 102) Mathai D, Jones RN, Pfaller MA. Epidemiology and frequency of resistance among pathogens causing urinary tract infections in 1510 hospitalized patients: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program(North America). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; **40**:129-136 Abstract

- 103) Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital anomalies: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; **184**:1289-1296
- 104) Ramus RM, Sheffield JS, Mayfield JA, Wendel GD Jr: A randomized trial that compared oral cefixime and intramuscular ceftriaxone for the treatment of gonorrhea in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*,2001 ;**185**:629-632
- 105) Larsen, H.; Nielsen, G.L.; Moller, M.; Ebesen, F.; Schonheyder, H.C. and Sorensen, H.T.: Birth outcome and risk of neonatal hypoglycaemia following in utero exposure to pivmecillinam: A population-based cohort study with 414 exposed pregnancies. *Scand. J. Infect. Dis.*2001; **33**:439-444 Abstract
- 106) Vinther Skriver M, Nørgaard M, Pedersen L, Carl Schönheyder H, Sørensen HT. Pivmecillinam and adverse birth and neonatal outcomes: a population-based cohort study. *Scand J Infect Dis.* 2004;**36**(10):733-737 Abstract
- 107) Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001; **153**(10):961-968
- 108) Czeisel A, Rockenbaer M, et al. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol* 2001;**15**:637-646
- 109) AFSSAPS <http://www.fascicules.fr/data/consensus/infectiologie-infections-urinaires-communataires-adultes-AFSSAPS-2005-complet.pdf>. Consultation juillet 2011
- 110) Arnaud E, Spiesser-Robelet L, Bourdon O, Sibony O. Antibiotiques et grossesse. *EMC. Antibiotiques*.2009 ; **11** : 65-80. En ligne
- 111) <http://www.urofrance.org> « les prescriptions des antibiotiques à visée urologique chez la femme enceinte » Consultation juillet 2011

- 112) Usta TA, Dogan O, Ates U, Yucel B, Onar Z, Kaya E. Comparison of single-dose and multiple-dose antibiotics for lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011 ; **114**: 229-233
- 113) Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Quelle est l'innocuité des médicaments utilisés en cas d'infection urinaires pendant la grossesse. <http://www.cbip.be/PDF/Folia/2003/P30F12E.pdf> Consultation juillet 2011
- 114) Bruyère F., Cariou G, Boiteux JP, Hoznek A, Mignard JP, Escaravage L, et al. Pyélonéphrites aiguës ». *Progrès en Urologie.* 2008 ; **18**: S14-S18
- 115) Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1). Abstract
- 116) Ferrara P, Romaniello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M, Cataldi L. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: A randomized controlled trial in children. *Scand J Urol Nephrol* 2009; **9** :1-5.
- 117) Head KA. Natural approaches to prevention and treatment of infections of the lower urinary tract. *Altern Med Rev.* 2008 Sep;13(3):227-244
- 118) Dugoua JJ, Seely D, Perri D, Mills E, Koren G. Safety and efficacy of cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol.* 2008 Winter;15(1):e80-e86.
- 119) Venail F, Crampette L. Prise en charge de la toux chronique par l'ORL. *Ann Fr Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2004 ; **121** (6) : 322-326
- 120) Rédaction prescrire. « Situations courantes d'automédication. Toux gênantes ». *Rev Prescrire.* 2008; **299**: 676-677
- 121) Montrieux C. et Montesi E. Que peut-on prescrire à une femme enceinte ou allaitante. *La Revue de la Médecine Générale.* 2006 ; **234** : 276-284

- 122) Martin B, Kurdy K. Le rhume et la grippe chez la femme enceinte ou qui allaite : une mise à jour. Québec Pharmacie 2005 ; **52** (9) : 609-613
- 123) Lamarre D. Médicaments contre les symptômes du rhume et de la grippe. « Un arsenal à manipuler avec précaution. Le Médecin du Québec, 2001 ; **36**(9) : 43-53
- 124) Rédaction pharmanews.
<http://www.pharmacap.ch/d2wfiles/document/2625/5023/0/PN2019.pdf> Consultation mars 2011
- 125) Dr E Elefeant et coll. FMC « Comment bien traiter une femme enceinte »
<http://www.orl75.com/journal2/N36/N365.pdf> consultation mars 2011
- 126) Einarson A, Lyszkiewicz D, Koren G. The safety of dextromethorphan in pregnancy. Results of a controlled study. Chest 2001; **119**(2): 466-469
- 127) Werler MM. Teratogen update: pseudoephedrine. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2006;**76**(6):445-452 Abstract
- 128) Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E. Epidemiologic analysis of prenatal exposure to cough medicines containing dextromethorphan : no evidence of human teratogenicity. Teratology 2001; **63**: 38-41 Abstract
- 129) Bartfai Z, Kocsis J, Puho EH, Czeizel AE. A population- based case-control teratologic study of promethazine use during pregnancy. Reprod Toxicol 2008; **25**:276-285
- 130) Petik D, Acs N, Banhidy F, Czeizel AE: A study of the potential teratogenic effect of large doses of promethazine used for a suicide attempt by 32 pregnant women. Toxicol Ind Health 2008; **24**: 87-96
- 131) Ferreira E. Nausées et vomissements. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. 2007, **24**: 435-447

132) www.has-sante.fr commission de la transparence. Avis 17 novembre 2010. Consultation mars 2011

133) <http://www.informationhospitaliere.com/medicament-6143-toplexil-0-33-sirop.html>
Consulté en mars 2011

134) <http://www.chu-toulouse.fr/-le-conseil-a-la-femme-enceinte-#art1001>. Consulté en février 2011

135) Crowell C, Lyew RV, Givens M, Deering SH. Caring for the mother, concentrating on the fetus: intravenous N-acetylcysteine in pregnancy. *Am J Emerg Med.* 2008;**26**(6):735

136) Beloosesky R, Gayle DA, Ross MG. Maternal N-acetylcysteine suppresses fetal inflammatory cytokine responses to maternal lipopolysaccharide. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;**195**(4):1053-1057

137) Erebara A, Bozzo P, Adrienne Einarson A, Koren G. Treating the common cold during pregnancy • *Canadian Family Physician* 2008; **54**: 687-689

138) Redaction prescrire. Médicaments « en libre accès » : liste allongée avec des spécialités à écarter. *Rev prescrire* 2009 : **29**: 257

139) Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **4** Abstract

140) Sherman PW, Flaxman SM: Nausea and vomiting of pregnancy in an evolutionary perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2002, **186**:S190-S197.

141) Broussard CN et Richter JE. « Nausea and vomiting of pregnancy » *Gastroenterol Clin North AM* 1998; **27**(1) : 123-151 Abstract

142) Miller F. Nausea and vomiting in pregnancy: the problem of perception—is it really a disease? *Am J Obstet Gynecol* 2002;**186**: S182–S183

- 143) Thoulon JM. Petits maux de la grossesse EMC-Gynécologie Obstétrique 2005 ;**2** :227–237
- 144) Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA, Trichopoulos D, Adami HO, Hsieh CC. Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone : a prospective study. *Obstet Gynecol* 2003; **101**: 639-644
- 145) www.motherisk.org/women/morningsickness. Consultation octobre 2010
- 146) Swallow BL, Lindow SW, Masson EA, Hay DM. Psychological health in early pregnancy: relationship with nausea and vomiting. *J Obstet Gynaecol* 2004; **24**: 28–32
- 147) Klebanoff MA et Mills JL. Is vomiting during pregnancy teratogenic? *BMJ* 1986; **292**:724-726
- 148) Rédaction Prescrire. Nausées et vomissements de la grossesse : Infos-patients. *Rev Prescrire* 2009 ; **309**.
- 149) Williamson C. Drugs in pregnancy. Gastrointestinal disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001 ; **15** : 937-952
- 150) Latva-Pukkila U, Isolauri E, Laitinen K. Dietary and clinical impacts of nausea and vomiting during pregnancy. *J Hum Nutr Diet*. 2010; **23**: 69–77 Abstract
- 151) Bischoff SC, Renzer C. Nausea and nutrition. *Auton Neurosci*. 2006; **129**:22–27.
- 152) Arsenault MY, Lane CA. Prise en charge des nausées et vomissements durant la grossesse. *Directives cliniques de la SOGC*. 2002; **120**.
- 153) Shrim A, Boskovic R, Maltepe C, Navios Y, Garcia-Bournissen F, Koren G. Pregnancy outcome following use of large doses of vitamin B6 in the first trimester. *J Obstet Gynaecol*. 2006; **26**:749–751

- 154) Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. *The New England Journal of Medicine*. 2009; **360** (24): 2528-2535
- 155) Berkovitch M, Elbirt D, Addis A, Schuler-Faccini L, Ornoy A. Fetal effects of metoclopramide therapy for nausea and vomiting of pregnancy. *N Engl J Med* 2000; **343**(6):445–446.
- 156) Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol*. 2002; **186**: S256–S261
- 157) http://www.cnsf.asso.fr/journees/pdf/5eme/petits_maux_de_la_grossesse_Florence-COMTE.pdf. Consultation février 2011
- 158) Ducarme G, Chatel P, Luton D. Vomissements incoercibles de la grossesse. EMC, Gynécologie/Obstétrique, 2007. En ligne
- 159) Rédaction Prescrire. Métopimazine hors prescription Vogalib°. Pas de progrès pour répondre aux plaintes de nausées et vomissements à l'officine *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (255) : 730-731
- 160) Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, doubleblind placebo-controlled study. *Obstet Gynecol*. 1991; **78**(1):33–36]
- 161) Vutyavanich T, Wongtra-Ngan S, Ruangsri R. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; **173**: 881–884
- 162) Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000;**62**(6):385–392. Abstract

- 163) Raja A, Egan LJ Gastroesophageal reflux disease in pregnancy Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2007; **21**(5): 793–806
- 164) Dowswell T, Neilson JP. Interventions for heartburn in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2008;4: Abstract
- 165) Ferreira E. Reflux gastro-oesophagien et ulcère gastro-duodéal. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique, 2007 ; 25 : 249-262
- 166) Zerbib F et Galmiche JP. Traitement du reflux gastro œsophagien de l'adulte. Encycl méd chir, gastro-entérologie, 9-202-C-10, 2002, 11pages. En ligne
- 167) Tytgat GN, Heading RC, Muller-Lissner S et al. Contemporary understanding and Management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting. Aliment Pharmacol Ther 2003; **18**: 291–301
- 168) Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, Schaefer C, Tonningen MR, Clementi M, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2005;**21**:269–275
- 169) Gill SK, O'Brien L, Koren G. The Safety of Histamine 2 (H2) blockers in pregnancy: A Meta-analysis. Dig Dis Sci, 2009; **54** (9):1835-1838
- 170) Savarino V, Glasti M, Scalabrini P et al. Famotidine has no significant effect on gonadal function in man. Gastroenterol Clin Biol 1988; **12**: 19–22
- 171) Schwethelm B, Margolis LH, Miller C et al. Risk status and pregnancy outcome among Medicaid recipients. Am J Prev Med 1989; **5**: 157–163 Abstract
- 172) Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. Safety of protons pump inhibitors in pregnancy: ameta-analysis. Am J Gastroenterol 2009;**104**:1541-5
- 173) Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med. 2010; **363**:2114-2123

- 174) Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. The Safety of Metoclopramide Use in the First Trimester of Pregnancy. *N Engl J Med* 2009; **360**:2528-2535
- 175) Ferreira E. Rhinite allergique et allergies saisonnières. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. 2007 ; **22** :401-415
- 176) Yawn B, Knudtson M. Treating Asthma and Comorbid Allergic Rhinitis in Pregnancy. *Treating Asthma and Allergic Rhinitis in Pregnancy, jabfm* 2007; 20 (3): 189-298
- 177) Demoly P et Viette V. Les médicaments de l'asthme et de la rhinite chez la femme enceinte. *Rev Fr Allergologie* 2009 ; **49**(3) :199-205
- 178) Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines:2010 Revision. 2010 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, 2010; **26** :466-476
- 179) National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**115**:34-46
- 180) Garavello W, Somigliana E, Acaia B, Gaini L, Pignataro L, Gaini RM. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;**151**:137-41.
- 181) Tatsumi K, Ou T, Yamada H, Yoshimura H. Studies of metabolic fate of a new antiallergic agent, azelastine. *Jpn J Pharmacol* 1980;**30**:37-48
- 182) Lange B, Lukat KF, Rettig K, Holtappels G, Bachert C. Efficacy cost-effectiveness, and tolerability of mometasone furoate, levocabastine and cromoglycate nasal sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2005; **95**: 272-282
- 183) Centre antipoison, centre de pharmacovigilance. « Traitement de l'allergie saisonnière chez la femme enceinte ou qui allaite ».

http://www.centres-antipoison.net/lyon/vigitox40/Vigitox_N40.pdf. Consultation septembre 2010

184) Silverman M, Scheffer A, Diaz PV et al. START Investigators groups : Outcome of pregnancy in a randomised controlled study of patients with asthma exposed to budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; **95** : 566-570

185) Blais L, Beauchesne MF, Lemiere C, Elftouh N. "High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations". *J Allergy Clin Immunol* 2009;**124**:1229-1234

186) Barnes ML, Biallostowski BT, Gray RD, Fardon TC, Lipworth BJ. Decongestant effects of nasal xylometazoline and mometasone furoate in persistent allergic rhinitis. *Rhinology* 2005; **43** : 291-295 Abstract

187) Gilbert C, Mazzota P, Loebstein R, Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis : a critical review. *Drug saf* 2005; **28**(8): 707-19

188) Demoly P, Piette V. Asthme et grossesse. *Rev Mal Respir* 2009 ; **26** : 359-379

189) Klossek JM, Serrano E, Dufour X. « Rhinites allergiques, rhinites inflammatoires ». EMC. Oto Rhino laryngologie, 2007 350-A-10. En ligne

190) Weber-Schoendorfer C, Schaefer C: The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective cohort study. *Reprod Toxicol* 2008; **26**: 19-23

191) Kallen B et Olausson PO « Monitoring of maternal drug use in enfant congenital malformations. Does loratidine cause hypospadias? » *Int J Risk Saf Med* 2001 ; **14** :115-119

192) Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratidine during pregnancy : a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008; **31**(9):775-88

- 193) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Evaluation of an association between loratadine and hypospadias--United States, 1997-2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004 Mar 19;53(10):219-21
- 194) Bateman DN, McElhatton PR, Dickinson D, Wren C, Matthews JN, O'Keeffe M, Thomas SH. : A case control study to examine the pharmacological factors underlying ventricular septal defects in the North of England. Eur J Clin Pharmacol 2004;**60**: 635-641
- 195) Metzger WJ, Turner E, Patterson R. The safety of immunotherapy during pregnancy. J Allergy Clin Immunol 1978; 61: 268-272
- 196) Dombrowski, M.P. Asthma and pregnancy. Obstet. Gynecol. 2006, **108**:667-681.
- 197) Clinical Knowledge Summaries http://www.cks.nhs.uk/common_cold. Consultation mars 2011
- 198) Powrie RO. Drugs in pregnancy. Respiratory disease. Best Pract res Clin Obstet gynaecol 2001 ;15(6) : 913-36.
- 199) Ferreira E. Rhume et grippe. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique, 2007 ; **15**: 279-292
- 200) Redaction prescrire. Laparoschisis et pseudoéphédrine pendant la grossesse. Rev Prescrire. 2004 ; **248**(24) : 193-195
- 201) Werler MM. Teratogen update: pseudoephedrine. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2006, **76**(6):445-452
- 202) Centers for Disease Control and Prevention.
http://www.cdc.gov/flu/pdf/influenza_and_pregnancy_letter.pdf Consulté en juillet 2011
- 203) Laibl YR, Sheffield JS. Influenza and pneumonia in pregnancy. Clin Perinatol 2005; **32** : 727-738

- 204) Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admission and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007; **176** : 463-468
- 205) Englund JA. Maternal immunization with inactivated influenza vaccine : rationale and experience. *Vaccine* 2003; **21**: 3460-3464
- 206) Acs N, Banhidy F, Puho E, Czeizel AE. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; **73**(12): 989-996 Abstract
- 207) Conduite à tenir en cas d'épidémie de grippe A H1N1 pour les femmes enceintes. Collège national des gynécologues et obstétriciens français.
http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/H1N1_ET_grossesse_public.pdf Consultation avril 2011
- 208) European Medicines Agency. Assessment report on Novel Influenza (H1N1) outbreak Tamiflu (oseltamivir) Relenza (zanamivir).
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500018448.pdf
Consultation avril 2011
- 209) Hayashi M, Yamane R, Tanaka M, et al. Pregnancy outcome after maternal exposure to oseltamivir phosphate during the first trimester: a case series survey *Nihon Byoin Yakuzaishi Gakkai Zasshi* 2009;**45**:547-50.
- 210) Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; **55** : 15-121
- 211) Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique
http://www.sggg.ch/files/Grippe_pandemique_H1N1_2009.pdf consulté en juillet 2011
- 212) Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Immunisation pendant la grossesse
<http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui220CPG0812f.pdf> Consulté en juillet 2011

- 213) Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations.
<http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide/pdf/p3/a01.pdf> Consultation juillet 2011
- 214) Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep.*; **59**:1-62.
- 215) Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; **192** (4) : 1098-1106
- 216) MacDonald NE, Riley LE, Steinhoff MC. « Influenza immunization in pregnancy », *Obstet Gynecol*, 2009; **114**: 365-367
- 217) Blondel B, Norton J, du Mazaubrun C, Breart G. Évolution des principaux indicateurs de santé périnatale en France métropolitaine entre 1995 et 1998 : résultats des enquêtes nationales périnatales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001; **30** : 552- 64
- 218) Braillon A, Dubois G, Bernardy-Prud'homme A. Tabac, grossesse et consultation de tabacologie. *EMC Gynécologie obstétrique et fertilité* 2010 ; **38**: 179-182
- 219) Clark SM, Nakad R. Pharmacotherapeutic management of nicotine dependence in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2011. **38**: 279-311
- 220) <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/626.pdf> « Grossesse et tabac » Consultation aout 2011
- 221) Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med* 1999 ; **16** : 208-215
- 222) Winter E, Wang J, Davies ML, Norman R. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2002; **17**: 3220-3223

223) Delcroix M., Gomez C., Marquis P. Guibert J. Tabac, fertilité et grossesse. EMC, Gynécologie/obstétrique, 2007, 5-048-M-30, 16 pages En ligne.

224) Marpeau L. Tabagisme et complications gravidiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005 ; **34**: 3S130-4

225) Delcroix M, Gomez c. Grossesse et tabac ; évaluation objective des effets du tabagisme par la mesure du monoxyde de carbone expiré : résultats de 13330 mesures lors de l'accouchement. Rev Sage-femme 2006 ; **5** :119-124. En ligne

226) Rasmussen S, Irgens LM. The effect of smocking and hypertensive disorders on fetal growth. BMC pregnancy Childbirth 2006; **6**:16

227) MacArthur C, Knox EG. Smoking in pregnancy: effects of stopping at different stages. Br J Obstet Gynaecol 1988 ; **95** : 551 -5. Abstract

228) Durante AS, Ibidi SM, Lotufo JP, Carvalho RM. Maternal smoking during pregnancy: Impact on otoacoustic emissions in neonates. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011; **75** (9): 1093-1098

229) Rodriguez, A. et Bohlin, G. Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2005; **46**,:246-254

230) Cornelius MD, Ryan CM, Day NL, Goldschmidt L, Willford JA. Prenatal tobacco effects on neuropsychological outcomes among preadolescents. J Dev Behav Pediatr 2001; **22**: 217-25 Abstract

231) Tiesler CM, Chen CM, Sausenthaler S et al. Passive smoking and behavioural problems in children: Results from the LISApplus prospective birth cohort study. Environ Res. 2011 Sous presse.

- 232) Dautzenberg MD. Perturbations des examens biologiques liées au tabagisme chez la femme enceinte : une porte d'entrée pour du parler tabac. Le point de vue d'un biologiste clinicien. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005 ; **34** : 3S279-3S291
- 233) Boutigny H, Boschin F, Delcourt-Debruyne E. Maladies parodontales, tabac et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005 ; **34**: 3S74-3S83
- 234) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Strategies-therapeutiques-medicamenteuses-et-non-medicamenteuses-de-l-aide-a-l-arret-du-tabac-Recommandations-de-bonne-pratique> Consultation juin 2011
- 235) Borgne A, Grangé G. Peut-on aider les femmes enceintes qui fument ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003 ; **32** : 1S41-1S45
- 236) Le Houezec J. Comment prendre en charge les femmes fumeuses ?
Quelles sont les interventions efficaces d'aide à l'arrêt du tabac chez la femme enceinte ?
J Gynécol Obstet Biol Reprod 2005; 34 : 182-193
- 237) Oncken CA, Hatsukami DK, Lupo VR, Lando HA, Gibeau LM, Hansen RJ. Effects of short-term use of nicotine gum in pregnant smokers. *Clin Pharmacol Ther*, 1996; **59**(6): 654-661 Abstract
- 238) Alwan S, Reefhuis J, Botto LD, Rasmussen SA, Correa A, Friedman JM; National Birth Defects Prevention Study. Maternal use of bupropion and risk for congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; **203**(1):52
- 239) Izi B, Martin SE, Dundas KC, Liston WA, Calder AA, Douglas NJ. Sleep complaints: snoring and daytime sleepiness in pregnant and pre-eclamptic women. *Sleep Med* 2005; **6**: 163–169
- 240) Pien GW, Schwab RJ: Sleep disorders during pregnancy. *Sleep* 2004; **27**: 1405–1417

- 241) Neau JP, Texier B, Ingrand P. Sleep and Vigilance Disorders in Pregnancy Eur Neurol 2009; **62**:23–29
- 242) Sahota PK, Jain SS, Dhand R. Sleep disorders in pregnancy. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2003; **9**: 477-483 Abstract
- 243) Santiago JR, Nolledo MS, Kinzler W, Santiago TV. Sleep and sleep disorders in pregnancy. Ann Intern Med 2001; **134**: 396-408
- 244) Lee KA, Gay CL. Sleep in late pregnancy predicts length of labor and type of delivery. Am J Obstet Gynecol 2004; **191**: 2041-2046
- 245) Battu Caroline. « Troubles du sommeil en pratique ». Médicament familial et grossesse. Le Moniteur des pharmacies- 2008 ; **2718** : 11]
- 246) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
www.afssaps.fr. Livret Médicaments et Grossesse : Psychiatrie. Consultation juin 2011
- 247) Ferreira E. « Dépression et troubles anxieux ». Grossesse et allaitement, guide thérapeutique. 2007; **30**: 539-60].
- 248) McMahon J. Le traitement de l'insomnie chez la femme enceinte. Quebec pharmacie ; **57** : 17-21
- 249) Silber MH. Chronic insomnia. N Engl J Med 2005; **353**: 803-810
- 350) Norstedt BW, Stiller CO, Bergman U, et coll. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonist during pregnancy : neonatal outcome and congenital malformations. Pharmacoepidemiol drug saf 2007; **16**: 1203-1210
- 251) Wang LH, Lin HC, Lin CC, Chen YH .Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy, Clin Pharmacol Ther. 2010; **88**(3):369-74

- 252) Wikner BN, Källén B. Are hypnotic benzodiazepine receptor agonists teratogenic in humans ? J Clin Psychopharmacol. 2011; **31** (3): 356-9
- 253) Agence de la santé publique du Canada. Le guide pratique d'une grossesse en santé. www.phac-aspc.gc.ca/hp-gs/pdf/hpguide-fra.pdf. Consulté en mars 2011
- 254) Brousse G. Vaccinations. EMC, Traité de médecine Akos 2006, 7-1060. 11 pages En ligne
- 255) Goujon C. Grossesse et vaccination. Encycl Med Chir., Gynecologie/obstétrique, 5-048-M-15, 2000. 4 pages En ligne
- 256) Suzano CES, Amaral E, Papairdanou PM - The effects of yellow fever immunization inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. Vaccine 2006 ; **24** : 1421-1426
- 257) Cavalcanti DP, Salomao MA, Lopez-Camelo J, Pessoto MA. Early exposure to yellow fever vaccine during pregnancy. Trop Med Int Health 2007; **12**: 833-837
- 258) Centers for Disease Control. « Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome », MMWR Recomm Rep, 2001; **50**: 1-23
- 259) World health organization. www.who.int/wer/2008/wer8332.pdf Consultation juin 2011
- 260) Minussi L, Morhdieck R, Bercini M, et al. Prospective evaluation of pregnant women vaccinated against rubella in southern Brazil. Reprod toxicol 2008; **25**(1): 120-123
- 261) Rédaction Prescrire. Contre indication des vaccins chez la femme enceinte. Rev prescrire 2002 ; **231** (22) : 604
- 262) Namaei MH, Ziaee M, Naseh N. Congenital rubella syndrome in infants of women vaccinated during or just before pregnancy with measles-rubella vaccine. Indian J Med Res. 2008; **127**(6):551-4.

- 263) www.chu-rouen.fr/mtp/h/fiches/ROUGEOLE.pdf Consultation juin 2011
- 264) <http://www.ameli-sante.fr/oreilles-nez-et-gorge/oreillons/les-oreillons-ne-sont-pas-une-maladie-benigne/complications-oreillons.html> Consultation juin 2011
- 265) Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2010 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique. www.invs.sante.fr Consultation juin 2011
- 266) Mace G, Gallot V, Vauloup-Fellous C, Picone O. Varicelle pendant la grossesse : mise au point. *Journ Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2008 ; 37 : F22-F28
- 267) Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; **343**: 1548-51
- 268) Shields KE, Galil K, Seward J, Sharrar RG, Cordero JF, Slater E. « Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from the first 5 years of the pregnancy registry », *Obstet Gynecol* 2001; **98** :14-19
- 269) Wilson E, Goss MA, Marin M, Shields KE, Seward JF, 2 Sonja A. Rasmussen SA, Robert G. Sharrar RG. Varicella Vaccine Exposure during Pregnancy: Data from 10 Years of the Pregnancy Registry. *J Infect Dis*. 2008; **197**:S178-84
- 270) Ferreira E. Immunisation. Grossesse et allaitement: guide thérapeutique, 2007; **21**: 391-400
- 271) Tse KY, Ho LF, Lao T. The impact of maternal HBsAG carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. *J Hepatol* 2005; **43**:771-5
- 272) Bacq Y. Hépatite virale B et grossesse. *Gastroentérol biol clin* 2008 ; **32** : S12-S19

- 273) D'Acremont V, Tremblay S, Genton B: Impact of vaccines given during pregnancy on the offspring of women consulting a travel clinic: a longitudinal study. *J Travel Med* 2008; **15**(2):77-81 Abstract
- 274) Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med* 2008 ; **121** (4) : 258-264
- 275) Tamma PD, Steinhoff MC, Omer SB. Influenza infection and vaccination in pregnant women. *Expert Rev Respir Med*. 2010; **4**:321-328.
- 276) Edwards MJ, Saunders RD, Shiota K. Effects of heat on embryos and fetuses. *Int J Hyperthermia* 2003; **19** (3): 295-324
- 277) Haut Conseil Santé Publique : vaccination contre le virus A (H1N1) chez les femmes enceintes au 28/10/09. http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20991028_H1N1.pdf consultation juin 2011
- 278) Tavares F, Nazareth I, Monegal JS, Kolte I, Verstraeten T, Bauchau V. Pregnancy and safety outcomes in women vaccinated with an AS03-adjuvanted split virion H1N1 (2009) pandemic influenza vaccine during pregnancy: A prospective cohort study. *Vaccine*, 2011 ; **29**(37):6358-65
- 279) Rédaction Prescrire. « Grossesse et vaccin contre la grippe ». *Rev Prescr* 2003 ; **23** (244) : 766-769
- 280) Rédaction Prescrire. Vaccins grippaux H1N1v. Vacciner les personnes à risque élevé de complication grave avec des préférences quant au vaccin. *Rev prescrire*, 2009 ; **29**: 806-810
- 281) Rédaction prescrire. Après exposition probable à la rage: vaccination et sérothérapie. *Rev Prescrire*, 2011 ; **329**: 196-197
- 282) Chutivongse S, Wilde H, Benjavonkulchai M, Chomchey P, Punthawong S. Post exposure rabies vaccinations during pregnancy: effects on 202 pregnant women and their infants. *Clin Infect Dis* 1995; **20** :818-820 Abstract

283) INPES. Guide des vaccinations. la vaccination contre le tétanos.
<http://www.inpes.sante.fr> Consultation juin 2011

284) Rapport du Conseil Supérieur d'hygiène publique de France section des maladies transmissibles relatif à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche.

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/r_mt_0205_coqueluche12.pdf Consultation juin 2011

285) Wendelboe AM, Hudgens MG, Poole C, Van Rie A. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of Bordetella pertussis to young infants. Emerging Themes in Epidemiology, 2007, **4**: 15

286) World health organization Note de synthèse: position de l'OMS concernant les vaccins anticoquelucheux. <http://www.who.int/wer/2010/wer8540/fr/index.html> Consultation juin 2011

287) Cavalcante RS, Kopelman BI, Costa-Carvalho BT: Placental transfer of Haemophilus influenzae type b antibodies in malnourished pregnant women. Braz J Infect Dis. 2008 Feb; **12**:47-51

288) Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Les infections invasives à méningocoques en France en 2005 http://www.invs.sante.fr/beh/2006/49/beh_49_2006.pdf Consultation juillet 2011

289) <http://www.infovac.fr/index.php?Itemid=176> Consultation juin 2011

290) <http://www.ameli-sante.fr/infections-et-vaccination/vaccinations/quels-sont-les-vaccins-et-quand-faut-il-les-realiser160/les-vaccins-recommandes/les-vaccins-contre-le-pneumocoque-et-le-meningocoque-de-type160c.html> Consultation juin 2011

291) http://www.ssmg.be/new/files/IMP_Tabac_TestFagerstrom_complet.pdf Consultation juin 2011

ANNEXE

Test de Fagerström (291)

1. Le matin, combien de temps après vous être réveillé fumez-vous votre première cigarette ?

Dans les 5 minutes	3
6 à 30 minutes	2
31 à 60 minutes	1
Plus de 60 minutes	0

2. Trouvez-vous qu'il est difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit (par exemple cinémas, bibliothèques) ?

Oui	1
Non	0

3. A quelle cigarette renoncerez-vous le plus difficilement ?

A la première de la journée	1
A une autre	0

4. Combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne ?

10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
31 ou plus	3

5. Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?

Oui	1
Non	0

6. Fumez-vous lorsque vous êtes malades au point de rester au lit presque toute la journée ?

Oui	1
Non	0

Interprétation : Dépendance :

Très faible	0-2
Faible	3-4
Moyenne	5
Forte	6-7
Très forte	8-10



Serment des Apothicaire

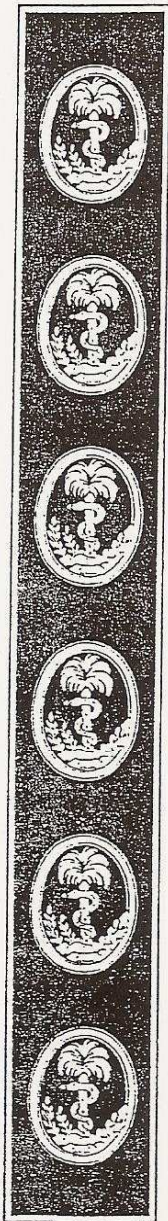
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



CUVEX-COMBAZ Anne-Claire

PATHOLOGIES COURANTES A L'OFFICINE AU COURS DE LA GROSSESSE

RESUME :

Compte tenu de la toxicité de nombreux médicaments d'usage courant durant la grossesse, il convient de disposer, pour le pharmacien comme pour la femme enceinte, d'une meilleure appréciation de la balance bénéfique/risque des classes thérapeutiques fréquemment employées au cours de la période de gestation.

A l'issue de l'analyse des données de la littérature, ce travail de thèse apporte des stratégies médicamenteuses, à l'aide d'organigrammes, pour des pathologies courantes fréquemment rencontrées au cours de la grossesse (troubles digestifs, vaccination, infections respiratoires, tabac, alcool, caféine...). Le but ultime de cette thèse est la réalisation d'un guide thérapeutique à l'intention des femmes enceintes à l'officine

MOTS-CLES :

- | | |
|------------------|-------------------------|
| - Automédication | - Pathologies courantes |
| - Grossesse | - Pharmacovigilance |
| - Officine | - Tératogénicité |

JURY :

Monsieur le Professeur C. Ribuot- Président du jury
Madame le Docteur E. Schir- Directeur de thèse
Madame le Docteur K. Oualid

ADRESSE :

Anne- Claire CUVEX-COMBAZ
12 impasse du Pontet
38400 ST MARTIN D'HERES