



HAL
open science

Prise en charge de la douleur chez la femme enceinte et allaitante

Clémence Caron

► **To cite this version:**

Clémence Caron. Prise en charge de la douleur chez la femme enceinte et allaitante. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01926504

HAL Id: dumas-01926504

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01926504>

Submitted on 19 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2018

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 30 mai 2018

par

CARON Clémence

Née le 13 septembre 1993 à ROUEN

***Prise en charge de la douleur chez la femme enceinte
et allaitante***

Président du jury :

*Monsieur le Professeur, Roland CAPRON, PU-PH au Centre Hospitalier du
Belvédère, Mont-Saint-Aignan.*

Membres du jury :

*Madame le Docteur en Pharmacie, Isabelle DUBUC, MCU à la faculté de
pharmacie de Rouen,*

*Madame le Docteur en Médecine, Célia LEVAVASSEUR, Pédiatre au Centre
Hospitalier du Belvédère, Mont-Saint-Aignan.*

REMERCIEMENTS

À Madame le Docteur Célia LEVAVASSEUR, Pédiatre au Centre Hospitalier du Belvédère et Directeur de thèse, pour m'avoir permis de réaliser ce sujet de thèse qui me tenait à cœur. Je te remercie pour ton accueil chaleureux durant mon stage de 5^{ème} année, ta patience, ton investissement et la disponibilité dont tu as fait preuve en m'accompagnant dans ce travail. Reçois mes meilleurs remerciements ainsi que ma profonde reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Roland CAPRON, PU-PH au Centre Hospitalier du Belvédère et co-directeur de Thèse, pour me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre accueil au Centre Hospitalier du Belvédère durant mon stage de 5^{ème} année et pour votre soutien dans la rédaction de ce travail. Veuillez recevoir mes très sincères remerciements.

À Madame le Docteur Isabelle DUBUC, Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Rouen et membre du jury pour votre aide précieuse dans l'élaboration de ce travail et pour l'enseignement que vous m'avez apporté tout au long de ces études. Veuillez trouver ici mes remerciements les plus chaleureux.

À tous les professionnels rencontrés lors de mon parcours en tant qu'étudiante, notamment les équipes des pharmacies mutualistes de Maromme et de Canteleu, Sandrine, Fatima, Hélène, Sophie ainsi qu'à l'équipe de la pharmacie du centre commercial de Barentin, un grand merci pour votre accueil chaleureux, votre soutien, votre gentillesse, votre disponibilité, vos précieux conseils et ainsi votre contribution à ma formation. Merci pour tout !

À mes parents, pour m'avoir donné la chance de faire ces études dans les meilleures conditions, pour votre soutien sans faille, pour votre amour au quotidien et pour votre présence tout au long de ces années. J'espère pouvoir vous rendre fiers aujourd'hui.

À mes sœurs et à ma famille, pour le bonheur que vous m'apportez chaque jour par votre présence.

À mes ami(e)s de longue date, Mélanie, Mathilde, Angélique, Antoine, Guillaume, Matthieu, Charles, Adrien... Malgré la distance ou les emplois du temps surchargés de chacun, je sais que je pourrais toujours compter sur vous et votre soutien. Merci d'être là.

À mes amies de pharma, Pauline, Agathe, Bénédicte, Joséphine, Romane, Margaux et Julia, merci pour tous ces moments de bonheur, pour tous ces moments passés à se soutenir mutuellement et pour tous les souvenirs que vous me laisserez de ces années d'études passées à vos côtés. En espérant en créer plein d'autres dans ce nouveau monde qui nous attend...

« L'université de Rouen Normandie et l'UFR de Santé de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET

Professeur Benoit VEBER

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>) Détachement	HCN	Médecine interne (gériatrie) –
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

Mr Pierre CZERNICHOW (<i>surnombre</i>)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie

Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie

Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie

Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie

Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB économie de la santé	Législation pharmaceutique et
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie

M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
-------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Anne-Sophie CHAMPY	Pharmacognosie
M. Jonathan HEDOUIN	Chimie Organique
Mme Barbara LAMY-PELLETER	Pharmacie Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique

Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR	Médecine Générale
Mme Marianne LAINÉ	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile PELLERIN	UFR	Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) (Unité Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) (UMR 1079)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med) 1079)	Génétique moléculaire humaine (UMR

Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	2
Liste des tableaux.....	19
Liste des figures.....	20
Glossaire.....	21
Introduction.....	22

PARTIE 1 : Pharmacologie de la grossesse et de l'allaitement
--

I. Le passage des médicaments de la mère au fœtus via le placenta.....	24
I.1. Caractéristiques pharmacocinétiques de la femme enceinte.....	24
I.1.1. Résorption	24
I.1.2. Distribution	26
I.1.3. Métabolisme	30
I.1.4. Excrétion	32
I.2. Le placenta	33
I.2.1. Formation et structure du placenta	33
I.2.2. Caractéristiques du placenta	34
I.2.3. Circulation placentaire	35
I.2.4. Rôles du placenta	37
I.3. Mécanismes de passage transplacentaire des médicaments.....	40
I.3.1. Diffusion passive.....	40
I.3.2. Diffusion facilitée.....	42
I.3.3. Transport actif.....	42
I.3.4. Transport par endocytose.....	45
I.4. Facteurs influençant le passage transplacentaire des médicaments.....	47
I.4.1. Les propriétés physicochimiques du médicament.....	47
I.4.2. L'âge gestationnel.....	48
I.4.3. Les caractéristiques hémodynamiques de la circulation placentaire.....	48
I.4.4. La liaison du médicament aux protéines plasmatiques.....	49
I.4.5. Le pH.....	50
I.4.6. La biotransformation des médicaments au niveau placentaire.....	51
I.4.7. La concentration plasmatique maternelle du médicament.....	51

I.5. Caractéristiques pharmacocinétiques fœtales.....	52
I.5.1. Distribution.....	52
I.5.2. Métabolisme.....	53
I.5.3. Excrétion.....	53
I.6. Médicaments et liquide amniotique.....	54
I.7. Schéma récapitulatif du circuit d'un médicament de la mère au fœtus via le placenta	55
II. Le passage des médicaments de la mère à l'enfant via son lait maternel.....	56
II.1. Caractéristiques pharmacocinétiques de la femme allaitante.....	56
II.2. Anatomie et physiologie de la lactation.....	56
II.2.1. Anatomie des seins.....	56
II.2.2. Evolution de la glande mammaire : mammogénèse.....	58
II.2.3. Physiologie de la lactation.....	59
II.2.4. Le lait.....	61
II.3. Passage des médicaments dans le lait maternel.....	64
II.3.1. Mécanismes de passage des médicaments dans le lait maternel.....	64
II.3.2. Estimation du passage du médicament dans le lait maternel.....	65
II.4. Facteurs influençant le passage des médicaments dans le lait.....	66
II.4.1. Concentration plasmatique maternelle.....	66
II.4.2. Propriétés physicochimiques du médicament.....	67
II.4.3. Le lait.....	70
II.5. Dose(s) reçue(s) par l'enfant.....	71
II.6. Caractéristiques pharmacocinétiques du nouveau-né.....	73
II.6.1. Résorption.....	74
II.6.2. Distribution.....	77
II.6.3. Métabolisme.....	80
II.6.4. Elimination.....	82
II.7. Schéma récapitulatif du circuit d'un médicament de la mère à l'enfant via le lait maternel	86

PARTIE 2 : Utilisation des antalgiques au cours de la grossesse et de l'allaitement

I. Utilisation des antalgiques au cours de la grossesse ou de l'allaitement.....	87
I.1. Notion de périodes à risques.....	87
I.1.1. Période d'implantation.....	87
I.1.2. Période embryonnaire = risque tératogène.....	88
I.1.3. Période foetale = risque foetal.....	88
I.1.4. Période néonatale = risque néonatal.....	90
I.1.5. Période d'allaitement.....	90
I.2. Evaluation du risque.....	90
I.2.1. Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement.....	91
I.2.2. Comment évalue-t-on les risques d'un médicament ?.....	92
I.3. En pratique, 4 situations courantes.....	99
I.3.1. Démarche préventive.....	99
I.3.2. Démarche prospective.....	99
I.3.3 Démarche rétrospective.....	100
I.3.4 Allaitement.....	100
II. Différents antalgiques.....	103
II.1. Antalgiques de palier 1 : non opioïdes.....	105
II.1.1 Paracétamol.....	105
II.1.2. Aspirine.....	106
II.1.3. Néfopam	111
II.2. Antalgiques de palier 2 : opioïdes faibles.....	112
II.2.1.Codéine.....	112
II.2.2. Tramadol.....	115
II.3. Antalgiques de palier 3 : opioïdes mixtes.....	118
II.3.1. Buprénorphine.....	118
II.3.2. Nalbuphine.....	120
II.4. Antalgiques de palier 3 : opioïdes forts.....	121
II.4.1. Oxycodone.....	121
II.4.2. Morphine.....	123
II.4.3. Fentanyl.....	125
II.4.4. Hydromorphone.....	126

II.5. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	127
II.6. Corticoïdes.....	129
II.7. Co-analgésiques.....	132
III. Quel antalgique donner et quand ? Choisir l'efficacité et la prudence.....	134

PARTIE 3 : Douleurs rencontrées au cours de la grossesse et de l'allaitement et leurs traitements
--

I. Douleurs générées par la grossesse et leurs traitements.....	136
I.1. Contractions utérines.....	137
II. Douleurs communes à la grossesse et à l'allaitement et leurs traitements.....	137
II.1. Douleurs urinaires.....	137
II.2. Douleurs digestives.....	143
II.3. Douleurs ostéo-musculo-articulaires.....	152
II.4. Troubles veineux.....	159
II.5. Douleurs dentaires.....	164
II.6. Douleurs mammaires.....	167
II.7. Cas particulier des migraines.....	167
III. Douleurs générées par l'allaitement et leurs traitements.....	170
III.1. Engorgement mammaire.....	170
III.2. Crevasse.....	176
III.3. Mastite.....	181
III.4. Abscess.....	183
III.5. Mycose.....	185
III.6. Canal lactifère obturé.....	189
III.7. Vasospasme du mamelon.....	190
Conclusion	193
Bibliographie	194
Serment de Galien	197

LISTE DES TABLEAUX

Tableau n°1 : Résumé du passage transplacentaire des nutriments en fin de grossesse

Tableau n°2 : Différents composants du lait maternel avec leurs avantages et leurs particularités

Tableau n°3 : Définition des tranches d'âges

Tableau n°4 : Valeurs des différents compartiments de l'organisme chez le nouveau-né, l'enfant et l'adulte

Tableau n°5 : Modification de la demi-vie de quelques médicaments chez le nouveau né par variation de l'activité métabolique

Tableau n°6 : Résumé des niveaux de conduite à tenir en cours de grossesse selon l'ANSM

Tableau n°7 : Tableau résumé sur les différents antalgiques à utiliser au cours de la grossesse et de l'allaitement

Tableau n°8 : Recommandations actuelles pour le traitement d'une bactériurie asymptomatique selon le CRAT

Tableau n°9 : Recommandations actuelles pour le traitement d'une cystite aiguë et d'une pyélonéphrite aiguë selon le CRAT

Tableau n°10 : Matériels disponibles à l'officine pour lutter contre les crevasses

Tableau n°11 : Signes locaux et généraux d'une mastite

LISTE DES FIGURES

Figure n°1 : Différence de répartition de l'eau entre la femme enceinte et la femme non enceinte

Figure n°2 : Structure du placenta et circulation placentaire

Figure n°3 : Représentation schématique du circuit du médicament de la mère au fœtus via le placenta et les facteurs qui l'influencent

Figure n°4 : Coupe anatomique d'un sein

Figure n°5 : Evolution des structures internes du sein entre 9 et 18 ans

Figure n°6 : Représentation schématique du circuit d'un médicament de la mère à l'enfant via le lait maternel et les facteurs qui l'influencent

Figure n°7 : Sensibilité des organes aux agents tératogènes selon les différentes périodes

Figure n°8 : Classification des différents paliers de la douleur selon l'OMS

Figure n°9 : Rappels des bonnes règles d'utilisation d'un tire-lait

Figure n°10 : Rappel sur la conservation du lait

Figure n°11 : Représentation schématique des gestes pour l'assouplissement par contre pression

Figure n°12 : Bon positionnement de l'enfant pendant la tétée

GLOSSAIRE

ABC : ATP Binding Cassette

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament

ATP : Adénosine Triphosphate

BA : Bactériurie Asymptomatique

BCRP : Breast Cancer Resistance Protein

CA : Cystite Aiguë

cm : Centimètre

CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogènes

Da : Dalton

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

EI : Index d'Exposition

FCS : Fausse Couche Spontanée

IASP : International Association for the Study of Pain

IgG : Immunoglobuline G

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineuse

LP : Libération Prolongée

mmHg : millimètre de mercure

mL : millilitre

MRPs : Multidrug Resistance associated Proteins

OMS : Organisation Mondiale Santé

P-gp : P-glycoprotéine

pH : potentiel hydrogène

PM : Poids Moléculaire

PNA : Pyélonéphrite Aiguë

PO : Per Os

SA : Semaine Aménorrhée

SC : Sous-cutanée

INTRODUCTION

En France, en 2017, il y a eu 767 000 naissances, soit 17 000 de moins qu'en 2016. Il s'agit de la troisième année consécutive de baisse. L'indicateur conjoncturel de fécondité est également en recul pour la troisième année et s'établit à 1,88 enfant par femme, il reste néanmoins le plus élevé d'Europe (Tavernier et al., 2018).

En 2017, deux nouveaux-nés sur trois sont allaités à la naissance, le taux d'allaitement s'élève aux alentours de 66%. Il n'est plus que de 40% à 11 semaines, 30% à 4 mois et 18% à 6 mois. Si la pratique de l'allaitement a beaucoup progressé depuis les années 90, elle est stable depuis une dizaine d'années et se situe à un niveau inférieur à celui de nombreux pays. L'allaitement est plus fréquent parmi les femmes de 30 ans ou plus, diplômées et de catégorie socio-professionnelle supérieure. Les femmes qui allaiteront le plus longtemps seront souvent âgées de 30 ans ou plus, cadres ou inactives, avec plusieurs enfants au foyer (Vilain et Von Lennep, 2016).

Depuis le drame du thalidomide à la fin des années 1950, l'exposition d'une grossesse à des agents exogènes suscite de vives inquiétudes partagées par le grand public ainsi que le corps médical. Or, au cours d'une grossesse, des thérapeutiques peuvent être nécessaires, voire indispensables au bon équilibre de la mère. Une grossesse dure entre 37 à 41 semaines au cours desquelles, le corps est soumis à des transformations à la fois biologiques, physiologiques et anatomiques, il en est de même au cours de l'allaitement. Ces modifications peuvent entraîner des douleurs ou aggraver certaines douleurs déjà présentes.

En tant que pharmaciens, nous avons un rôle important à jouer dans la prise en charge de la douleur chez la femme enceinte et allaitante. Nous nous devons de conseiller au mieux les mères grâce à nos connaissances sur les médicaments et les pathologies mais aussi grâce aux conseils hygiéno-diététiques dont nous disposons.

L'estimation du rapport bénéfice-risque devra être soigneuse et critique. Elle devra tenir compte des bénéfices pour la mère de maintenir une bonne santé et une

qualité de vie tout en tenant compte de la gravité de son affection et de la période à risque. Elle devra aussi tenir compte des risques pour l'enfant de mort *in utero*, de malformations ou encore d'effets indésirables. Les malformations ne représentent que 2 à 4% des naissances parmi lesquelles, 5% sont dues à des causes médicamenteuses ou toxiques (Jonville-Béra et Vial, 2012).

Face à une méconnaissance chez les femmes enceintes et allaitantes des risques encourus pour elles-mêmes et leurs enfants lors de la prise de médicaments, nous avons souhaité développer l'analyse des types de douleurs chez la femme enceinte et allaitante ainsi que les traitements médicaux les plus appropriés pour leur prise en charge.

Dans une première partie, nous traiterons la pharmacologie de la grossesse et de l'allaitement, en nous questionnant sur le devenir du médicament chez la femme enceinte et allaitante. Comment le médicament traverse-t-il la barrière placentaire ? Comment se retrouve-t-il dans le lait maternel ? Quelles vont être les réactions du fœtus et du nouveau-né face à ces produits ?

Dans une seconde partie, nous aborderons l'utilisation des différents antalgiques au cours des 9 mois de la grossesse et de la période d'allaitement. Quelles sont les périodes de risques et comment sont évalués les risques ? Quel antalgique peut être utilisé selon l'intensité de la douleur et la période ?

Dans une dernière partie, nous concluons avec les différentes douleurs les plus fréquemment rencontrées chez la femme enceinte et allaitante ainsi que leur traitement.

PARTIE 1 : Pharmacologie de la grossesse et de l'allaitement

I. Le passage des médicaments de la mère au fœtus via le placenta

I.1. Caractéristiques pharmacocinétiques de la femme enceinte

Durant la grossesse, plusieurs changements physiologiques se mettent en place afin d'assurer le développement normal du fœtus. La pharmacocinétique des différents médicaments utilisés au cours de la grossesse pour le traitement des différentes affections chroniques ou aiguës pourra être influencée par ces changements.

I.1.1. Résorption

La résorption correspond au passage d'un médicament depuis son site d'administration vers la circulation générale.

- **Résorption gastro-intestinale**

Le taux de progestérone augmente progressivement au cours de la grossesse entraînant ainsi une relaxation des muscles lisses gastro-intestinaux et réduisant ainsi la mobilité intestinale, le temps de transit gastro-intestinal est alors augmenté de 30 à 50%. L'effet sera d'autant plus important en fin de grossesse. Le délai de résorption d'un médicament sera donc plus long, modifiant ainsi sa concentration sanguine maximale et prolongeant son délai d'action.

L'augmentation du débit cardiaque et donc par conséquent du flot sanguin peut contribuer à l'augmentation de la résorption de certains médicaments (Ferreira et al., 2013).

Lors de la grossesse, on observe une diminution de 40 % de la production d'acidité gastrique ainsi qu'une sécrétion accrue de mucus, tous deux, contribuant à une élévation du pH gastrique (Houin, 1990).

L'absorption de certains médicaments pourra être modifiée, on observera une diminution de l'absorption des acides faibles et une augmentation de l'absorption des bases faibles.

Les nausées et les vomissements de la grossesse peuvent diminuer l'absorption de médicaments ainsi que leur concentration sanguine maximale. Les voies parentérale et rectale seront à privilégier pour qu'un médicament fasse effet rapidement (analgésique, antiémétique,...)(Ferreira et al., 2013).

- **Résorption cutanée**

L'augmentation du débit cardiaque et la vasodilatation entraînée par la grossesse accroissent la perfusion cutanée ce qui peut favoriser la résorption cutanée des médicaments. Elle entraîne également une augmentation de l'hydratation de la peau par accroissement du volume d'eau extracellulaire qui facilitera la résorption des médicaments hydrophiles.

En fin de grossesse, une baisse de flot sanguin est causée par la compression exercée par l'utérus sur la veine cave inférieure. A ce moment là, la résorption peut être diminuée au niveau des membres inférieurs (Ferreira et al., 2013).

- **Résorption pulmonaire**

Le volume respiratoire par minute et la ventilation alvéolaire sont augmentés au cours de la grossesse, se traduisant ainsi par un accroissement du débit sanguin et une hyperventilation. Le débit sanguin pulmonaire est majoré de 30% et les substances à diffusion assez lente atteindront plus vite des concentrations tissulaires plus élevées (Houin, 1990).

Les médicaments administrés par inhalation auront une résorption facilitée chez la femme enceinte (Ferreira et al., 2013).

- **Résorption intramusculaire**

Au niveau musculaire, la résorption dépend des flux sanguins régionaux et de la perfusion des tissus périphériques qui sont accélérés en raison d'une vasodilatation générale et de la diminution des résistances périphériques.

Cependant, en fin de grossesse, le flux sanguin peut être nettement ralenti au niveau des membres inférieurs par la présence d'œdèmes. Par suite de ces modifications hémodynamiques, les injections intramusculaires faites au niveau des fessiers et des cuisses donnent des résorptions très irrégulières et assez imprévisibles (Houin, 1990).

I.1.2. Distribution

La distribution correspond à la diffusion d'un médicament dans l'organisme au niveau sanguin et tissulaire.

- **Modifications hémodynamiques**

Chez la femme enceinte, les débits sanguins sont perturbés de façon non homogène. Le débit cardiaque augmente de 50%, de ce fait, la vitesse de distribution du médicament est augmentée. Le débit rénal augmente de 30% à 50% surtout au cours du premier trimestre. Le débit utérin augmente jusqu'au terme. Le débit sanguin hépatique par contre n'est pas modifié (Houin, 1990).

L'hémodilution propre à la grossesse diminue la concentration plasmatique de la substance (Bayot et Faron, 2014).

- **Liaison des médicaments aux protéines plasmatiques**

Pour rappel : le sang joue le rôle d'un véhicule de transport par les hématies et les protéines circulantes susceptibles de fixer la substance médicamenteuse. On parle de fixation aux protéines plasmatiques. La substance médicamenteuse se retrouve alors sous forme libre ou liée aux protéines. Plusieurs protéines plasmatiques sont impliquées dans la fixation protéique : l'albumine, l' α -1-glycoprotéine, les lipoprotéines et les globulines.

La liaison médicament – protéine dépend de plusieurs facteurs : l'affinité du médicament pour les sites de liaison, le nombre de sites de liaison «disponibles» et la concentration du médicament. Il y aura donc équilibre entre la forme libre [M] et la forme liée [PM]. Cette liaison est fondamentale, car seul le médicament sous sa forme libre [M] est actif. Aussi, la forme libre est diffusible à travers les membranes et peut être éliminée et/ou métabolisée. La forme liée agit comme une réserve qui ne traverse pas les membranes. Elle engendre une diminution de l'intensité de l'action, ralentit la dégradation et l'élimination. C'est un phénomène à prendre en compte dans la détermination de la dose (Pharmacologues médicaux, 2017).

Chez la femme enceinte, la distribution des médicaments est modifiée par une diminution de la concentration des protéines plasmatiques et de leur capacité à lier les médicaments.

A partir du deuxième trimestre de la grossesse, on observe une diminution progressive de 20 à 30% des concentrations en albumine. On observe donc une hypoalbuminémie de dilution car il y a une augmentation du volume plasmatique plus rapide que la production d'albumine.

De plus, les hormones stéroïdiennes et placentaires ainsi que les acides gras libres (dont les taux augmentent tout au long de la grossesse), se lient à l'albumine et peuvent déplacer les médicaments de leurs sites de liaison, ce qui va créer un nouvel état d'équilibre entre la fraction liée et la fraction libre des médicaments. L'effet de l'augmentation de la fraction libre est significatif pour les médicaments fortement liés à

l'albumine qui sont principalement éliminés par voie hépatique et dont la marge thérapeutique est étroite. Une surveillance sera nécessaire par dosage de la fraction libre pour ces médicaments lors de la grossesse. La fraction libre n'est pas nécessairement augmentée pour tous les médicaments à la suite d'une diminution de liaison protéique.

L'ensemble des changements physiologiques et pharmacocinétiques observés pendant la grossesse contribue à la création d'un nouvel état d'équilibre, compensé par un métabolisme hépatique ou une élimination rénale plus importants, ou encore par des concentrations plasmatiques réduites à la suite de l'augmentation du volume de distribution (Ferreira et al., 2013).

A côté de la liaison des médicaments à l'albumine, certains médicaments se lient aux α_1 et α_2 β -lipoprotéines, lesquelles s'élèvent en fin de grossesse. De plus, la concentration des α_1 -glycoprotéines auxquelles se lient des substances basiques diminue pendant la grossesse.

Ainsi, la liaison d'un médicament aux protéines plasmatiques est perturbée chez la femme enceinte, la fraction libre est en général plus importante et entraîne à l'état d'équilibre : une diminution de la concentration totale plasmatique, une augmentation de la distribution extravasculaire pouvant s'accompagner d'une majoration du métabolisme et de l'excrétion et d'une modification importante du volume apparent de distribution (Houin, 1990).

- **Volume de distribution**

Lors de la grossesse, on observe une augmentation du volume plasmatique de presque 50% et celui des globules rouges de 18%. Cela entraîne une dilution des globules rouges et une diminution relative de la concentration en hémoglobine ainsi qu'une hypoalbuminémie.

L'eau totale du corps est largement augmentée :

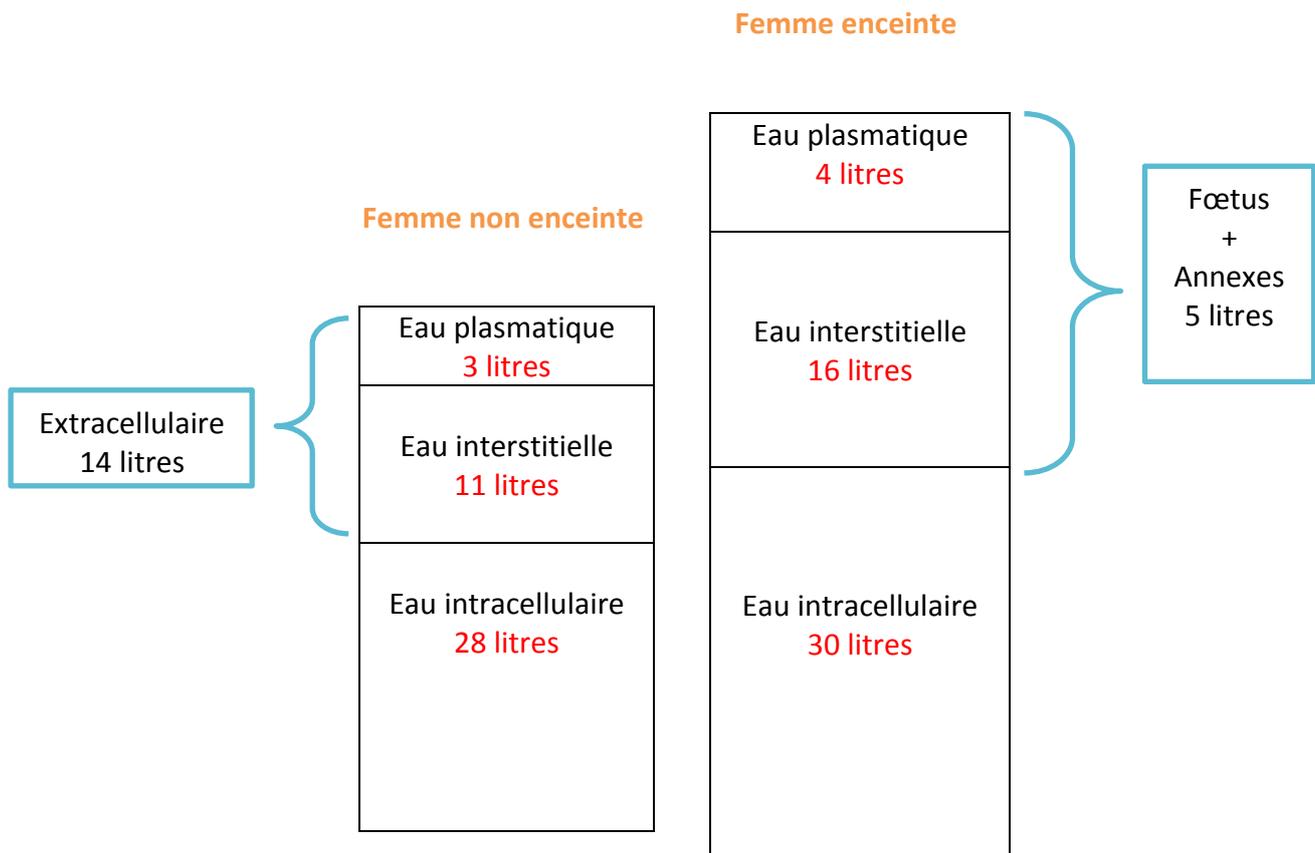


Figure n°1

Différence de répartition de l'eau entre la femme enceinte et la femme non enceinte

Cette augmentation correspond pour 40% aux produits de conception (fœtus, placenta, liquide amniotique). Les 60% autres touchent l'organisme maternel avec :

- 75% pour l'espace extracellulaire
- 25% pour l'espace intracellulaire

De plus, certains organes sont plus volumineux (utérus, glandes mammaires) et certains tissus présentent un œdème important. L'expansion des espaces liquidiens au cours de la grossesse donne lieu à un accroissement du volume de distribution des médicaments hydrosolubles pendant la grossesse (Houin,1990).

Une telle augmentation entraîne une diminution de la concentration sanguine maximale pour une dose donnée d'un médicament. L'augmentation du volume de distribution peut aller jusqu'à entraîner un allongement de la demi-vie d'élimination d'un médicament.

L'augmentation de la masse adipeuse, aux alentours de 3 à 4 kg, entraîne un accroissement du volume de distribution pour les médicaments liposolubles. Comme pour les médicaments hydrosolubles, la concentration sanguine maximale pour une dose donnée d'un médicament liposoluble sera diminuée. De plus, la masse adipeuse peut jouer le rôle de réservoir et ainsi, les effets thérapeutiques et indésirables des médicaments liposolubles pourront être augmentés sur une période prolongée d'utilisation (Ferreira et al., 2013).

Enfin, la phase de distribution est influencée par la présence du fœtus et la barrière placentaire va jouer un rôle prépondérant dans la quantité et la vitesse des transferts des médicaments dans l'unité fœtoplacentaire (Houin, 1990).

I.1.3. Métabolisme

Le métabolisme, appelé également biotransformation, correspond à la transformation enzymatique et hépatique, du médicament en métabolite (le plus souvent inactif) plus hydrosoluble donc plus facile à éliminer au niveau rénal ou biliaire.

- **Métabolisme hépatique**

L'activité métabolique hépatique augmente progressivement de la 12^{ème} semaine jusqu'à la fin de grossesse pour redevenir normal environ 6 semaines après l'accouchement. Les hormones possèdent une action spécifique propre sur l'activité enzymatique hépatique (Haddad et Langer, 2001).

Le métabolisme hépatique dépend de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques, du débit sanguin hépatique et de la clairance hépatique intrinsèque (Houin, 1990).

L'activité enzymatique qui dépend des facteurs génétiques, physiologiques et environnementaux est modifiée durant la grossesse.

Cytochromes P 450 (CYP)

Activité augmentée

La famille des isoenzymes CYP3A4 est la plus nombreuse des CYP450 et métabolise plus de 50% des médicaments. L'activité des CYP3A4 est augmentée pendant la grossesse.

L'activité des CYP2D6 est augmentée au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. L'œstrogène est responsable de cet effet. L'activité des CYP2D6 est régulée de façon hormonale puisqu'on en retrouve naturellement plus chez la femme que chez l'homme (20% en plus). L'expression des CYP2D6 est augmentée au troisième trimestre de grossesse chez les métaboliseurs rapides. On observe l'inverse chez les métaboliseurs lents.

Une augmentation de l'activité des CYP2C9 a été démontrée pendant la grossesse. La progestérone contribue à ce changement, plus significatif au troisième trimestre.

Activité diminuée

L'activité des CYP1A2 est diminuée de moitié en fin de grossesse et on commence à observer cette diminution dès le premier trimestre.

L'activité des CYP2C19 est diminuée, surtout courant deuxième et troisième trimestre de grossesse, l'œstrogène est responsable de cette diminution, uniquement chez les métaboliseurs rapides.

Il existe une grande variabilité interindividuelle qui rend l'effet de la grossesse sur le métabolisme de certains médicaments difficile à prédire. De plus, les médicaments sont métabolisés par différents cytochromes, l'inhibition d'une voie métabolique peut être compensée par une induction d'une autre voie chez une patiente qui prend plusieurs traitements.

UGT (Uridines Diphosphates Glucuronosyltransférases)

L'activité des UGT, qui catalysent la conjugaison de plusieurs médicaments au glucuronide, est augmentée durant la grossesse. L'oestrogène est en parti responsable de cette augmentation (Ferreira et al., 2013).

- **Métabolisme plasmatique**

L'activité de certaines enzymes extra-hépatiques, comme les cholinestérases, est diminuée pendant la grossesse, ce qui peut prolonger l'effet de certains médicaments.

Les hormones maternelles interviennent dans le métabolisme. La progestérone joue un rôle d'inducteur enzymatique, surtout pour les réactions d'hydroxylation, elle stimule l'activité des microsomes hépatiques. L'oestradiol est un inhibiteur compétitif des oxydases microsomales et les oestrogènes favorisent la rétention biliaire intra-hépatique pouvant prolonger la demi-vie d'élimination (Haddad et Langer, 2001).

La biotransformation du médicament reste moindre dans le foie à cause de la présence dans le sang de grandes concentrations de progestérone et d'oestrogènes ce qui est de nature à augmenter la fraction libre du médicament et donc son efficacité (Bayot et Faron, 2014).

I.1.4. Excrétion

L'excrétion correspond à l'élimination des médicaments et de leurs métabolites. Elle est assurée par plusieurs voies.

- **Élimination rénale**

Le débit sanguin rénal s'élève tout au long de la grossesse et double à la 26^{ème} semaine.

La filtration glomérulaire passe de 100 à 170mL par minute. La clairance de la créatinine s'élève à 50%. La sécrétion tubulaire n'est pas modifiée.

L'élimination rénale des médicaments est donc très augmentée chez la future mère, d'autant plus que les modifications de la liaison aux protéines plasmatiques et l'expansion liquidienne contribuent à une excrétion rénale accrue (Houin, 1990).

- **Élimination biliaire**

L'œstrogène possède un effet cholestatique, ainsi la clairance des médicaments sécrétés par voie biliaire peut être atténuée (Ferreira et al., 2013).

Les autres voies d'élimination (salivaires, pulmonaires...) sont négligeables par rapport aux voies rénale et biliaire.

I.2. Le placenta

Le placenta, organe éphémère, dure 9 mois depuis la nidation du blastocyste dans l'utérus jusqu'à son expulsion dans les 15 à 30 minutes après la naissance. C'est un organe unique qui connecte physiquement et biologiquement l'embryon en développement à la paroi utérine maternelle.

I.2.1 .Formation et structure du placenta

Le placenta est une structure induite par l'implantation de l'embryon dans l'endomètre qui provoque une réaction dite déciduale, pendant l'embryogénèse. Il est constitué d'une portion maternelle, la caduque basale et d'une portion foetale, le chorion. Au niveau de la surface foetale, on observe la présence de nombreux vaisseaux qui se rejoignent au niveau du cordon ombilical, ce sont les vaisseaux ombilicaux (Saliba et al., 2001).

Dès la fin de la deuxième semaine, à J13, les 3 couches du chorion, cytotrophoblaste, syncytiotrophoblaste et mésenchyme extra-embryonnaire envahissent l'endomètre en formant des travées dans toutes les directions, donnant ainsi les villosités primaires.

De J15 à J28, un soulèvement de la lame chorale en regard des villosités primaires aboutit à la constitution d'un axe mésenchymateux, ce sont les villosités secondaires.

De J18 à J21, des vaisseaux apparaissent dans ces dernières, aboutissant aux villosités tertiaires. Avec ces villosités tertiaires se met en place la barrière placentaire qui sépare les deux circulations : maternelle d'une part, embryonnaire puis fœtale d'autre part (Polak et Guérin, 2014).

D'autre part, le cytotrophoblaste prolifère, entraînant la formation des « chambres intervilleuses », c'est-à-dire, des cavités entre les villosités chorales entourées de syncytiotrophoblaste et en continuité avec la circulation maternelle. C'est ainsi que se font les échanges entre le sang maternel et le sang fœtal (Saliba et al., 2001).

I.2.2. Caractéristiques du placenta

Le placenta est un organe vilieux de par la formation des villosités, hémochorial de par le contact direct du sang maternel et du chorion au niveau de la chambre intervilleuse et chorio-allontoïdien de par la mise en place de la circulation fœtale (Tournaire, 1991).

Le placenta à terme a la forme d'un disque rond ou ovale de 15 à 25 cm de diamètre et 2,5cm d'épaisseur. Il pèse entre 450 à 550 grammes, ce qui correspond approximativement au sixième du poids du fœtus à terme. Sur la face maternelle du placenta, on reconnaît 15 à 20 cotylédons qui sont des renflements constitués d'un mince feuillet de caduque basilaire recouvrant la coque cytotrophoblastique. La face fœtale du placenta est lisse. Elle est recouverte par la plaque chorale sur laquelle cheminent de gros vaisseaux artériels et veineux qui convergent vers le cordon ombilical. Cette plaque chorale est recouverte par l'amnios (Saliba et al., 2001).

Le rapport poids placentaire/poids fœtal varie tout au long de la grossesse, c'est un bon indicateur du développement harmonieux du fœtus et de son placenta. Quelques étapes clefs de son développement :

- jusqu'à 16 semaines d'aménorrhée (SA) le placenta est plus volumineux,

- à 16 SA le placenta et le fœtus pèsent environ 100 grammes,
- à 28 SA, le placenta pèse environ 250 grammes et le fœtus 1 000 grammes,
- à 40 SA, le placenta pèse environ 450 grammes \pm 150 grammes (variation normale) et le fœtus pèse entre 3 000 et 3 500 grammes (Evain-Brian et al., 2010).

I.2.3. Circulation placentaire

La chambre intervillieuse est alimentée par les artères utéro-placentaires dérivées des artères spiralées de l'endomètre à une pression de 70 à 80mmHg. La pression diminue rapidement dans la chambre intervillieuse, elle varie de 10 à 30-50mmHg en fonction des contractions utérines. Le sang passe ensuite dans les veines utéro-placentaires où la pression n'est plus que de 8mmHg. Ces gradients de pression ont une incidence considérable lors des échanges d'oxygène. Le débit sanguin de la chambre intervillieuse est diversement estimé entre 490 et 750mL/min, en moyenne le sang est renouvelé 3 à 4 fois par minute. Toute variation de la circulation utérine est directement reflétée dans la circulation de la chambre intervillieuse.

La vascularisation des villosités placentaires est raccordée au système vasculaire de l'embryon par l'intermédiaire des vaisseaux allantoïdiens, ceux-ci prennent le nom de vaisseaux ombilicaux. A la fin de la 3^{ème} semaine de gestation, les cavités vasculaires s'associent entre elles et forment un réseau irrégulier qui se lie par connexion à des ébauches vasculaires intra-embryonnaires et intra-villositaires.

Deux artères amènent le sang de l'embryon au placenta, une seule veine sur les deux formées initialement ramène la totalité du sang placentaire vers le cœur embryonnaire.

Le cœur de l'embryon commence à battre vers le 23^{ème} jour. Dès la 4^{ème} semaine, l'extension très importante de la cavité amniotique remplie de liquide détermine la constitution du cordon ombilical. Le sang fœtal arrive au placenta par les deux artères ombilicales, branches des artères iliaques de l'embryon et repart vers le système cave inférieur de l'embryon (Tournaire, 1991).

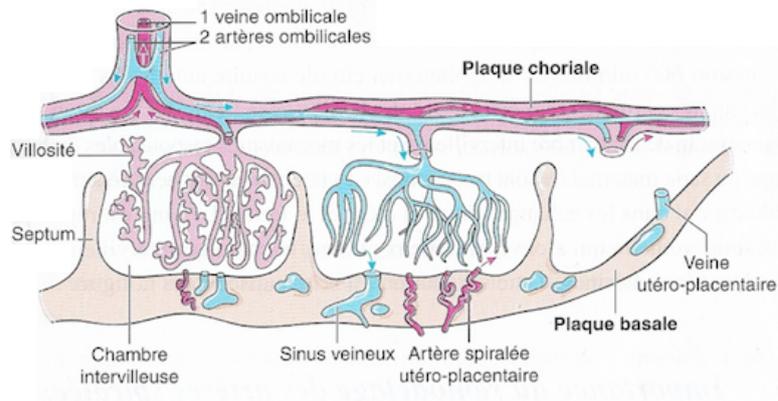


Figure n°2

Structure du placenta et circulation placentaire d'après (Evain-Brian et al., 2010)

Le développement placentaire se fait en présence de concentration faible en oxygène pendant tout le premier trimestre de la grossesse, condition favorable pour le développement d'une angiogenèse et d'une vasculogenèse actives.

La circulation entre l'embryon et le placenta est établie dès le 23^{ème} jour après la fécondation, lors de l'apparition des battements cardiaques de l'embryon. Le cordon ombilical, individualisé dès la 4^{ème} semaine après fécondation, comprend 2 artères qui conduisent le sang de l'embryon vers le placenta et une veine ombilicale qui ramène le sang, qui a circulé dans les villosités choriales, vers le cœur de l'embryon.

Le réseau vasculaire fœtoplacentaire est un système clos, si l'intégrité de la couche trophoblastique est respectée, le sang fœtal n'est jamais en contact avec le sang maternel qui circule dans la chambre intervillieuse (Evain-Brian et al., 2010).

Mise en place de la circulation maternelle

Les artères utérines se divisent pour former des artères arquées qui vont secondairement donner les artères radiaires, celles-ci traversent le myomètre avant de se transformer en artères spiralées au niveau de l'endomètre. Des artères radiaires, naissent également des artères basales qui vascularisent l'endomètre profond.

A terme, le sang maternel traverse le myomètre via les artères utéro-placentaires, remodelées par les cellules trophoblastiques, et entre dans la chambre intervillieuse à une pression de 70 à 80 mmHg, qui tombe à 10- 30mm Hg au niveau de la plaque chorale. La chambre intervillieuse est donc un vaste espace communicant dont le volume augmente au cours de la gestation pour atteindre 150 à 200mL. Le sang de la chambre intervillieuse est renouvelé 3 à 4 fois par minute, soit un débit d'environ 600mL/ minute. Le sang maternel circule ensuite autour des villosités placentaires permettant les échanges entre la mère et le fœtus. La répartition des flux au sein de la chambre intervillieuse et les mécanismes responsables du brassage du sang maternel ne sont pas connus. Ces phénomènes jouent cependant un rôle capital dans les échanges entre la mère et le fœtus. Le sang est repris par les sinus veineux qui s'ouvrent largement dans la chambre intervillieuse puis par les veines utérines (Evain-Brian et al., 2010).

I.2.4. Rôles du placenta

Le placenta est une zone d'échanges intensifs entre la mère et le fœtus. Tous deux restent unis au point de vue physiologique et métabolique. Le placenta assure différentes fonctions essentielles au développement du fœtus via le cordon ombilical et le liquide amniotique.

Transfert des gaz respiratoires

Le placenta est très perméable aux gaz respiratoires. Au premier trimestre les structures placentaires limitent au strict nécessaire l'apport d'oxygène au fœtus. A l'inverse, le dioxyde de carbone diffuse de manière passive du sang fœtal vers le sang maternel en raison des différences de pression partielle. De plus, l'hémoglobine fœtale présente une plus forte affinité pour l'oxygène et une plus faible affinité pour le dioxyde de carbone que l'hémoglobine maternelle (Evain-Brian et al., 2010).

Transport et métabolisme des hydrates de carbone

Du fait de l'absence de néoglucogenèse chez le fœtus, le glucose maternel est la source d'énergie fondamentale pour son métabolisme et sa croissance. La glycémie fœtale est égale au 2/3 de la glycémie maternelle. Le transport du glucose se produit

essentiellement de la mère au fœtus par diffusion facilitée, impliquant la présence de transporteurs de glucose GLUT sur les membranes cellulaires (Evain-Brian et al., 2010).

Transport et métabolisme des acides aminés

Les acides aminés sont importants pour le fœtus, pour la synthèse de ses protéines mais également comme métabolites énergétiques précurseurs de substances non protéiques comme les nucléotides, les polyamines, les neurotransmetteurs... Le transfert placentaire d'acides aminés est plus important que les besoins nécessaires à la synthèse des protéines du fœtus, il en résulte un phénomène de néoglucogenèse fœtale associée à une forte production d'urée. Exceptés pour le glutamate et l'aspartate, la concentration en acides aminés dans le plasma maternel est plus faible que dans le plasma fœtal, le placenta doit alors transporter de manière active les acides aminés de la circulation maternelle vers la circulation fœtale. Ce transport contre un gradient de concentration nécessite une dépense d'énergie pouvant impliquer la Na^+/K^+ ATPase, Mg^{2+} dépendante (Evain-Brian et al., 2010).

Transport et métabolisme des lipides

Les acides gras, le triacylglycérol, les phospholipides, les glycolipides, les sphingolipides, le cholestérol, les esters de cholestérol et les vitamines liposolubles constituent les principaux lipides incorporés par le placenta. Dans le plasma maternel, de nombreux lipides sont liés à des protéines : les acides gras libres sont liés à l'albumine sérique, les phospholipides, le triacylglycérol et le cholestérol sont des constituants de divers lipoprotéines. Les acides gras libérés après hydrolyse via des lipases placentaires sont susceptibles d'être transportés vers le fœtus. Par ailleurs, la présence d'une lipoprotéine lipase sur la membrane microvillositaire du syncytiotrophoblaste permet l'hydrolyse des triglycérides présents dans les lipoprotéines. Bien que les acides gras libres et le glycérol puissent pénétrer dans le syncytiotrophoblaste par simple diffusion passive, il apparaît que cette entrée est réalisée grâce à l'action des diverses protéines de transport (Evain-Brian et al., 2010).

Les vitamines hydrosolubles traversent facilement la membrane placentaire, en revanche, le taux de vitamines liposolubles (A, D, E, K) est très bas dans la circulation fœtale. La

vitamine C est stockée par le placenta jusqu'au 7^{ème} mois et la vitamine K franchit le placenta mais existe dans le sang fœtal à un taux faible.

Transfert de l'eau et des ions

Le placenta joue un rôle important dans l'équilibre hydrique du fœtus. C'est ainsi qu'une dilution ou une variation de concentration du plasma maternel entraîne des changements identiques dans le plasma fœtal. Lorsque la mère est déshydratée, l'osmolarité du plasma fœtal augmente parallèlement à celle du plasma maternel. De plus, les interactions fœto-maternelles via le placenta semblent jouer un rôle important dans la régulation du volume du liquide amniotique. Une augmentation de l'hydratation maternelle peut en effet induire une augmentation du volume de ce liquide. Les différences de pression hydrostatique et osmotique de part et d'autre de la villosité chorale sont responsables du transfert passif de l'eau. Ces transferts d'eau sont facilités par la présence de canaux protéiques transmembranaires, les aquaporines AQP.

Le transport des ions dans le placenta doit remplir deux fonctions : fournir au fœtus des cations et des anions et maintenir le gradient électrochimique et le volume cellulaire, principalement dans le syncytiotrophoblaste. Les concentrations en sodium et en chlorures sont similaires dans les sangs maternel et fœtal, en revanche, elles sont plus élevées dans le sang fœtal pour le potassium et les phosphates. De nombreux canaux ioniques dans les membranes microvillositaires et basales du syncytiotrophoblaste sont impliqués dans ces transferts ioniques. Le transfert d'un ion de la mère au fœtus implique donc plusieurs mécanismes. Le transfert placentaire du calcium vers le fœtus est essentiel pour la minéralisation de son système osseux et toute altération de ce transfert risque d'être associée ultérieurement à une ostéoporose. Le calcium pénètre via les canaux calciques de la famille des « Transient Receptor Potential » (TRP)(Evain-Brian et al., 2010).

Transfert placentaire du fer

Le fœtus dépend totalement du fer d'origine maternelle et le placenta permet, par la régulation des protéines impliquées dans le transport du fer, une adaptation à une déficience ou à une surcharge en fer. Le transfert placentaire du fer se réalise par l'internalisation de la transferrine, principalement synthétisée par les hépatocytes maternels mais aussi produit par le trophoblaste villositaire (Evain-Brian et al., 2010).

Transfert des immunoglobulines

Le fœtus a un système immunitaire immature et l'acquisition des immunoglobulines G (IgG) s'effectue exclusivement en période prénatale via le placenta. Le passage transplacentaire de ces protéines d'un poids moléculaire élevé (150kD) s'effectue par trans-endocytose. Les IgG pénètrent par micro-endocytose dans le cytoplasme du syncytiotrophoblaste puis dans les endosomes où le pH acide (pH6) permet leur liaison au récepteur. Les IgGs 1, 2,3 et 4 passent toutes dans la circulation fœtale avec un faible rendement, cependant leurs concentrations dans le sang maternel sont très importantes (Evain-Brian et al., 2010).

Rôle endocrinien

Le placenta joue également le rôle de fonction endocrine. En effet, il produit des hormones peptidiques et stéroïdiennes nécessaires à la grossesse. Le placenta peut synthétiser de nombreuses hormones protéiques voisines des hormones hypophysaires et hypothalamiques : l'hormone gonadotrophine chorionique (HCG), l'hormone lactogène placentaire (HPL), l'hormone de croissance (GH placentaire), la progestérone, les oestrogènes, les protéines et les enzymes (Evain-Brian et al., 2010).

I.3. Mécanismes de passage transplacentaire des médicaments

Le passage des médicaments à travers les membranes s'effectue grâce à différents mécanismes : la diffusion passive, la diffusion facilitée, le transport actif, le transport par endocytose, la phagocytose et la pinocytose. Ces deux derniers représentent un mode de transfert tout à fait minoritaire pour les médicaments.

I.3.1. Diffusion passive

La diffusion passive est le mécanisme qui assure le passage transplacentaire de la plupart des médicaments. La membrane placentaire est lipoprotéique et se comporte comme une membrane semi-perméable. La diffusion de la substance se fera toujours dans le sens du gradient de concentration existant de part et d'autre de la membrane : le transfert s'effectue de la région à forte concentration vers la région à faible concentration.

La vitesse à laquelle les molécules sont transférées par diffusion passive répond à la loi de Fick. Le passage d'une molécule à travers une membrane semi-perméable dépend de l'épaisseur de la membrane (X), de sa surface (A), du gradient de concentration de la molécule de part et d'autre de la membrane et de la constante de diffusion de cette molécule.

$$\text{La vitesse de diffusion est égale à : } \frac{K \times A \times (C_m - C_f)}{X}$$

C_m : concentration sanguine maternelle de la molécule

C_f : concentration sanguine fœtale de la molécule

La constante de diffusion K dépend des caractéristiques physicochimiques de la molécule : poids moléculaire, solubilité dans les lipides (coefficient de partage), degré d'ionisation. La plupart des médicaments sont des électrolytes faibles (acides ou bases) et leur degré d'ionisation dépend de leur pKa (pH pour lequel 50% de la molécule est ionisé) et du pH du milieu biologique. La forme ionisée de la molécule est chargée, elle est donc polaire et ne peut traverser les membranes, alors que la forme non ionisée les traverse plus facilement.

On peut distinguer deux types de molécules :

- les molécules peu ionisées, très liposolubles et/ou de poids moléculaire inférieur à 600 Da qui traversent aisément la membrane placentaire. Il s'agit par exemple de certains analgésiques (morphine, paracétamol), anesthésiques (prilocaine, thiopental), ...

Leur passage, non limité par la diffusion transplacentaire, dépend des débits sanguins maternel et fœtal au niveau du placenta.

- les molécules très ionisées (polaires), peu liposolubles et/ou de poids moléculaire supérieur à 600 Da qui traversent beaucoup plus longtemps le placenta et dont le transfert dépend de la constante de diffusion. Le passage transplacentaire de certaines de ces molécules est si lent que, dans les conditions d'utilisation thérapeutique, les concentrations plasmatiques fœtales ne représentent au maximum que 10% des

concentrations plasmatiques maternelles. Il s'agit par exemple de l'héparine ou de l'insuline (Brion et al., 2003).

La diffusion passive ne nécessite pas d'énergie, n'est pas saturable et n'est pas sujette à l'inhibition compétitive (Elefant et Beghin, 2009).

I.3.2. Diffusion facilitée

La diffusion facilitée met en jeu un système de transporteur spécifique qui permet le transfert des molécules dans le sens du gradient de concentration à une vitesse plus grande que celle prédite par la loi de Fick. Ce mécanisme ne semble pas impliqué dans le transfert des médicaments au niveau du placenta (Brion et al., 2003).

I.3.3. Transport actif

Le transport actif d'une molécule implique son transfert contre un gradient de concentration et nécessite donc de l'énergie. Celle-ci provient le plus souvent de l'hydrolyse de l'ATP ou d'un gradient électrochimique de Na^+ , Cl^- , ou H^+ . De nombreux transporteurs ont été découverts dans le placenta. Certains facilitent l'entrée des médicaments vers le fœtus (pompes d'influx) et d'autres permettent de limiter l'exposition fœtale (pompes d'efflux).

Pompes d'influx

La plupart des transporteurs d'influx ont été mis en évidence en raison de leur rôle physiologique d'entrée de substances endogènes nécessaires au bon développement du fœtus. Les connaissances acquises sur leurs interactions avec certains médicaments dans d'autres organes ont poussé les recherches vers leur identification au niveau placentaire et leur modulation par des médicaments substrats afin de pouvoir évaluer leur impact lors d'une éventuelle exposition fœtale.

- *Transporteurs de monoamines* : trois transporteurs de monoamines ont été identifiés dans le placenta: le transporteur de la sérotonine (SERT), celui de la noradrénaline (NET) et celui de la monoamine extraneuronale (OCT3).

.SERT et NET sont exprimés sur la membrane apicale du trophoblaste et transportent la sérotonine, la dopamine, l'adrénaline et la noradrénaline. SERT et NET placentaires sont identiques à ceux des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques et peuvent donc être la cible des antidépresseurs tels que la fluoxétine (Prozac®), la sertraline (Zoloft®), la paroxétine (Deroxat®) et le citalopram (Seropram®). De plus, la cocaïne et les amphétamines interagissant avec ces transporteurs, leur rôle dans une éventuelle exposition fœtale serait à évaluer.

.OCT3 appartient à la famille des transporteurs de cations organiques et est présent sur la membrane basale du trophoblaste. Ce transporteur peut être inhibé par les hormones stéroïdes. La fonction physiologique d'OCT3 est de faciliter la clairance des catécholamines de la circulation fœtale. Un grand nombre de molécules sont reconnues par OCT3, comme la cimétidine (Tagamet®) et la prazosine (Alpress®).

- *Transporteurs de cations organiques (OCTN1 et OCTN2)* :

.OCTN1 est proche de la structure de OCT3 et est fortement exprimé au niveau du placenta. Parmi ses substrats exogènes on trouve la cimétidine, la clonidine, la nicotine, la procainamide, la pyriline, la quinine, la quinidine, le vérapamil, l'ofloxacine, et la lévofloxacine.

.OCTN2 (ou transporteur de carnitine) est proche structurellement de OCTN1. Il est exprimé sur la membrane apicale. La fonction physiologique de ce transporteur est de transporter la carnitine de la circulation maternelle vers le fœtus. Il transporte aussi des cations inorganiques. Certaines β -lactamines, comme la céphaloridine, sont reconnues par OCTN2. Parmi ses substrats, on trouve également la cimétidine, la nicotine, la pyriline, la clonidine, la procainamide, la quinidine, la quinine et le vérapamil.

- *Récepteur et transporteur de folates* : l'acide folique est un nutriment essentiel pour le fœtus. Il traverse le placenta à l'aide d'un récepteur de folates situé sur la membrane apicale du syncytiotrophoblaste et d'un transporteur de folates réduits situé sur la

membrane basale. Parmi les médicaments pouvant interagir avec ce transporteur, on trouve le méthotrexate.

- *Monocarboxylate transporters (MCTs)* : les transporteurs de monocarboxylates sont exprimés au pôle basal ou apical des trophoblastes. Le rôle physiologique de MCT est de transporter du lactate, mais aussi du pyruvate et du β -hydroxybutyrate. Plusieurs molécules sont reconnues par ce transporteur, comme le valproate, les salicylates, les statines et le foscarnet.

- *Equilibrative nucleoside transporters (ENT1 et ENT2)* : ces transporteurs de nucléosides ont été trouvés sur les membranes basale et apicale du trophoblaste. Ils peuvent transporter de nombreux médicaments tels que la cytarabine, la gentamicine et des antirétroviraux tels que la zalcitabine et la zidovudine. Le dipyridamole, le dilazep et la lidoflazine inhibent ENT1. Les médicaments substrats de ces transporteurs auront plus de chances de pénétrer dans le trophoblaste.

Pompes d'efflux

Ils représentent le deuxième grand groupe des transporteurs actifs et trouvent leur source d'énergie dans l'hydrolyse de l'ATP. Il s'agit principalement des transporteurs d'efflux de la famille ABC (ATP-Binding Cassette), tels que la P-glycoprotéine (également appelée P-gp ou MDR1 ou ABCB1), les MRPs (Multidrug Resistance-associated Proteins) (codées par les gènes ABCC1 à 6 et ABCC10 à 12), et la Breast Cancer Resistance Protein (BCRP ou ABCG2). Leur rôle principal est de limiter le passage des molécules dans la cellule.

- *P-gp et placenta* : la P-gp est exprimée sur la membrane apicale du syncytiotrophoblaste en contact direct avec le sang maternel. Elle régule le passage de la vincristine, de la vinblastine et de la digoxine à l'intérieur des cellules trophoblastiques. Le transfert de ces médicaments à travers le trophoblaste semble plus important du fœtus à la mère que dans le sens opposé. En présence d'inhibiteurs de la P-gp, ce transport est réduit, ce qui entraîne une augmentation de l'accumulation fœtale.

Le degré d'exposition fœtale d'une substance est inversement relié à l'expression de la P-gp, déterminée par le génotype fœtal.

- *MRPs et placenta* : sur la membrane apicale du syncytiotrophoblaste, la présence de MRP2 a été décrite, celle de MRP3 y est exprimée plus faiblement. Sur la membrane basale du syncytiotrophoblaste, la présence de MRP1 a été mise en évidence. MRP1 et MRP3 ont été décrits comme étant présents de manière abondante dans l'endothélium des capillaires fœtaux. Les fonctions physiologiques des protéines MRPs placentaires restent spéculatives, bien qu'il semble qu'elles puissent jouer un rôle fœtoprotecteur en permettant l'excrétion des produits de métabolisme final du fœtus vers la mère. L'étude du rôle des MRPs placentaires dans la distribution des médicaments et de leurs métabolites glucuronidés est actuellement un axe en plein essor.

- *BCRP et placenta*

Une très forte expression de BCRP dans le placenta humain a été rapportée, ce qui l'a conduit à le nommer « transporteur ATP spécifique placentaire (ABCP) ». Lors d'études immunohistochimiques, BCRP a été localisé sur le pôle apical du trophoblaste de la villosité chorionique. Ainsi, de la même manière que la P-gp, BCRP semblerait contribuer à la fonction protectrice du placenta en effluant des médicaments et xénobiotiques contenus dans le sang maternel. Son expression serait constante durant la grossesse et serait supérieure à celle de la P-gp dans le placenta humain à terme (Elefant et Beghin 2009).

I.3.4. Transport par endocytose

L'endocytose est une invagination de la membrane cellulaire qui aboutit à la formation d'une vésicule intracellulaire contenant des substances extracellulaires. L'exocytose est le processus inverse par lequel la fusion de la vésicule avec la membrane cytoplasmique entraîne la libération de son contenu à l'extérieur de la cellule. Les lipoprotéines de faible densité, le complexe transferrine/fer ainsi que les IgG sont transportés à travers le placenta par ces mécanismes (Saliba et al., 2001).

Tableau n°1
Résumé du passage transplacentaire des nutriments en fin de grossesse d'après
(Evain-Brian et al., 2010)

Mère	Placenta	Fœtus
Gaz respiratoires	<i>Simple diffusion</i>	Gaz respiratoires
PO ₂	→	PO ₂
PCO ₂	←	PCO ₂
Glucose	<i>Diffusion facilitée</i>	
Glucose	→ GLUT 1- GLUT 3 →	Glucose
Acides aminés	<i>Transport actif Na⁺/K⁺ ATPase</i>	
Acides aminés	→ Transporteurs échangeurs →	Acides aminés
Lipides	<i>Internalisation</i>	
Cholestérol	→ des lipoprotéines →	Acides gras
Phospholipides	et SR-B1 pathway	
Triglycérides		
Acides gras libres	→ Protéines de transport →	Acides gras libres
Eau		
Eau	→ Route paracellulaire →	Eau
Pression hydrostatique		Pression hydrostatique
Pression osmotique	<i>Aquaporines 1,3,9</i>	
Ions		
K ⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺	→ Transport actif →	K ⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺
Fe ³⁺ (transferrine)	→ Récepteur à la transferrine →	Fe ²⁺ → Fe ³⁺
	<i>Fe³⁺ > Fe²⁺</i>	
	(transporteur : DMT1)	(Transferrine)
Immunoglobulines	<i>Endocytose</i>	
IgG	→ Transport par récepteurs Fcγ →	IgG

I.4. Facteurs influençant le passage transplacentaire des médicaments

I.4.1. Les propriétés physicochimiques du médicament

Si le poids moléculaire de la substance administrée est inférieur à 500 daltons, elle passera facilement par simple diffusion. Si ce poids est inférieur à 100 daltons, elle passera très facilement, quasi-instantanément. Si le poids est supérieur à 1000 daltons, le transfert sera très difficile, voire impossible. Plus la taille est petite, plus leur solubilité est grande et plus vite le médicament diffuse à travers le placenta (Haddad et Langer, 2001).

Plus la molécule est liposoluble, plus vite sera atteint l'état d'équilibre entre les concentrations maternelles et fœtales, la liposolubilité de la molécule augmente considérablement le passage transplacentaire. Les molécules hydrophiles ont un gradient de concentration décroissant (Bayot et Faron, 2014).

Plus la molécule est ionisée, plus difficilement elle traversera à cause des pH inégaux des faces maternelle et fœtale du placenta. Seule la fraction non ionisée (liposoluble) du médicament est capable de traverser la membrane.

On distingue donc deux types de molécules :

D'une part, les molécules peu ionisées, très liposolubles et/ou de PM inférieur à 600 Daltons qui traversent aisément la membrane placentaire. Leur passage, non limité par la diffusion transplacentaire, dépend des débits sanguins maternels et fœtaux au niveau du placenta.

D'autre part, les molécules très ionisées (polaires), peu liposolubles et/ou de PM supérieur à 600 Daltons qui traversent beaucoup plus lentement le placenta et dont le transfert dépend de la constante de diffusion. Le passage transplacentaire de certaines de ces molécules est si lent que, dans des conditions d'utilisation thérapeutique, les concentrations plasmatiques fœtales ne représentent au maximum que 10% des concentrations plasmatiques maternelles.

Les propriétés pharmacologiques de la substance sont également déterminantes : un vasodilatateur active le passage, un vasoconstricteur s'y oppose (Bayot et Faron, 2014).

I.4.2. L'âge gestationnel

L'âge gestationnel influence le transfert des médicaments vers le fœtus. La vitalité fœtale intervient et la perméabilité du placenta au médicament change au cours de la gestation car l'épaisseur de la membrane diminue au cours de la grossesse, passant de 25 micromètres dans les premières semaines à 2 micromètres à son terme et la surface d'échange augmente au cours de la gestation, passant de 3,4m² à la 28^{ème} semaine à 12,6m² à la 40^{ème} semaine. Ces modifications entraînent une modification de la perméabilité du placenta au médicament.

Au cours de la grossesse, la vascularisation subit des modifications favorisant les échanges fœto-maternels. Les terminaisons villosités s'amincissent, les capillaires s'élargissent et deviennent plus intimement accolés à la surface des parois villosités.

L'âge gestationnel joue un rôle déterminant dans le passage transplacentaire des médicaments, notamment pour la quantité transférée qui est de plus en plus importante depuis le début de la grossesse jusqu'à son terme (Houin, 1990) (Brion et al., 2003).

I.4.3. Les caractéristiques hémodynamiques de la circulation placentaire

La variation des débits sanguins maternels et fœtaux, tout au long de la grossesse peuvent intervenir sur le passage transplacentaire des médicaments :

- si la substance est très diffusible (peu ionisée et très liposoluble), le passage à travers la membrane placentaire est dépendante du flux sanguin placentaire et lui est proportionnel,
- si la substance diffuse lentement (ionisée et peu liposoluble) le passage à travers la membrane placentaire est indépendant du flux sanguin placentaire (Houin, 1990).

Le débit sanguin s'accroît au cours de la grossesse pour parvenir à 500mL/min au terme.

Plusieurs facteurs peuvent influencer les débits sanguins maternels et fœtaux :

- l'obstruction des vaisseaux pendant les contractions utérines au cours du travail spontané,
- l'administration à la mère de substances vasoactives telles que les catécholamines, l'angiotensine II,
- au cours de l'éclampsie ou de l'hypertension artérielle, la diminution du débit sanguin utéro-placentaire peut diminuer le transfert des médicaments à travers le placenta,
- la lidocaïne, qui entraîne une bradycardie fœtale et peut freiner le retour fœto-maternel de ce produit, en diminuant le débit sanguin fœtal (Brion et al., 2003).

I.4.4. La liaison du médicament aux protéines plasmatiques

La liaison aux protéines plasmatiques limite le transfert placentaire car seule la fraction libre peut traverser la membrane. Ce fait est d'importance pour les substances de poids moléculaire élevé, peu liposolubles et dont la vitesse de transfert est lente. Pour les substances très liposolubles, la fraction libre n'influence pas le passage (Houin, 1990).

La proportion d'un médicament qui se lie aux protéines plasmatiques est fonction de 3 facteurs :

- la concentration plasmatique du médicament,
- la concentration des protéines plasmatiques,
- ainsi que leur constante d'affinité.

Pour rappel, seule la fraction libre peut traverser la membrane, le complexe médicament-protéine ne diffuse pas.

Le degré de liaison du médicament aux protéines plasmatiques peut modifier la vitesse et la quantité de médicament qui traverse le placenta.

Si la substance est très diffusible, le passage à travers la membrane placentaire ne dépend pas de la liaison aux protéines plasmatiques car elle diffuse à travers la

membrane si rapidement que les concentrations de la fraction libre du médicament s'équilibrent rapidement de part et d'autre des membranes.

Si la substance diffuse lentement, le passage à travers la membrane placentaire dépend de la liaison aux protéines plasmatiques. Pour ces molécules dont la constante de diffusion est faible, le passage transplacentaire est important quand la liaison aux protéines est faible.

Certains médicaments présentent une fixation protéique plus importante dans le plasma maternel que dans le plasma du fœtus, en raison d'une affinité de fixation moins importante des protéines fœtales (Brion et al., 2003).

Comme seule la fraction libre des médicaments peut traverser le placenta, la diminution du taux de liaison aux protéines plasmatique de la mère favorise leur passage transplacentaire et leur liaison aux protéines plasmatiques fœtales. Pour certains médicaments l'affinité des protéines fœtales est supérieure à celle des protéines maternelles ce qui favorise leur accumulation chez le fœtus (Ferreira et al., 2013).

I.4.5. Le pH

Entre la circulation maternelle et fœtale, il existe un gradient de pH. En fin de grossesse, le pH sanguin fœtal est inférieur de 0,1 à 0,15 unité au pH sanguin maternel. Ce gradient interfère sur la distribution des médicaments en favorisant l'accumulation des molécules basiques du côté fœtal et, à l'inverse, en diminuant la concentration des molécules acides du côté fœtal. Une acidose fœtale, notamment si elle est associée à une alcalose maternelle peut augmenter ce gradient de pH et entraîner une accumulation de molécules basiques du côté fœtal (Brion et al., 2003).

Le pH sanguin du fœtus est légèrement plus acide que celui de la mère. Les bases faibles non ionisées au pH sanguin maternel passent le placenta, s'ionisent au contact du pH du fœtus et retraversent difficilement le placenta. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques fœtales peuvent alors dépasser celles de la mère. Cet effet est encore plus

important lorsque le bien-être fœtal est compromis puisque le pH sanguin fœtal est davantage diminué (Ferreira et al., 2013).

Les modifications de l'équilibre acido-basique interfèrent sur la distribution du médicament, de part et d'autre du placenta. En effet, il existe un gradient de pH entre les circulations maternelle et fœtale qui, normalement, influence la distribution des médicaments dont le pKa est voisin du pH sanguin. Pour les molécules bases faibles, cette différence de pH se traduit par un transfert favorisé du médicament vers le fœtus. La concentration totale en médicament dans le sang fœtal est alors supérieure à la concentration maternelle (ex : procainamide) (Houin, 1990).

I.4.6. La biotransformation des médicaments au niveau placentaire

Le placenta est un site de métabolisme de certains médicaments qui le traversent. Il est possible que la capacité métabolique du placenta puisse aboutir à la création de métabolites toxiques.

Le placenta humain contient les cytochrome P450 et tous les éléments enzymatiques de la chaîne d'oxydation mixte microsomiale. Ces systèmes, catalysent les réactions d'oxydation des stéroïdes hormonaux et l'oméga-oxydation des acides gras.

Cependant l'activité enzymatique du placenta vis-à-vis des médicaments est faible et ne concerne qu'un nombre limité de substrats donc globalement, les biotransformations des médicaments sont faibles (Brion et al., 2003).

I.4.7. La concentration plasmatique maternelle du médicament

Plus la concentration plasmatique d'un médicament est élevée, plus il diffuse dans le placenta. La concentration plasmatique dépend de plusieurs facteurs :

- la pharmacocinétique maternelle : la concentration plasmatique du médicament dépend des capacités maternelles de résorption, de biodisponibilité, de distribution et d'élimination,

- la posologie : une posologie élevée sera responsable d'un taux sérique élevé. Il est donc préférable, en général, d'administrer plusieurs doses plus faibles dans la journée, plutôt qu'une dose unique élevée,
- la voie d'administration : la proportion de médicament atteignant la circulation sanguine varie en fonction de la voie d'administration. Certaines voies comme la voie intraveineuse sont responsables d'un taux sérique élevé (Brion et al., 2003).

I.5. Caractéristiques pharmacocinétiques fœtales

I.5.1. Distribution

Du fait de la croissance et du développement du fœtus, le compartiment fœtal subit une évolution constante au cours de la grossesse. Après le passage placentaire, la distribution du médicament dans les tissus fœtaux est influencée par les particularités de la circulation fœtale. Le flux sanguin ombilical shunte partiellement le foie par le canal d'Arantius, mais dans des proportions variables de 8 à 92%, ce qui explique le délai d'élimination de certains médicaments (Saliba et al., 2001).

Le taux d'albumine fœtale augmente tout au long du développement pour atteindre un niveau égal ou supérieur à celui de la mère au cours du 3^{ème} trimestre. Seule la fraction libre des médicaments peut traverser le placenta, la diminution du taux de liaison aux protéines plasmatiques de la mère favorise leur passage transplacentaire et leur liaison aux protéines plasmatiques fœtales. Pour certains médicaments, l'affinité des protéines fœtales est supérieure à celle de protéines maternelles, ce qui favorise leur accumulation chez le fœtus.

La concentration d' α -glycoprotéine acide est plus faible chez le fœtus que chez la mère. La fraction libre des médicaments liés à cette protéine peut entraîner un risque d'accumulation chez le fœtus et le nouveau-né en fin de grossesse.

Le pH sanguin du fœtus est légèrement plus acide que celui de la mère. Les bases faibles non ionisées au pH sanguin maternel passent le placenta, s'ionisent au contact du pH du

fœtus et retraversent difficilement le placenta. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques fœtales peuvent alors dépasser celles de la mère (Ferreira et al., 2013).

I.5.2. Métabolisme

Les capacités métaboliques fœtales apparaissent précocement dans la vie intra-utérine mais sont faibles. Le développement des réactions du métabolisme des médicaments peut être modifié par des facteurs maternels et par certains médicaments.

Le métabolisme d'oxydation est présent de manière précoce, aussi bien au niveau du foie que d'autres organes et les réactions de conjugaison sont longtemps immatures. L'ontogénèse des réactions du métabolisme des médicaments peut être modifiée par des facteurs maternels (dont l'alcool) et des médicaments. Le déséquilibre métabolique entre réactions d'oxydation et de conjugaison, d'origine exogène ou génétique, pourrait expliquer certains effets malformatifs ou toxiques (Saliba et al., 2001).

Même s'il dépend du système enzymatique de la mère pour métaboliser les médicaments, le fœtus dispose d'une faible quantité de plusieurs enzymes (CYP 1A1, 2^E1, 3A4, 3A5, 3A7, 2C9, 2C19, 4B1, UGT) capable de métaboliser les médicaments dès la 10^{ème} semaine de la grossesse.

Le métabolisme fœtal impliquant les UGT, les CYP 2C9 et CYP2C19 pourrait atteindre jusqu'à 30% de la valeur adulte pour certaines substances. 50% de la circulation fœtale est dirigée directement vers le cœur, le cerveau et évite le foie et ainsi le « premier passage hépatique » ce qui peut favoriser l'accumulation de certains médicaments ou prolonger et accroître leur effet chez le fœtus (Ferreira et al., 2013).

I.5.3. Excrétion

Les capacités excrétrices rénales apparaissent elles aussi précocement dans la vie intra-utérine et sont également faibles. L'élimination des médicaments se fait donc en partie par la diurèse fœtale, les médicaments sont alors excrétés dans le liquide amniotique où ils peuvent atteindre des concentrations élevées. A partir de 8 à 11 semaines de

grossesse, la déglutition fœtale apparaît, l'absorption fœtale des médicaments à partir du liquide amniotique est donc possible mais faible.

Une autre voie d'excrétion pour le fœtus est la voie maternelle. En effet l'organisme maternel est « l'organe épurateur » du fœtus, le foie et le rein maternel éliminent les médicaments et leurs métabolites par transformations hépatique et/ou excrétion rénale.

La demi-vie plasmatique d'élimination des médicaments est en général beaucoup plus longue chez le nouveau-né que chez l'adulte ou l'enfant (Saliba et al., 2001).

I.6. Médicaments et liquide amniotique

Le volume et la composition du liquide amniotique résultent d'un équilibre dynamique entre les unités maternelle, placentaire et fœtale. Le volume du liquide amniotique augmente progressivement de 200cm^3 à 16 semaines de grossesse à 950cm^3 à 35 semaines pour diminuer ensuite à 800cm^3 à 40 semaines. L'excrétion urinaire fœtale et la déglutition jouent un rôle important. L'excrétion urinaire fœtale apparaît entre 8 et 11 semaines et passe de $5\text{cm}^3/\text{h}$ à 22 semaines à $50\text{cm}^3/\text{h}$ à 40 semaines. La déglutition fœtale débute aussi à 8-11 semaines et atteint 200 à $400\text{cm}^3/\text{jour}$ en fin de grossesse. Les autres voies d'échanges fœtus-liquide amniotique se situent au niveau des poumons, de la peau, des vaisseaux ombilicaux et des membranes amniotiques.

Le liquide amniotique est le siège de nombreux échanges avec le fœtus à partir de 5-6 mois de grossesse. Ces échanges prédominent dans le sens fœtus-liquide amniotique, ainsi des médicaments peuvent se retrouver dans le liquide amniotique. Leur cinétique d'apparition est lente, décalée par rapport à la circulation fœtale et elle dépend principalement de la diurèse fœtale. Une accumulation est possible lors de traitements prolongés.

Malgré l'existence d'une déglutition fœtale, l'absorption fœtale des médicaments à partir de liquide amniotique est faible et ne concerne que les médicaments liposolubles (Saliba et al., 2001).

1.7. Schéma récapitulatif du circuit du médicament de la mère au fœtus via le placenta

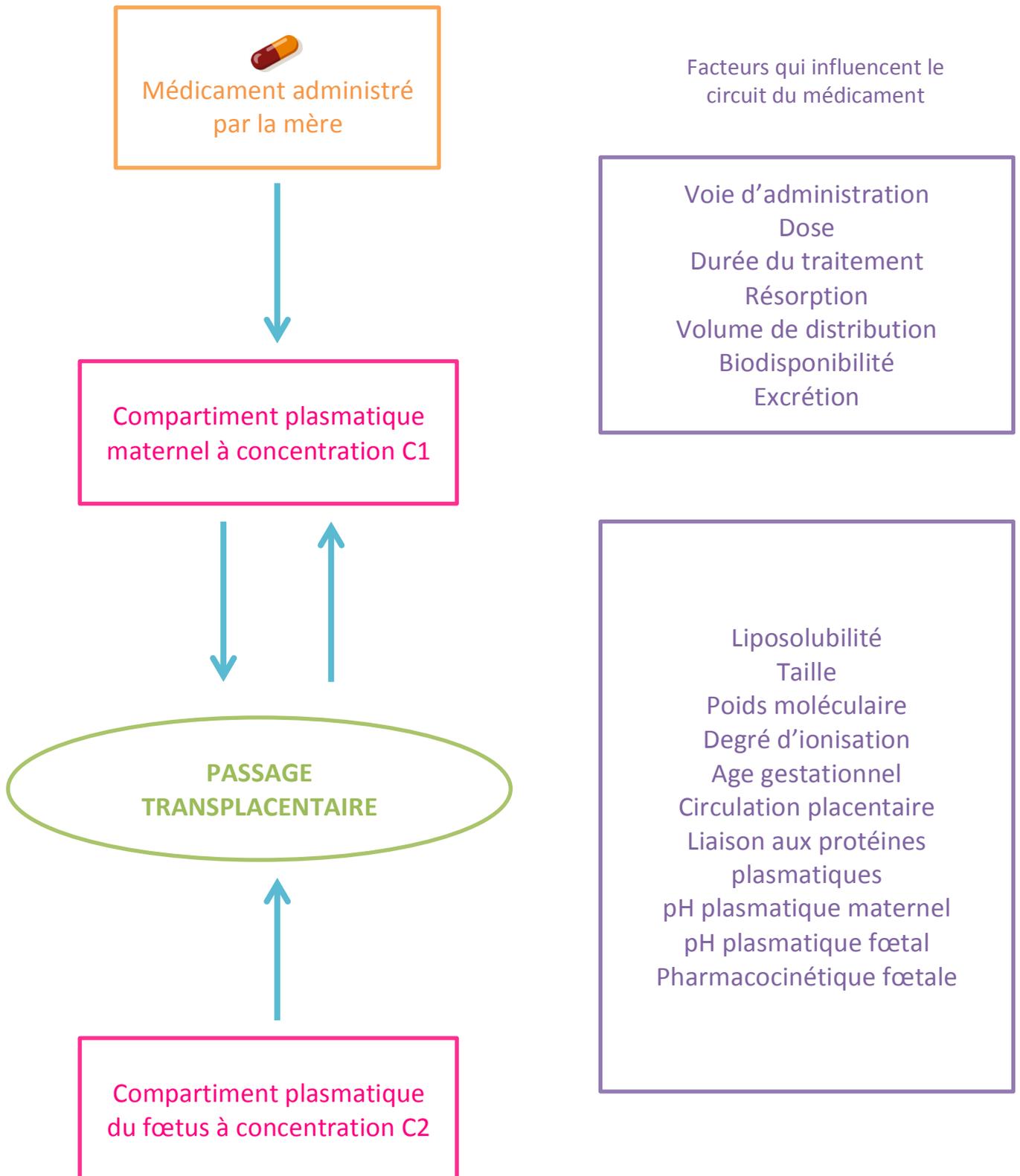


Figure n°3

Représentation schématique du circuit d'un médicament de la mère au fœtus via le placenta et des facteurs qui l'influencent

II. Le passage des médicaments de la mère à l'enfant via son lait maternel

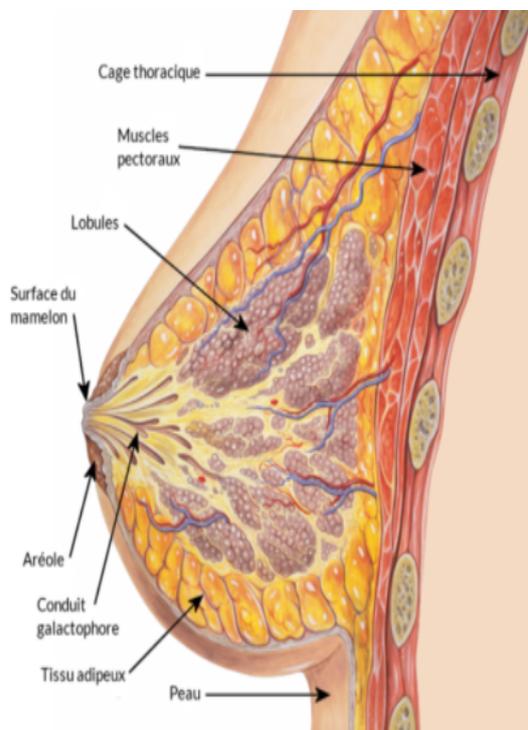
II.1. Caractéristiques pharmacocinétiques de la femme allaitante

Les diverses modifications physiologiques engendrées au cours de la grossesse disparaissent dès l'accouchement. Cependant, dans le post partum immédiat, la pharmacocinétique de la femme allaitante peut être légèrement modifiée de part l'agression du travail, de l'accouchement et des diverses modifications de la grossesse.

La pharmacocinétique maternelle en période post-partum est peu connue à ce jour et reste difficile à évaluer, elle est femme dépendante.

II. 2. Anatomie et physiologie de la lactation

II.2.1. Anatomie des seins



Les seins des femmes sont constitués en moyenne de 62% de tissu glandulaire et de 38% de tissu adipeux. Plus de la moitié du tissu glandulaire se trouve dans un rayon de 3 cm à partir de la base du mamelon. Les tissus adipeux et glandulaire sont inséparables et intimement liés.

La glande mammaire a l'aspect d'une « grappe » faite de 15 à 20 lobes, eux-mêmes constitués de lobules et d'acini. Ces acini sont regroupés autour d'un canal alvéolaire, plusieurs de ces canaux se regroupent pour former un canal lobulaire qui draine le lobule.

Figure n°4
Coupe anatomique d'un sein

Plusieurs canaux lobulaires se regroupent en un canal galactophore qui draine quant à lui un lobe glandulaire. Les canaux galactophores se dirigent vers le mamelon et s'ouvrent à l'extérieur par des pores. Aucun canal ne stocke de lait maternel, leur fonction est uniquement le transport du lait.

Chaque lobe glandulaire possède son propre canal excréteur et se comporte comme une glande indépendante.

Les acini (ou alvéoles) ont une paroi faite de cellules myoépithéliales à activité contractile sur lesquelles repose une monocouche de cellules sécrétantes. La contraction des cellules myoépithéliales permettra d'expulser le lait hors de l'alvéole (Geiler et Fouassier 2013).

- **Vascularisation**

La vascularisation des seins est faite à 60% par l'artère mammaire interne. La distribution artérielle est très variable en fonction des femmes et sans symétrie entre les deux seins.

Le débit sanguin est très augmenté pendant la grossesse et l'allaitement. On considère qu'environ 500 litres de sang sont nécessaires pour fabriquer 1 litre de lait maternel, pour cette raison, le débit sanguin est doublé dès la 24^{ème} semaine d'aménorrhée, reste constant pendant l'allaitement et revient à la normale 2 semaines environ après le sevrage (Geiler et Fouassier 2013).

- **Innervation**

La distribution nerveuse se limite au tissu glandulaire. D'une manière générale, les douleurs mammaires sont difficiles à localiser et son parfois à l'origine de douleurs projetées (Geiler et Fouassier 2013).

II.2.2. Evolution de la glande mammaire : mammogénèse

Le développement du sein est très lent et passe par 4 phases. La mammogénèse commence vers la 4^{ème} semaine de vie embryonnaire. Les canaux collecteurs apparaissent chez l'embryon vers le 7^{ème} mois de grossesse et s'ouvrent au niveau d'une invagination cutanée vers le 9^{ème} mois. L'invagination, en s'inversant, formera le mamelon.

- **Phase 1 : la naissance**

Certains nourrissons expriment du colostrum au niveau de leurs glandes mammaires à la naissance. Cela est dû à l'action d'hormones lactogènes comme la prolactine. Cette expression de colostrum peut durer au maximum 4 semaines.

- **Phase 2 : de la puberté à la grossesse**

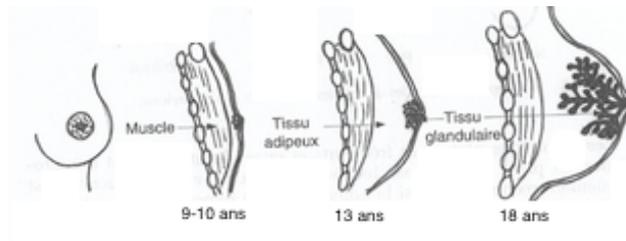


Figure n°5

Evolution des structures internes du sein entre 9 et 18 ans d'après (Geiler et Fouassier, 2013)

Le schéma montre que la quantité de tissu épithélial glandulaire augmente progressivement pendant cette période ainsi que le tissu adipeux et la taille totale des seins. Les canaux se ramifient sous l'influence des hormones. Les lobules et les alvéoles ont un développement limité : stimulation lors de chaque seconde moitié de cycle menstruel et régression partielle au début de chaque cycle suivant.

- **Phase 3 : la grossesse**

La mammogénèse se poursuit sous influence hormonale. Les oestrogènes stimulent la multiplication du système canalaire et la progestérone la croissance lobulo-alvéolaire. La

taille des lobules est augmentée, la différenciation des cellules épithéliales est favorisée et le tissu adipeux se développe.

- **Phase 4 : la sénescence**

La carence en oestrogènes de la ménopause provoque une atrophie glandulaire et une diminution ou au contraire une augmentation compensatrice du tissu adipeux (Geiler et Fouassier 2013).

II.2.3. Physiologie de la lactation

La prolactine est une hormone sécrétée par l'antéhypophyse. La sécrétion commence peu après la conception et augmente progressivement pour atteindre les taux les plus élevés autour du terme (100 à 300mg/L). Durant toute la grossesse, sous l'action de la prolactine et d'autres hormones (insuline, corticoïdes, hormone placentaire lactogène, œstrogènes et progestérone), la glande mammaire se développe au profit du tissu épithélial mammaire.

Parallèlement, les taux élevés d'oestrogènes et de progestérone durant cette période inhibent l'action directe de la prolactine sur la glande mammaire empêchant ainsi la sécrétion lactée.

Après l'accouchement, la chute des taux d'oestrogènes et de progestérone permet le démarrage de la lactation (Brion et al., 2003).

La lactation est la dernière étape du cycle de la reproduction et elle peut être considérée comme une prolongation de la vie intra-utérine. La lactation utilise environ 30% des ressources d'énergie de l'organisme contre 23% pour le cerveau. La lactation apporte les défenses immunitaires et les éléments nutritifs dont a besoin le nouveau-né, elle se met en place en passant par différentes phases, c'est la lactogenèse (Geiler et Fouassier, 2013).

Lactogenèse de phase I = phase d'initiation sécrétoire

Douze semaines environ avant l'accouchement, les seins acquièrent leur capacité à sécréter du lait.

Après la naissance, du colostrum (liquide épais, riche en protéines et anticorps) est produit et apporte à l'enfant les protections immunitaires dont il a besoin. Le volume est très faible : environ 7,5mL par tétée et 100mL par jour à J1. Ce volume est adapté à la petite taille de l'estomac du nouveau-né.

La quantité de lait produite est proportionnelle au nombre de cellules épithéliales issues de la croissance mammaire au cours de la grossesse.

Lactogenèse de phase II = phase d'activation sécrétoire

Phase la plus délicate, également appelée « montée de lait », elle débute 30 à 40 heures après l'accouchement. Les jonctions serrées se ferment, la sécrétion lactée change et le volume produit augmente considérablement. La chute brutale du taux de progestérone provoquée par l'expulsion du placenta permet à la prolactine d'exercer son action galactogène.

La montée de lait doit se traduire chez les mères par une augmentation notable et non douloureuse du volume des seins, on parle de tension mammaire. Elle est liée à l'augmentation simultanée du débit sanguin dans les seins et du volume de lait produit.

Certaines situations peuvent retarder la lactogenèse de stade II : le diabète insipide, l'hyperprolactinémie, l'obésité de la mère, la prématurité et les accouchements par césarienne. On parle de « retard de montée de lait » lorsque cette dernière a lieu plus de 72 heures après l'accouchement.

Il existe une période de calibrage pendant laquelle la quantité de lait produite s'adapte à la quantité demandée par l'enfant. Le calibrage s'achève entre 4 à 6 semaines après l'accouchement. La capacité maximale de production de lait n'augmentera plus après ce stade (en moyenne 800mL/jour, avec d'énormes variations individuelles).

Lactogenèse de phase III

Cette dernière étape correspond au processus de maintien de la lactation assuré par la succion de l'enfant lors des tétées, elle se met en place à partir du 3^{ème} ou 4^{ème} jour post-partum. La succion exercée par le nouveau-né n'est pas suffisante pour provoquer à elle seule l'expulsion du lait. La stimulation des récepteurs sensitifs de l'aréole via la « succion du nourrisson » déclenche un réflexe neuro-endocrinien qui lève l'inhibition hypothalamique exercée sur l'hypophyse par une hormone inhibitrice de la prolactine, le *Prolactin Inhibitor Factor*, qui pourrait être la dopamine. La décharge d'ocytocine post-hypophysaire provoque la contraction des cellules myoépithéliales qui enserrant les alvéoles mammaires. Le lait est expulsé vers les canaux lactifères puis éjecté au travers des 15 à 20 orifices répartis au niveau de chaque mamelon.

L'ocytocine sécrétée par la posthypophyse à l'occasion de la succion du mamelon ou lors de stimuli visuels ou auditifs, permet la stimulation des muscles lisses entourant les acini induisant ainsi l'éjection du lait. Le taux de prolactine chute après l'accouchement mais augmente à nouveau après chaque tétée par stimulation du mamelon, permettant ainsi le maintien d'un taux basal. Quatre à six mois après l'accouchement le taux plasmatique de prolactine revient à la normale même si l'allaitement est poursuivi (Brion et al., 2003).

L'entretien de la lactation dépend également de facteurs maternels, tels que la qualité de l'alimentation, l'environnement endocrinien (insuline, corticostéroïdes, hormones thyroïdiennes, hormone de croissance), le niveau de stress ainsi que la qualité des gestes qui accompagnent la tétée et l'extraction du lait (Ferreira et al., 2013).

La durée de cette phase dépend de l'efficacité et de la fréquence de l'extraction du lait par le nourrisson et/ou le tire-lait (Geiler et Fouassier, 2013).

II.2.4. Le lait

Le colostrum est le lait produit lors des trois premiers jours qui suivent l'accouchement. C'est un liquide biologique sécrété par les glandes mammaires en quantité variable dès la

fin du 5^{ème} mois de grossesse, il se présente sous la forme d'un liquide épais de couleur orangée.

Ce lait « de l'adaptation » possède de nombreuses richesses :

- il possède 10 fois plus de cellules immunocompétentes que le lait mature
- il présente une plus grande richesse en acides aminés libres, en oligosaccharides et en protéines solubles (IgAs, lactoferrines, facteurs de croissance, cytokines....)
- il possède plus de protéines que le lait mature et plus de sels minéraux, assurant ainsi une bonne hydratation du nouveau-né sans en augmenter sa diurèse,
- il a un pouvoir osmotique important, ce qui permet un bon drainage du méconium,
- il contient moins de lipides, de caséine et de lactose que le lait mature, ainsi les capacités rénales et hépatiques encore immatures chez le nouveau-né ne sont que peu sollicitées,
- il présente une densité énergétique moins importante que le lait mature.

Le colostrum favorise également l'implantation d'une flore intestinale saprophyte faite de bifidobactéries. En fermentant le lactose, elles produisent de l'acide acétique et favorisent le pH fécal bas, ce qui est un élément protecteur contre l'installation des pathogènes au niveau intestinal (Geiler et Fouassier, 2013).

La composition du colostrum évolue pour donner un lait de transition, puis un lait mature obtenu environ 3 semaines après l'accouchement. La production lactée augmente pour parvenir à une moyenne de 750mL à 800mL par jour à un mois de vie. L'enfant en consommera en moyenne 150mL par kilogramme de poids et par jour pendant les 6 premiers mois.

Le lait mature est une émulsion constituée de globules de graisses suspendus dans une phase aqueuse.

Tableau n°2 :
Différents composants du lait maternel avec leurs avantages et particularités d'après
(Geiler et Fouassier, 2013) (Ferreira et al., 2013)

Composition du lait maternel		
Composants	Teneur moyenne	Avantages / Particularités
Eau	600 à 850 mL/jour soit 88%	Lutte contre la déshydratation (pertes hydriques du nourrisson très élevées en raison de sa surface cutanée importante et de sa faible capacité de concentration rénale)
Lipides Triglycérides (98%) Phospholipides, cholestérol, lécithine, AG libres, AG essentiels...	40 g/L 4% Teneur lipidique variable au cours de la tétée	Acides gras insaturés nécessaires à la croissance et à la maturation neuronale et rétinale. Régule l'appétit du nourrisson par effet satiétogène des lipides.
Glucides Lactose (90%) Oligosaccharides	75 g/L glucides (7%) 10-15 g/L oligosaccharides	Lactose : augmente l'absorption intestinale du calcium, apporte de l'énergie grâce au glucose, permet l'incorporation du galactose contenu dans les galactolipides. Oligosaccharides : prébiotiques, ils sont très peu digérés au niveau de l'intestin grêle et favorisent ainsi la croissance des bifidobactéries. Formation d'acide acétique et d'acide lactique qui baissent le pH intestinal, rendant ainsi les selles du nourrisson acides et empêchent l'implantation de bactéries pathogènes.
Protéines solubles : IgAs, lactoferrines, lysozyme, α - lactalbumine, enzyme, facteurs de croissance, EPO, thyroxine, corticostéroïdes, cytokines pro et anti- inflammatoires... (70%) + caséines	10 g/L (1%)	Immunoglobulines : lutte contre les agents infectieux, notamment les IgAs, action protectrice des muqueuses digestives. Enzymes et hormones : aide à l'absorption et à l'assimilation des principaux constituants de lait par le nourrisson. Caséine : spécifique, elle forme des micelles plus petits, permettant ainsi une meilleure digestibilité du lait maternel.
Minéraux (Azote, sels minéraux et oligoéléments : zinc, fer, cuivre, molybdène, manganèse, fluor, cobalt, iode, sélénium)	2g/L (0,2%)	Fer : faible teneur mais qui suffit à couvrir tous les besoins de l'enfant en raison d'une grande biodisponibilité. Peu de sels minéraux : préserve l'immaturité rénale du nourrisson Meilleure biodisponibilité des oligoéléments et minéraux

<p>Vitamines (Vitamine D, K, A, E, vitamines hydrosolubles B et C)</p>	<p>< 1 g/L (< 0,1%)</p>	<p>Apports vitaminiques adéquats sauf en vitamine D et en vitamine K.</p> <p>Recommandations vitamine D : supplémenter les nourrissons avec 1 000 UI de vitamine D/jour.</p> <p>Recommandations vitamine K : supplémenter de 2mg per os à la naissance puis par 2mg hebdomadaire pendant toute la durée de l'allaitement exclusif en prévention de la maladie hémorragique du nourrisson.</p>
--	-------------------------------	---

II.3. Passage des médicaments dans le lait maternel

II.3.1 Mécanismes de passage des médicaments dans le lait maternel

Les mécanismes impliqués dans le transfert des médicaments du milieu sanguin maternel vers le lait maternel sont au nombre de trois : la diffusion passive, considérée comme le mécanisme principal, la diffusion intracellulaire directe et le transport actif.

- **Diffusion passive**

La diffusion passive suit les principes pharmacocinétiques qui s'appliquent à un modèle bi-compartemental, composé dans le cas de l'allaitement maternel de la circulation systémique maternelle et du tissu mammaire. Seules les molécules libres, non liées aux protéines plasmatiques et non ionisées peuvent diffuser librement selon un gradient de concentration du compartiment le plus concerné (le sang de la mère) vers le compartiment le moins concentré (le lait maternel) (Ferreira et al., 2013).

- **Diffusion intercellulaire directe**

Les molécules de faible poids moléculaire (inférieur à 200 daltons) peuvent être transférées dans le lait par diffusion intercellulaire directe

- **Transport actif**

Le processus de transport actif concerne plutôt les molécules endogènes comme les immunoglobulines. Exceptionnellement, un médicament peut se déplacer par transport actif, c'est à-dire contre un gradient de concentration, mais ce mode de transfert reste encore peu étudié (Ema Ferreira et al., 2013).

II.3.2. Estimation du passage du médicament dans le lait maternel

Le rapport de la concentration du médicament dans le lait sur sa concentration dans le plasma maternel est appelé rapport lait/plasma, rapport L/P. Puisque l'on considère que la plupart des molécules passent dans le lait selon un processus de diffusion passive, leurs concentrations sont proportionnelles à celles du plasma maternel (Ferreira et al., 2013).

Le rapport L/P d'un médicament peut aussi être calculé d'après les caractéristiques physico-chimiques du médicament (pK_a) et l'évolution dans le temps de ses concentrations dans le lait et le plasma (rapport de l'aire sous la courbe des concentrations dans les deux milieux). Ce second mode de calcul aboutit à un résultat plus juste car il prend en compte la variabilité dans le temps des concentrations plasmatiques et lactées du médicament (Panchaud et al., 2008).

L'interprétation du rapport L/P est le suivant :

- si le rapport L/P est inférieur à 1, on s'attend à retrouver de faibles concentrations de médicaments dans le lait. Pour la plupart des médicaments, le rapport L/P est inférieur à 1.
- si le rapport L/P est supérieur à 1, on s'attend à retrouver des concentrations du médicament plus élevées dans le lait que dans la circulation maternelle.

Cette notion a plusieurs limites importantes puisqu'elle ne tient pas compte de la quantité absolue du médicament présent dans le sang de la mère. Il ne prend pas non plus en considération l'existence d'un mécanisme de transport actif des médicaments de la circulation maternelle dans le lait ou de réabsorption active du lait vers la circulation

maternelle. Même pour des valeurs de rapport L/P supérieures à 1, cette quantité est souvent beaucoup trop faible pour craindre un afflux massif de la molécule dans le lait. Il ne tient pas compte de la clairance du médicament chez l'enfant. Sa valeur varie selon la méthode de calcul utilisé, l'utilité clinique du rapport L/P est donc très limitée (Ferreira et al., 2013).

Le rapport lait/plasma est inférieur à 1 pour les acides, supérieur à 1 pour les bases et égal à 1 pour les médicaments neutres. Le rapport lait/plasma pour une base faible peut être prédit de manière précise par un modèle utilisant le pKa de la molécule, sa liaison aux protéines et son coefficient de partition octanol/eau (Brion et al., 2003).

Le rapport L/P donne un ordre de grandeur du passage des médicaments dans le lait, mais son interprétation doit se faire en fonction du taux sérique, de la fixation protéique et de la demi-vie chez la mère, et, si possible, de la demi-vie chez l'enfant. En effet, si un rapport L/P est supérieur à 1 signifie que le médicament a tendance à se concentrer dans le lait, cela ne signifie pas pour autant que l'enfant est exposé à une quantité importante de médicament :

- le taux lacté peut être faible en dépit d'un rapport L/P élevé si la concentration sérique maternelle du médicament est basse ou si sa demi-vie d'élimination est courte ;
- à l'inverse, l'accumulation dans le lait peut être importante si la demi-vie du médicament est longue (Thirion et Fredoueil, 2003).

II.4. Facteurs influençant le passage des médicaments dans le lait

II.4.1 Concentration plasmatique maternelle

La concentration plasmatique maternelle dépend de la posologie, de la voie d'administration et des capacités maternelles d'élimination hépatique et rénale (Berrébi et al., 2003).

Plus la concentration plasmatique du médicament est élevée, plus il diffusera dans le compartiment lacté. Cette concentration dépend de différents facteurs :

- la posologie : une posologie élevée sera responsable d'un taux sérique élevé, il est donc préférable d'administrer plusieurs doses faibles dans la journée plutôt qu'une dose unique importante,
- la voie d'administration : la proportion de médicament atteignant la circulation sanguine varie en fonction de la voie d'administration. Certaines voies comme la voie IV sont responsables d'un taux sérique élevé,
- l'horaire : la prise de médicament doit en général se faire juste après la tétée, de façon à ce que le taux plasmatique puisse diminuer jusqu'à la prochaine tétée,
- la pharmacocinétique maternelle : la concentration plasmatique du médicament dépend des capacités maternelles de résorption, de biodisponibilité, de distribution et d'élimination.

La concentration plasmatique maternelle peut se calculer à l'aide la formule suivante (Thirion et Fredoueil 2003) :

$\text{Concentration plasmatique maternelle moyenne (mg/l)} = \frac{\text{dose quotidienne ingérée (mg/kg/j)} \times \text{biodisponibilité orale (\%)} / \text{clairance (ml/kg/min)} \times 1,44$

II.4.2 Propriétés physicochimiques du médicament

- **Degré d'ionisation de la molécule / caractère acido-basique**

Seules les molécules non ionisées peuvent diffuser librement selon un gradient de concentration du compartiment sanguin maternel vers le compartiment lacté.

L'état d'ionisation d'une molécule est fonction de son caractère acido-basique, défini par son pKa et par le pH du milieu où elle se trouve. Le lait étant légèrement plus acide (pH moyen : 6,9 à 7,1) que le plasma (pH : 7,4), les bases faibles non ionisées diffusent du plasma maternel vers le lait dans lequel elles ont tendance à s'ioniser et à y être alors séquestrées sans rediffusion possible vers le plasma maternel. Ce phénomène fait craindre une concentration des bases faibles dans le lait comme c'est le cas notamment

pour les β -bloquants. Au contraire, le milieu relativement alcalin du plasma favorise l'ionisation des acides faibles qui diffusent donc en moindre quantité dans le lait. Leur état majoritairement non ionisé dans le compartiment lacté leur permet aussi de rediffuser vers le plasma maternel. On citera notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens dont l'état majoritairement ionisé chez la mère ne fait pas craindre de phénomène de concentration dans le lait (Ferreira et al., 2013).

- **Liposolubilité**

La liposolubilité de la fraction non ionisée de la molécule détermine à la fois sa pénétration à travers les membranes biologiques et sa concentration dans les lipides du lait.

Les médicaments liposolubles peuvent se concentrer dans les lipides du lait, il a été montré que le rapport lait/plasma des médicaments liposolubles se modifie en fonction du contenu des lipides du lait (Brion et al., 2003).

Les molécules à caractère lipophile ont tendance à diffuser plus facilement et plus rapidement au travers des membranes des alvéoles mammaires. Cette liposolubilité leur confère une capacité de concentration dans la fraction lipidique du lait. De façon générale, on privilégiera l'usage des médicaments à faible caractère lipophile.

La concentration en lipides varie au cours de la tétée, un médicament liposoluble pourrait voir sa concentration modifier au cours de la tétée (Ferreira et al., 2013).

- **Poids moléculaire**

Plus son poids moléculaire est faible, plus un médicament a tendance à diffuser librement dans le lait maternel. La plupart des médicaments ont un poids moléculaire inférieur à 500 daltons (Da) et peuvent donc diffuser facilement dans le lait maternel. En revanche, dès que le poids moléculaire dépasse 600 Da, leur transfert dans le lait maternel est plus improbable (Ferreira et al., 2013).

- **Liaison aux protéines plasmatiques**

La plupart des médicaments circulent dans le compartiment sanguin maternel sous forme liée aux protéines plasmatiques (notamment à l'albumine et à l' α -1-glycoprotéine acide). Seule la fraction non liée aux protéines plasmatiques peut diffuser du sang de la mère dans le lait maternel. Ainsi, plus une molécule est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 95%), moins il est probable qu'elle diffuse en quantité importante dans le lait.

On peut citer là encore, l'ibuprofène, AINS qui se lie aux protéines plasmatiques à hauteur de 99%, il ne passe que très faiblement dans le lait.

Le lait maternel renferme peu de protéines par rapport au plasma (10g/L versus 75g/L) et celles-ci présentent une faible affinité pour les médicaments, leur liaison aux protéines du lait n'est donc pas un facteur significatif dans les échanges entre les compartiments lactés et sanguins (Ferreira et al., 2013).

- **Demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$)**

Il s'agit d'un critère très important dans l'évaluation de l'exposition d'un enfant allaité à une molécule prise par sa mère. Il est préférable d'avoir recours à des médicaments de courte demi-vie (de l'ordre de quelques minutes à quelques heures).

Selon les principes généraux de pharmacocinétique, on estime qu'au-delà de 5 demi-vies d'une molécule, celle-ci est éliminée du plasma maternel à 97% de sa concentration maximale. Dans ce cas et dépendamment du nombre de tétées quotidiennes, il pourra être conseillé à la mère de prendre son médicament juste après une tétée. La majorité du médicament pourra alors être en grande partie éliminée de l'organisme avant la prochaine tétée (Ferreira et al., 2013).

- **Biodisponibilité**

La biodisponibilité d'un médicament conditionne sa concentration dans la circulation systémique maternelle et ainsi la quantité absolue de médicament retrouvée dans le lait à laquelle l'enfant est exposé. Chez la mère, c'est la voie d'administration qui influence cette biodisponibilité. Les concentrations retrouvées dans le lait sont d'autant plus faibles que l'absorption du médicament chez la mère est moindre. Il est donc préférable dans la mesure du possible d'avoir recours à des formes locales ou topiques plutôt qu'à des formes systémiques. Chez l'enfant, c'est la biodisponibilité orale du médicament qui influence les taux circulants obtenus et le potentiel d'effets indésirables qui pourrait en découler.

Par manque de données pédiatriques, on considère que la biodisponibilité orale d'un médicament chez l'enfant allaité est approximativement la même que celle d'un adulte. Même si un passage dans le lait maternel est observé, une faible biodisponibilité orale fera en sorte que le bébé en absorbera une faible quantité, c'est le cas de la morphine par exemple (Ferreira et al., 2013).

II.4.3 Le lait

La diffusion des médicaments dans le lait dépend aussi de la composition et du volume du lait ainsi que de la perméabilité des alvéoles mammaires. La perméabilité est maximale lorsque les jonctions alvéolaires intercellulaires sont ouvertes, comme pendant la phase de sécrétion du colostrum, lors du sevrage, en cas d'engorgement ou de mastite;

Les variations de composition et de volume du lait jouent un rôle dans le transfert des médicaments du plasma vers le lait.

La composition du lait évolue au cours du temps. Au départ, le colostrum est pauvre en lipides, glucides et en électrolytes mais riche en protéines alors que le lait mature devient riche en lipides (30-35 g/L) et plus pauvre en protéines.

Le volume de lait sécrété par la maman évolue lui aussi au cours du temps. La production de lait augmente progressivement tout au long de la période d'allaitement : 175mL par jour les premiers jours, 400 à 500mL au cinquième jour pour parvenir à 700-800mL à la fin du premier mois. De plus, le volume sécrété le matin est plus important que le soir.

Le passage de la substance active du sang vers le lait sera aussi influencé par les différences de composition entre le sang et le lait. Ce dernier a un taux de lipides nettement plus élevé que le sang, le taux lacté de lipides est variable d'une mère à l'autre, et il change aussi en fonction du moment de la tétée. Les molécules lipophiles non ionisées passeront donc rapidement et fortement dans le lait par le biais des lipides membranaires et elles en repartiront plus lentement vers le sang.

Les molécules hydrosolubles fortement ionisées ont un mécanisme de passage différent qui ralentit leur arrivée dans le lait. D'une part, le colostrum est riche en protéines et pauvre en lipides et en lactose, les produits lipophiles y passeront peu. D'un autre côté, les cellules de l'épithélium alvéolaire ne sont pas jointes pendant les premiers jours post-partum, le passage des substances est plus facile, mais le volume lacté est faible, ce qui limite le transfert à l'enfant (Colson et Hale, 2005).

II.5. Dose(s) reçue(s) par l'enfant

Durant les six premiers mois de vie, il est admis qu'un enfant allaité consomme en moyenne 150mL de lait maternel par kilogramme de poids corporel par jour. Il est donc possible d'estimer le niveau d'exposition de l'enfant à une molécule prise par sa mère si sa concentration dans le lait est connue (Ferreira et al., 2013).

L'évaluation la plus fiable de la dose reçue par l'enfant se fait à partir de :

- la concentration lactée du médicament, sachant qu'elle dépend du rapport L/P, de la concentration plasmatique maternelle du médicament,
- du volume ingéré, en moyenne, 150mL/kg/jour.

Dose théorique quotidienne reçue par l'enfant (mg/kg/jour) =
concentration moyenne dans le lait (mg/L) x volume de lait consommé (L)

Concentration moyenne dans le lait (mg/L) =
rapport L/P x concentration moyenne dans le plasma maternel (mg/L).

*Pour rappel : Concentration plasmatique maternelle moyenne (mg/l) =
dose quotidienne ingérée (mg/kg/j) x biodisponibilité orale (%) / clairance (ml/kg/min) x 1,44*

Le volume de lait consommé, bien que très variable selon les couples mère-enfant, est en général estimé à 150 ml/kg/jour, parfois à 200 ml/kg/jour. L'estimation de 200 ml/kg/jour permet de calculer une dose théorique reçue par l'enfant maximale et de « sécuriser » ainsi les données. Dans le même objectif, on peut utiliser pour le calcul les concentrations plasmatique et lactée maximales à la place des concentrations moyennes.

Interprétation

La dose théorique quotidienne de médicament reçue par l'enfant se compare à la dose habituellement utilisée en thérapeutique pédiatrique lorsque celle-ci existe, ou, à défaut, est exprimée en pourcentage de la dose thérapeutique de l'adulte (« Relative Infant Dose »).

On estime que lorsque la dose théorique de médicament reçue par l'enfant se situe à moins de 10 % de la dose thérapeutique utilisée chez l'adulte, le médicament n'a pas d'effets cliniques chez l'enfant et ne comporte donc aucun danger. Cette interprétation n'est bien sûr valable que pour les médicaments dont les effets sont liés à la dose reçue.

Index d'exposition médicamenteux

Mode de calcul

L'index d'exposition (EI) est un paramètre d'introduction récente, proposé par le «Mother Risk Program » canadien. Son calcul tient compte de la clairance du médicament et du rapport L/P, Il est exprimé en pourcentage de la dose thérapeutique infantile.

Interprétation

L'EI est considéré comme faible lorsqu'il est inférieur à 10 % (Thirion et Fredoueil, 2003).

II.6. Caractéristiques pharmacocinétiques du nouveau-né

Le nouveau-né est caractérisé par une relative immaturité des fonctions de métabolisme et d'élimination rénale des médicaments, responsable de différences pharmacocinétiques majeures par rapport à l'enfant plus grand et à l'adulte.

Les caractéristiques anatomiques et biochimiques du nouveau-né, aussi bien que l'immaturité fonctionnelle des organes impliqués dans les processus de résorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination, affectent la pharmacocinétique des médicaments. A cette période de la vie, la cinétique des médicaments présente une variabilité interindividuelle considérable, fonction de très nombreux facteurs physiologiques ou physiopathologiques : âge gestationnel (prématurité), âge post-natal (la naissance elle-même exerce un effet maturatif), mode de naissance, anesthésie maternelle et/ou héritage médicamenteux, souffrance fœtale.

Tableau n°3
Définition des tranches d'âge selon (Houin, 1990)

Désignation	Age
Prématuré	Age gestationnel < 36 mois Age post-natal < 1 mois
Nouveau né	Age gestationnel > 36 mois Age post-natal < 1 mois
Nourrisson	1 à 12 mois
Enfant	1 à 10 ans
Adolescent	10 à 15 ans
Adulte	> 15 ans

II.6.1. Résorption

Après administration orale, les principaux facteurs qui influencent l'absorption gastro-intestinale des médicaments sont : la motricité gastro-intestinale, le pH gastrique et duodénal, la présence et la maturation du mucus intestinal et l'alimentation.

- **La résorption intestinale**

Les éléments particuliers au nouveau-né susceptibles de perturber la résorption digestive sont l'acidité gastrique, la vidange gastrique, les modifications intestinales (sels biliaires et flore intestinale). Le pH du tractus digestif conditionne la motilité gastro-intestinale mais aussi la solubilité et l'ionisation d'un médicament : ainsi, un pH acide va favoriser l'absorption des acides faibles en augmentant la fraction non ionisée. A l'inverse, une relative achlorhydrie va accélérer l'absorption des médicaments basiques et ralentir celles des acides, du fait de l'augmentation du pH gastrique. Deux facteurs jouent un rôle important : l'âge post-natal et l'alimentation.

A la naissance, le pH basique de l'estomac (6 à 8) descend très rapidement en quelques heures pour atteindre les valeurs de 1 à 3. Ceci est relativement indépendant de l'âge gestationnel, au moins après 32 semaines. Pour les enfants prématurés, on observe rarement une forte acidité. Par la suite, une période d'achlorhydrie relative va s'installer, conduisant à des pH de l'ordre de 4 ou plus. En 3 à 6 semaines, on atteint des valeurs comparables à celles des enfants plus grands (1,8 à 2). L'alimentation orale, induira un ralentissement de la sécrétion gastrique.

La vitesse avec laquelle se vide l'estomac influence la quantité de médicament absorbée par l'intestin grêle. Une vitesse de vidange gastrique ralentie produira un retard du pic plasmatique de concentration maximale, associé ou non à une diminution de ce pic. Par ailleurs, une accélération de la vidange gastrique peut également réduire la quantité de médicament absorbée, en diminuant le temps de contact des molécules avec leurs sites intestinaux d'absorption.

Le temps de vidange gastrique est nettement plus long chez le nouveau-né que chez l'adulte. Elle varie au cours de la période néonatale, en fonction de l'âge gestationnel, de l'âge post-natal et du type d'alimentation (la vidange gastrique est accélérée par le lait maternel, une ration hypocalorique, ralentie par la présence d'acides gras à longue chaîne).

Le pool de sels biliaires et leur taux de synthèse sont moins importants chez l'enfant que chez l'adulte. Ceci peut se traduire par une réduction de la vitesse d'absorption avec allongement de la durée d'absorption de certains composés liposolubles tels que les vitamines D et E (Haddad et Langer, 2001).

Chez le nouveau-né, le pH gastrique est compris entre 6 et 8 à la naissance. Il chute brutalement pendant les premières heures de vie puis redevient neutre. Cette achlorhydrie gastrique persiste pendant en moyenne 10- 15 jours. Cependant, l'acidité gastrique n'est comparable à celle de l'adulte qu'à partir de l'âge de 2 ans.

La vitesse de vidange gastrique est très irrégulière et allongée. Elle est influencée à la naissance par l'âge gestationnel et le type d'alimentation. Ses caractéristiques correspondent à celles de l'adulte vers l'âge de 6-8 mois. Le transit intestinal est lui aussi très irrégulier, influencé par l'alimentation.

La composition et la vitesse de colonisation bactérienne du tube influencent la motricité intestinale. Habituellement le tube digestif est colonisé par la flore anaérobie dès la première semaine de vie.

D'autres facteurs modifient l'absorption des médicaments chez le nouveau-né tel que l'immaturation du mucus intestinal et des fonctions biliaires.

Le retentissement sur la vitesse d'absorption et la biodisponibilité est variable en fonction des médicaments (Saliba et al., 2001).

- **La résorption rectale**

Elle est particulièrement intéressante pour apporter un médicament de façon rapide dans la circulation systémique, en particulier lorsque l'abord veineux est difficile ou lorsque l'administration par voie orale n'est pas envisageable par exemple au cours de convulsions. Les concentrations plasmatiques atteignent très rapidement des taux thérapeutiques (Haddad et Langer, 2001).

Cette voie d'administration qui évite l'effet de premier passage hépatique, résulte d'importantes variations individuelles, liées notamment aux particularités du drainage veineux (Saliba et al., 2001).

- **La résorption intramusculaire**

Elle est aléatoire chez le nouveau-né. Elle présente des risques non négligeables : nécrose musculaire au point d'injection, lésion du nerf sciatique par diffusion du principe actif ou de l'excipient, lésion du fascia lata. Cette résorption dépend étroitement du débit sanguin au point d'injection. Elle dépend du rapport de la masse musculaire à la masse corporelle totale, qui est plus bas chez le nouveau-né que chez l'adulte. Elle dépend de l'activité musculaire, lorsque celle-ci est faible ou nulle, le pic plasmatique de résorption est plus bas (Haddad et Langer, 2001).

L'administration intramusculaire est influencée par le type de médicament (notamment ses caractères hydro et liposolubles) et le flux sanguin musculaire (Saliba et al., 2001).

- **La résorption percutanée**

La résorption cutanée est inversement proportionnelle à l'épaisseur de la peau et directement liée à l'hydratation cutanée. Les conditions qui expliquent une plus grande résorption cutanée à cet âge de la vie sont : moindre épaisseur des téguments, taux d'hydratation élevé, rapport élevé entre la surface cutanée et le poids du corps.

En conclusion, hormis la voie orale, la voie IV est la voie la plus sûre chez le nouveau-né, à condition de s'abstenir de toute injection dans les vaisseaux ombilicaux (Haddad et Langer, 2001).

La pénétration cutanée des médicaments est importante chez le prématuré par immaturité de la couche cornée alors que la barrière de la couche cornée est efficace chez le nouveau-né à terme. L'absorption par voie transcutanée dépend surtout de l'état d'hydratation de la peau (Saliba et al., 2001).

II.6.2. Distribution

Comme pour les autres constantes cinétiques, la distribution est particulière en période néonatale, en raison des spécificités du nouveau-né pour ce qui est de la liaison protéique et de la composition des compartiments corporels.

- **Liaison protéique**

Elle dépend de la quantité de protéines disponibles, de l'affinité du médicament pour ces dernières, du nombre de sites disponibles et de la présence de substances endogènes ou exogènes capables d'entrer en compétition avec le médicament. D'une façon générale, tout concourt à ce que la fraction fixée aux protéines plasmatiques soit diminuée en période néonatale :

- hypoalbuminémie (13 à 18g/L à 26 semaines, 34g/L à terme),
- plus faible affinité de l'albumine et des différentes globulines,
- concentration élevée en acides gras libres susceptibles de déplacer les médicaments de leurs sites de fixation.

La quantité de médicament disponible pour la biotransformation et l'élimination est elle-même augmentée, et, dans un deuxième temps, lorsque l'état d'équilibre est atteint, les concentrations plasmatiques seront plus faibles. Pour pouvoir déplacer un médicament des sites de l'albumine, les acides gras libres doivent se trouver à des concentrations très élevées (Haddad et Langer, 2001).

- **Compartiments liquidiens**

La taille respective des compartiments liquidiens règle la distribution des médicaments dans l'organisme. Or, en fonction de l'âge, ces compartiments vont varier, affectant ainsi la distribution. La quantité d'eau totale corporelle est inversement corrélée à la masse

graisseuse. Au cours de la vie fœtale, celle-ci est très réduite (1 à 2% du poids corporel) pour augmenter progressivement jusqu'au voisinage du terme où elle atteint 15%. Inversement, l'eau totale passe de 92% à environ 75% à terme, contre 50 à 60% à l'âge adulte.

L'espace extracellulaire est augmenté par rapport au grand enfant chez qui il représente 20% du poids corporel. A 5 mois de grossesse, il atteint 60%, 45% à terme et 37% à 4 mois. Elle reste relativement constante jusqu'à la puberté, aux environs de 40%.

Comme ces compartiments liquidiens sont proportionnellement plus grands chez le nouveau-né que chez l'adulte, la posologie par kilo de poids corporel sera souvent supérieure à celle nécessaire chez l'adulte pour obtenir des concentrations plasmatiques et tissulaires comparables. De même, les posologies devront être réévaluées en fonction des brusques variations des secteurs liquidiens aux états pathologies et aux traitements (Haddad et Langer, 2001).

La distribution d'un médicament dans l'organisme est principalement influencée par la composition corporelle, les capacités de liaison aux protéines plasmatiques et tissulaires, les flux sanguins régionaux et le pH des différents milieux. Les liaisons aux protéines plasmatiques et tissulaires réalisent un équilibre dynamique réversible. Dans le plasma, les médicaments acides se lient préférentiellement aux globulines, aux lipoprotéines et à l' α -1-glycoprotéine acide.

Les modifications dans les volumes liquidiens et dans les capacités de liaisons plasmatiques et tissulaires rendent compte des différences de distribution observées au cours du développement. L'effet pharmacologique est lié à la fraction non liée de médicament, disponible pour la diffusion vers les effecteurs. Toute réduction des liaisons protéiques tend à augmenter le volume de distribution. Les conséquences sont surtout plus importantes pour les médicaments fortement liés (Saliba et al., 2001).

Chez le nouveau-né, la composition corporelle est différente de celle de l'enfant plus grand et de l'adulte et ses modifications sont progressives au cours de la croissance. Ainsi, le contenu en eau de l'organisme est plus élevé avec prédominance de l'eau

extracellulaire sur l'eau intracellulaire. La taille relative des différents organes est aussi différente, en particulier le cerveau et le foie sont de taille relative plus importante.

La nature des protéines plasmatiques liant les médicaments est différente chez le nouveau-né de celle de l'enfant plus grand et de l'adulte.

En particulier, les concentrations en protéines totales, en albumine et en α -1-glycoprotéine acide sont plus faibles, alors que persiste une albumine fœtale ayant une affinité moindre pour de nombreux médicaments.

De plus, le pH sanguin légèrement plus acide, la présence d'acides gras libres et la bilirubine non conjuguée réduisent la fraction de médicament lié aux protéines plasmatiques. A concentration plasmatique égale, la fraction libre, diffusible des médicaments est habituellement augmentée chez le nouveau-né, d'autant qu'existent des compétitions de liaison à l'albumine des médicaments acides avec la bilirubine et les acides gras libres.

Chez le nourrisson et l'enfant, la taille du secteur extracellulaire diminue progressivement avec l'âge atteignant les valeurs de l'adulte vers l'âge de 2 ans.

A l'inverse, l'eau intracellulaire augmente progressivement. La distribution des médicaments est proche de celle de l'adulte pour les médicaments acides se liant à l'albumine. Des différences peuvent être notables pour les médicaments basiques, en raison des concentrations plus basses en globuline (Saliba et al., 2001).

Tableau n°4 :
Valeurs des différents compartiments de l'organisme chez le nouveau-né, l'enfant et adulte,
d'après (Houin G. 1990)

	Nouveau-né	Enfant	Adulte
Poids moyen (g)	3400	10800	70000
Eau totale			
- en %	78	60	58
- en mL	2650	6500	41000
Eau extracellulaire			
- en %	45	27	17
- en mL	1530	2900	12000
Eau intracellulaire			
- en %	34	35	40
- en mL	1160	3800	28000
Plasma			
- en %	4 à 5	4 à 5	4 à 5
- en mL	140	430	3000

II.6.3. Métabolisme

Le métabolisme est une étape essentielle de l'élimination des médicaments liposolubles, transformés ainsi en molécules plus hydrosolubles, ce qui favorise leur élimination par voie rénale.

Les enzymes du métabolisme des médicaments sont principalement de localisation hépatique. Elles sont généralement classées en réactions de phase 1 et en réactions de phase 2. Les réactions de phase 1 incluent les réactions d'oxydation principalement cytochromes P450 dépendantes, de réduction et hydrolyse. Elles inactivent le plus souvent le médicament mais permettent parfois l'activation d'une promédicament ou la

synthèse de métabolites intermédiaires réactifs très toxiques. Les réactions de phase 2 regroupent les réactions de conjugaison.

La plupart des voies du métabolisme des médicaments sont immatures à la naissance, rendant compte d'un allongement de leur demi-vie. A l'inverse, certaines voies métaboliques mineures chez l'adulte peuvent jouer un rôle central dans l'élimination des médicaments en période néonatale.

Chez le nouveau-né, le plupart des activités enzymatiques sont présentes mais réduites. Leur maturation s'effectue de manière progressive et indépendante, diversement influencées par des facteurs inducteurs endogènes et/ou exogènes et par l'exposition in utero aux médicaments.

Le contenu en cytochrome P450 total est d'environ 70% des valeurs adultes. Les cytochromes impliqués dans le métabolisme des médicaments sont répartis en trois familles.

Les cytochromes de la famille 3 (3A4) métabolisent de nombreux médicaments comme les corticostéroïdes. Ils sont prédominants chez le nouveau-né comme chez l'adulte et présent chez le fœtus dès la 30^{ème} semaine de grossesse. Cette famille possède d'ailleurs une forme uniquement exprimée pendant la vie fœtale, non retrouvée après la naissance. Les cytochromes de la famille 2, et notamment le CYP450 2D6 ne sont pas détectés chez le fœtus mais présentent une maturation post-natale immédiate.

Et enfin, les cytochromes de la famille 1 ont une maturation progressive durant la période postnatale pour atteindre une activité comparable à celle de l'adulte à partir de l'âge de 3 mois. Ils sont responsables du métabolisme de la caféine, dont les différentes voies de maturation évoluent de manière indépendante de l'âge.

Les réactions de conjugaison sont elle aussi immatures. La glucuroconjugaison mature progressivement, atteignant des valeurs adultes à partir de 3 mois. Pour certains médicaments comme pour le paracétamol, le défaut de glucuroconjugaison est largement compensé par la capacité de sulfoconjugaison, résultant en un profil métabolique variable

en fonction de l'âge alors que la demi-vie d'élimination est équivalente dans les différentes tranches d'âge.

La maturation des enzymes du métabolisme des médicaments peut être modifiée par l'exposition fœtale à des médicaments et/ou des toxiques. La fumée de cigarette induit fortement des activités métaboliques placentaires chez l'enfant.

Chez le nourrisson, à l'inverse, les réactions de phase 1 et notamment les réactions cytochromes P450 dépendantes sont plus actives que chez l'adulte jusqu'à l'âge de 2-3 ans puis vont diminuer progressivement pour atteindre des valeurs adultes aux alentours de la puberté. Les mécanismes qui régulent la maturation progressive des enzymes du métabolisme des médicaments restent inconnus (Saliba et al., 2001).

II.6.4. Elimination

L'élimination des médicaments dépend essentiellement du foie et des reins, deux organes dont les mécanismes d'épuration peuvent être particulièrement réduits chez le nouveau-né et soumis à de brusques variations.

- **Elimination hépatique**

La déficience métabolique hépatique touche à la fois les réactions de type I et de type II. Les réactions de type I (oxydation, réduction, hydrolyse et hydroxylation) sont responsables de la transformation des composés parents en métabolites plus polaires et donc plus facilement éliminables par le rein. C'est également à cette phase que les enzymes oxydatives cytochromes P450 dépendantes jouent un rôle. A la naissance elles sont présentes en quantité appréciable mais leur activité est particulièrement basse.

Cependant, dès la naissance on observe une augmentation des capacités de biotransformation hépatique qui pourrait être due à la maturation des voies métaboliques.

Les réactions de phase II sont elles aussi peu actives à la naissance, en particulier, la glucuroconjugaison, et les substances dépendantes de cette voie pour leur élimination

ont une demi-vie allongée ou bien empruntent d'autres voies de conjugaison. Au cours du développement de l'enfant, ces proportions vont s'inverser progressivement (Haddad et Langer, 2001).

- **Élimination rénale**

La plupart des médicaments et de leurs métabolites sont excrétés par le rein. Cette excrétion dépend du débit de filtration glomérulaire, de la réabsorption et de la sécrétion tubulaire, mais aussi du pourcentage de fixation protéique, l'élimination des substances très fixées étant lente.

La néphrogenèse, commencée tôt dans la vie fœtale, se prolonge jusqu'à la 36^{ème} semaine de grossesse. La fonction rénale est par conséquent très immature chez le grand prématuré.

A la naissance, la filtration glomérulaire est basse mais elle va rapidement s'élever et doubler en 15 jours, sous l'impulsion de facteurs hémodynamiques ou morphologiques. C'est pourquoi l'excrétion rénale des médicaments est relativement inefficace chez le nouveau né. Ceci explique également l'allongement de la demi-vie plasmatique d'élimination de très nombreux médicaments, ceci nécessitera une adaptation posologique par diminution des doses et/ou leur espacement.

Tableau n°5 :
Modifications de la demi-vie de quelques médicaments chez le nouveau-né par variation de l'activité métabolique d'après (Houin G. 1990)

Médicaments	Demi-vies (heures)	
	Nouveau-né	Adulte
Indométacine (Indocid®)	14 – 20	4 – 11
Paracétamol (Doliprane®)	2,2 – 5,0	1,9 – 2,2
Salicylés (Aspirine®)	4,5 – 11	10 – 15

La fonction tubulaire est, elle aussi, fonctionnellement immature, du fait du retard du développement anatomique des tubules par rapport aux glomérules. Ce mécanisme concerne l'excrétion des acides et des bases organiques. Cette fonction tubulaire mature moins vite à la naissance que la fonction glomérulaire (Haddad et Langer, 2001).

L'élimination rénale porte sur les molécules hydrosolubles. Certains médicaments à élimination rénale prédominante. D'autres subissent au préalable une étape de métabolisme et sont éliminés sous forme de métabolites.

L'élimination rénale des médicaments s'effectue par deux mécanismes : filtration glomérulaire et sécrétion/réabsorption tubulaire. La filtration glomérulaire porte sur la fraction du médicament présente sous forme libre dans le plasma et ultra filtrable.

Les échanges tubulaires peuvent être soit une réabsorption passive, dépendant des propriétés physico-chimiques du médicament et du pH de l'ultrafiltrat glomérulaire. A l'inverse, la sécrétion tubulaire proximale est un processus actif mettant en jeu deux types de transporteurs, un pour les anions, un pour les cations.

Chez le nouveau-né, l'immaturation porte à la fois sur la fonction de filtration glomérulaire et les fonctions tubulaires. Chez le nouveau-né à terme, la filtration glomérulaire est d'environ 2 à 4mL/min, elle est encore inférieure chez le nouveau-né prématuré.

L'augmentation de la filtration glomérulaire est rapide, en raison des importantes modifications hémodynamiques, cardiaques et locales. Elle atteint 80 à 90% des valeurs adultes vers la 4^{ème} semaine de vie et des valeurs équivalentes à celles de l'adulte vers l'âge de 3 mois. Ainsi, la clairance des médicaments principalement éliminés par filtration glomérulaire, augmente rapidement avec les modifications post-natales de la filtration glomérulaire. La maturation des fonctions tubulaires est plus progressive, ceci explique le déséquilibre glomérulotubulaire, existant à la naissance et persistant pendant les premiers mois de vie. Ainsi, l'élimination rénale des médicaments est comparable à celle de l'adulte vers l'âge de 1 an (Saliba et al., 2001).

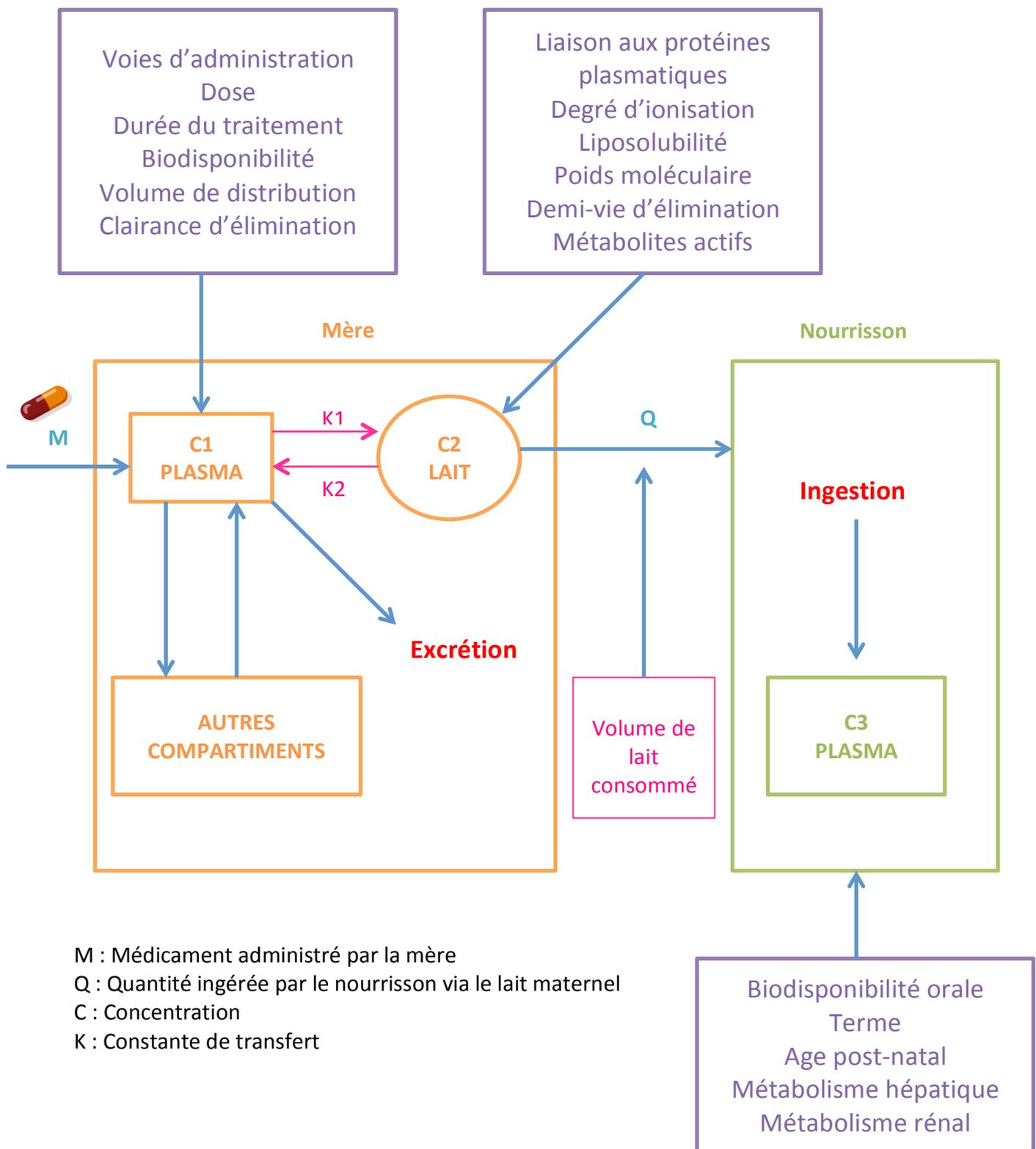
Facteurs liés à l'enfant qui influencent son exposition à un médicament

L'âge de l'enfant, son état de santé et le type d'allaitement seront autant de facteurs à considérer pour évaluer les risques posés par l'exposition à un médicament par l'allaitement. Ces éléments ont une influence sur la fréquence, la durée des tétées et donc sur la quantité absolue du médicament absorbée par l'enfant. Ainsi, plus l'enfant allaité a un âge avancé moins le lait maternel occupe de place dans son alimentation.

A l'inverse, le nourrisson allaité exclusivement reçoit une plus forte dose de médicaments. Cette notion doit être relativisée puisqu'un nouveau-né en post-partum immédiat consomme un volume relativement faible de lait.

L'estimation par le professionnel de la santé du niveau d'immaturation physiologique de l'enfant est fondamentale. Il est possible de définir 3 niveaux de risque (faible, intermédiaire, élevé) pour l'enfant allaité de manifester un effet indésirable au médicament pris par sa mère (Ferreira et al., 2013).

II.7. Schéma récapitulatif du circuit



M : Médicament administré par la mère
Q : Quantité ingérée par le nourrisson via le lait maternel
C : Concentration
K : Constante de transfert

Figure n°6 :
Représentation schématique du circuit d'un médicament de la mère à l'enfant via le lait maternel et des facteurs qui l'influencent

PARTIE 2 : Utilisation des antalgiques au cours de la grossesse et de l'allaitement

I. Utilisation des antalgiques au cours de la grossesse ou de l'allaitement

La femme enceinte et son futur bébé sont solidaires sur le plan physiologique et métabolique. A l'exception des médicaments de poids moléculaire élevé et de certains médicaments pour lesquels des transporteurs d'efflux placentaires limitent leur passage dans la circulation fœtale, il faut considérer que la plupart des médicaments pris par la mère passent dans la circulation fœtale.

L'analyse du risque médicamenteux nécessite la bonne connaissance du calendrier de développement de l'embryon et des paramètres pharmacologiques de chaque produit ainsi que la prise en compte des modifications physiologiques consécutives à l'état de grossesse. La période d'exposition au médicament peut être beaucoup plus longue que la période de prise du médicament, ceci concerne les médicaments à demi-vie longue qui peuvent exposer une grossesse débutante à des risques alors qu'ils ont été interrompus avant la conception. Schématiquement, on distingue cinq périodes au cours desquelles l'exposition à un médicament aura des conséquences très différentes.

I.1. Notion de périodes à risques

I.1.1. Période d'implantation

De la conception jusqu'au 12^{ème} jour de la grossesse, les échanges entre l'embryon et la mère sont relativement pauvres. A ce stade, les cellules embryonnaires ne sont pas encore différenciées et ont un potentiel de division rapide. Les conséquences de l'exposition à un médicament sont faibles et surtout marquées par un risque de fausse couche spontanée. L'embryon est soumis à la loi du « tout ou rien » : ou bien l'embryon est atteint, il n'évolue pas et il est éliminé, ou bien il est indemne et la grossesse se poursuit. Il s'agit en fait d'une extrapolation faite à partir d'observations chez des

animaux exposés à des radiations ionisantes avant le début de l'implantation, on l'applique également aux médicaments sans grande certitude (Roussel et al., 2013).

Il est important à cette période de prendre en compte la demi-vie d'élimination du médicament qui peut conduire à une exposition plus longue que la durée de prise.

I.1.2. Période embryonnaire = risque tératogène

L'implantation se termine au 12^{ème} jour et elle est suivie du 13^{ème} au 56^{ème} jour de grossesse par la période d'organogénèse. Elle se déroule selon un calendrier précis et successif pour chaque organe. C'est au cours de cette période que le risque d'atteinte morphologique, c'est-à-dire tératogène, est le plus important (Roussel et al., 2013).

La survenue d'une malformation dépend de l'interférence de plusieurs facteurs : nature de l'agent responsable, facilité d'accès de l'agent au niveau embryo-fœtal, dates précises par rapport au déroulement de l'organogénèse, durée d'exposition, posologie et particularités génétiques (Antoine et al., 2002).

La perturbation de l'embryogénèse semble rarement en rapport avec les propriétés pharmacodynamiques du médicament.

I.1.3. Période fœtale = risque fœtal

Aux deuxième et troisième trimestres de grossesse, les conséquences cliniques sur le fœtus d'une exposition *in utero* sont en rapport avec les effets pharmacodynamiques du médicament. Le fœtus est exposé aux effets du médicament : effets indésirables ou effets recherchés chez la mère, mais inadéquats pour le fœtus.

La période fœtale correspond à la croissance, la maturation et la mise en fonction des organes.

Les conséquences pour l'enfant à naître d'une exposition à un médicament durant le deuxième ou le troisième trimestres sont de divers ordres :

- un défaut de maturation d'un organe, tel le système nerveux central ou l'appareil génital,
- des troubles liés à des particularités fœtales, tels que la fermeture prématurée du canal artériel,
- des anomalies fonctionnelles d'un organe, temporaires ou définitives, telles qu'une insuffisance rénale,
- des retards de croissance,
- un effet cancérogène qui se manifeste plus tard au cours de la vie,
- des troubles du développement psychomoteur, intellectuel, social qui n'apparaîtront que tardivement au cours de l'enfance (Roussel et al., 2013).

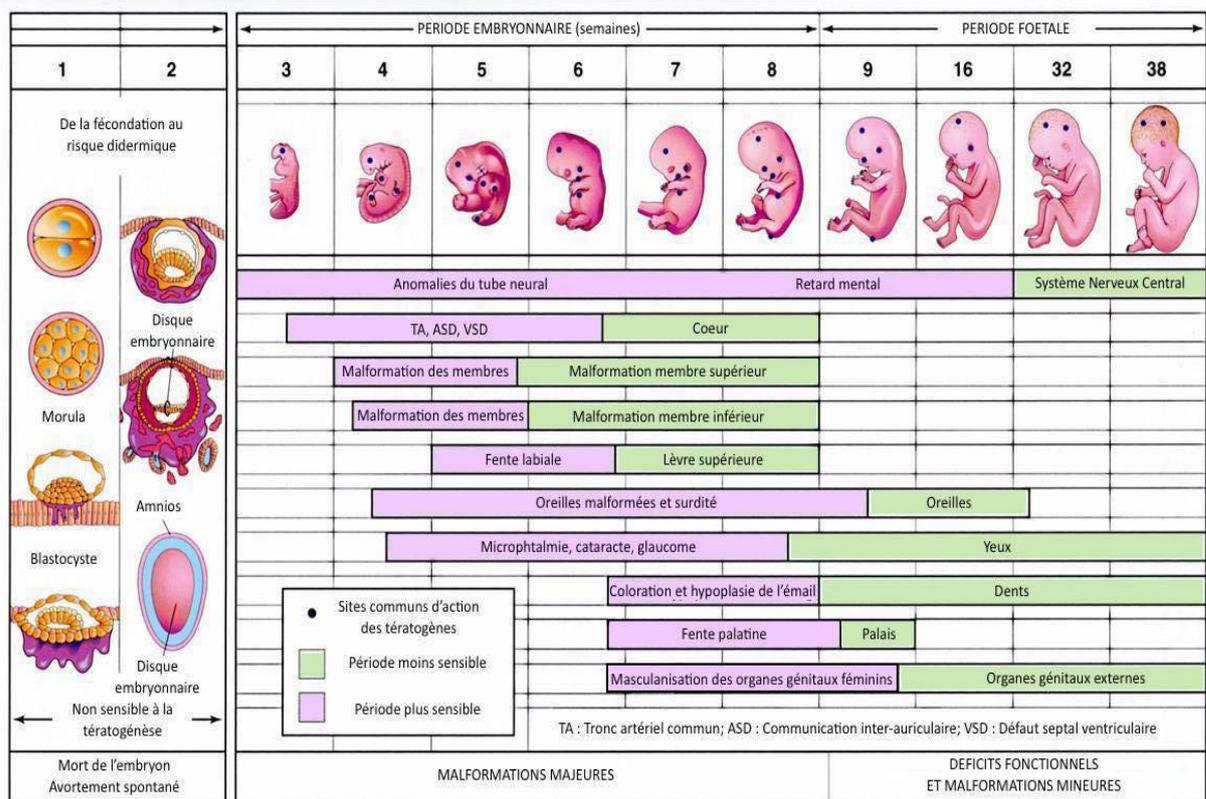


Figure n° 7:
Sensibilité des organes aux agents tératogènes selon les différentes périodes
(Pons et Perrouse-Menthonnex, 2005)

I.1.4. Période néonatale = risque néonatal

La période néonatale correspond au moment de la naissance ainsi qu'aux quelques semaines qui précèdent et qui suivent la naissance. Lorsque la mère a absorbé un médicament durant les dernières semaines de la grossesse ou lors de l'accouchement, le nouveau-né est exposé au risque néonatal.

En cas de traitement à proximité de l'accouchement, le nouveau-né peut rester exposé au médicament pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines après la naissance, en raison des capacités d'élimination encore limitées et d'une accumulation de certains médicaments dans la circulation fœtale. Le nouveau-né peut souffrir parfois de symptômes de sevrage après avoir éliminé le médicament dont il était imprégné, c'est par exemple le cas pour les opioïdes.

Les manifestations néonatales observées dépendent de la quantité de médicament présente chez le fœtus juste avant l'accouchement et sont le plus souvent liées à son action pharmacologique et à ses effets indésirables (Jonville-Béra et Vial, 2012).

I.1.5. Période d'allaitement

De nombreux médicaments peuvent passer depuis le sang maternel dans le colostrum et dans le lait maternel. Lorsque le médicament passe dans le lait maternel, il est absorbé par le nourrisson et il peut provoquer des effets indésirables proches de ceux observés chez l'adulte. Les effets indésirables peuvent être du type : troubles digestifs (constipation, diarrhée), somnolence, léthargie, insomnie, agitation... Certains médicaments sont contre-indiqués pendant l'allaitement car ils diminuent la sécrétion lactée.

I.2. Evaluation du risque

Environ 2 à 3% des enfants naissent avec une malformation majeure dont l'étiologie n'est médicamenteuse que dans 5% des cas. Même les médicaments puissamment

tératogènes n'entraînent, dans le pire des cas, une malformation que chez 25 à 30% des embryons exposés (Jonville-Béra et Vial, 2012).

I.2.1. Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement

Un groupe de Travail relatif à l'incidence des médicaments sur la reproduction, la grossesse et l'allaitement a été créé auprès du directeur général de l'ANSM (Agence National de Sécurité du Médicament) en septembre 1997.

Les membres du groupe de travail sont désignés par le directeur général de l'ANSM pour une durée de trois ans renouvelable. Ils sont choisis parmi les membres titulaires et suppléants de la commission mentionnée dans le code de la santé publique et parmi les experts figurants sur la liste prévue dans le code de la santé publique. Ce sont des gynécologues-obstétriciens, pédiatres, épidémiologistes, embryologistes, pharmacologues, toxicologues, médecins généralistes, pharmaciens et spécialistes de la discipline traitée.

Ce groupe de Travail est chargé d'étudier les demandes d'autorisation de mise sur le marché, les modifications et les demandes d'autorisation temporaire d'utilisation en ce qui concerne les effets des médicaments sur la reproduction, la grossesse et l'allaitement et de préparer les avis de la commission mentionnée au code de la santé publique.

Ce groupe de travail doit donner, à la demande du directeur général, un avis sur toute question relative à ces domaines. Le groupe de travail a pour objectif :

- d'évaluer le niveau de risque d'une exposition médicamenteuse chez une femme enceinte exposée par mégarde,
- d'évaluer les effets des médicaments sur la reproduction,
- d'harmoniser l'information des libellés de la rubrique « Fertilité/ Grossesse/ Allaitement »,
- de diffuser une information harmonisée :
 - ✓ aux praticiens : médecins, pharmaciens, sages-femmes par les RCP : Résumé Caractéristiques Produits et le livret,

- ✓ aux réseaux d'information sur le médicament,
 - ✓ au sein de l'ANSM,
 - ✓ aux firmes pharmaceutiques,
- d'aider à la prescription chez une patiente dont l'état de grossesse est connu,
 - de proposer des modalités de prise en charge, des mesures de prévention et/ou de surveillance de la grossesse et/ou du nouveau-né,
 - de définir un niveau de conduite à tenir pour le médicament pendant la grossesse.

Ce groupe évalue l'ensemble des principes actifs par classe thérapeutique, selon une étude bien définie : sur la base de données publiées ou non, hiérarchisées en fonction de leur nature (expérimentale, pharmacologique ou clinique) et de leur validité.

Une fois l'évaluation terminée et les résultats validés par la commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM), l'information est diffusée dans un livret et dans les rubriques Grossesse et Allaitement des RCP (Jonville-Béra et Vial, 2012) (Martin, 2018) (Ferry, 2000).

I.2.2. Comment évalue-t-on les risques d'un médicament ?

Risques liés au médicament

Les risques liés au médicament prennent en compte les données expérimentales et cliniques. Les données expérimentales sont presque toujours disponibles et leur intérêt est majeur lorsque l'on ne dispose pas encore de données cliniques. Ainsi, l'absence d'effet tératogène chez l'animal est habituellement rassurante et constitue une bonne présomption d'innocuité pour l'espèce humaine alors que l'identification d'un effet tératogène chez l'animal, même s'il n'est pas toujours prédictif des risques chez l'homme, incite à la plus grande prudence, ce d'autant qu'il est commun à plusieurs espèces et observé à des niveaux d'exposition proches de ceux obtenus en thérapeutique humaine.

Les données humaines absentes au moment de la commercialisation, s'enrichissent avec l'exposition plus ou moins volontaire de femmes enceintes au nouveau médicament.

Ainsi, le nombre de grossesses exposées augmente parallèlement au recul de commercialisation.

Les cas isolés de malformations chez un nouveau-né exposé *in utero* ont valeur d'alerte, surtout qu'il existe une chronologie compatible avec l'exposition et l'organogénèse de l'organe considéré, une similitude sur l'organe cible ou une concordance avec les données animales. Les études pharmaco-épidémiologiques permettent de confirmer ou d'infirmer ces alertes et, le cas échéant, de définir un éventuel phénotype malformatif spécifique, une période à risque et un niveau de risque si celui-ci peut être quantifié.

Risques malformatifs

Trois groupes de médicaments peuvent être distingués au plan de leur pouvoir tératogène en cas d'exposition pendant la période de sensibilité du développement du ou des organes cibles.

Médicaments dont la tératogénicité est certaine

Ce sont ceux avec lesquels l'incidence des malformations est supérieure à l'incidence spontanée des malformations et touche un ou plusieurs organes cibles précis. Le taux d'incidence estimé des malformations sépare les tératogènes puissants et les autres.

Les tératogènes puissants ou supposés tels : rétinoïdes, thalidomide, cyclophosphamide, mycophénolate, lénalidomide... avec lesquels l'incidence des malformations est très élevée > 20% sont exceptionnels. Ils sont formellement contre-indiqués chez la femme enceinte ou en âge de procréer en l'absence de contraception efficace, et leur prescription se fait dans des conditions très strictes (contraception, accord de soins, tests de grossesse réguliers...).

Les tératogènes certains, mais peu puissants, se caractérisent soit par une incidence de malformations supérieure à l'incidence spontanée, qui se situe généralement entre 6 et 10% (acide valproïque, lithium, antivitamine K) soit parce qu'ils sont à l'origine de malformations très spécifiques sans nécessairement augmenter le risque global de malformation majeure (carbamazépine, carbimazole, misoprostol). La décision de les

prescrire ou de les poursuivre si la grossesse est débutée dépend du bénéfice thérapeutique maternel attendu, des risques des traitements alternatifs, des connaissances actualisées et des possibilités de diagnostic anténatal.

Médicaments non tératogènes

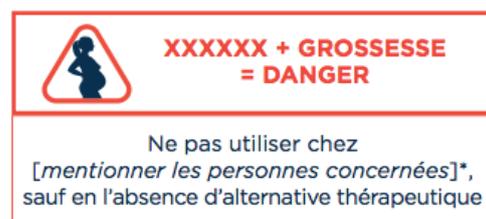
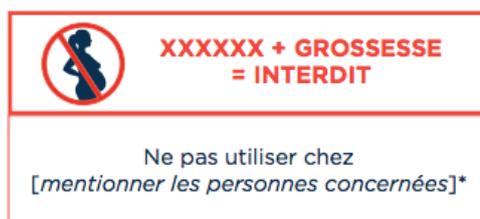
Ce sont les médicaments pour lesquels il est hautement probable, au vu des données disponibles c'est-à-dire des études épidémiologiques de grande taille et du recul d'utilisation, qu'ils ne font courir aucun risque malformatif (amoxicilline, paracétamol, doxylamine, aciclovir...).

Autres médicaments

Pour la plupart des médicaments, les informations sont insuffisantes et ne permettent ni d'évaluer leur éventuel potentiel tératogène, ni de prédire un risque. Le plus souvent, ils n'ont pas d'effet tératogène chez l'animal, mais on manque d'études et de recul sur leur utilisation dans l'espèce humaine.

Si les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, il faut prendre en compte, avant de les prescrire, la période de la grossesse, la durée d'exposition et le rapport bénéfice/risque attendu dans la pathologie motivant la prescription. En revanche, s'ils sont tératogènes chez l'animal, il est impératif de ne pas les utiliser chez la femme enceinte ou en âge de procréer, sauf si le bénéfice thérapeutique maternel est majeur et qu'il n'existe pas d'autre alternative (Jonville-Béra et Vial, 2012).

Depuis le 17 octobre 2017, un pictogramme « femme enceinte » est apposé sur les boîtes des médicaments présentant des risques au cours de la grossesse. Il permet une meilleure visibilité de l'information relative à la possible tératogénie et fœtotoxicité des médicaments pris par les femmes enceintes.



En résumé, l'évaluation du risque du médicament lié à sa prise au cours de la grossesse repose sur l'intégration de deux types de données :

- les données observées dans le cadre des études sur la toxicité de la reproduction menées chez l'animal avec la substance active évaluée,
- les données cliniques d'observation relatives à des femmes exposées au produit au cours de leur grossesse.

L'évaluation du risque du médicament consiste à :

- apprécier la pertinence des effets retrouvés chez l'animal
- déterminer, si possible, le taux de malformations observé chez les femmes exposées par rapport au taux connu de malformations de la population générale.

La difficulté de cette évaluation réside dans la nécessité de prendre en compte d'autres paramètres comme :

- des données de pharmacologie existantes
- mais également le bénéfice thérapeutique du médicament,
- l'existence d'alternatives thérapeutiques (Martin, 2018).

Les 6 niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse

Six niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse, du plus restrictif au plus ouvert sont proposés. Ils résultent de l'appréciation des effets observés chez l'animal et du nombre de grossesses exposées au cours du premier trimestre sans augmentation du risque de malformation par rapport à celui observé dans la population générale :

- la contre indication
- ne doit pas être utilisé sauf
- l'utilisation déconseillée
- à éviter par prudence
- l'utilisation envisageable
- l'utilisation possible

Tableau n°6 :

Tableau récapitulatif des niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse selon l'ANSM

Données issues de femmes enceintes exposées	Données issues des études réalisées chez l'animal	
	Absence d'effet malformatif	Données non concluantes ou effet tératogène
Effet tératogène ou foetotoxique démontré	Contre indiqué au cours de la grossesse Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.	Contre-indiqué au cours de la grossesse Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.
Effet tératogène ou foetotoxique supposé ou suspecté	Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.	Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.
Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	A éviter par prudence au cours de la grossesse	Déconseillé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace
Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation envisageable au cours de la grossesse	A éviter par prudence au cours de la grossesse
Plus de 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation possible au cours de la grossesse	Utilisation possible au cours de la grossesse

Approche épidémiologique du risque médicamenteux pendant la grossesse

Une approche épidémiologique est incontournable pour évaluer précisément le risque médicamenteux pendant la grossesse. Les essais cliniques excluent presque toujours les femmes enceintes, en âge de procréer n'ayant pas de contraception et les femmes allaitantes. Au-delà des questions de considérations éthiques qui motivent cette exclusion, s'agissant d'un risque rare, le nombre limité de malades incluent dans les essais cliniques et leur durée relativement courte ne permettraient pas de détecter une augmentation du risque malformatif lié au médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement. On dispose donc lors de la mise sur le marché, uniquement des études chez l'animal, puis dans les années suivant la commercialisation, des cas isolés ou de séries de grossesse exposées dont l'interprétation est difficile et nécessitera le plus souvent une confirmation par des études épidémiologiques.

L'approche épidémiologique du risque médicamenteux pendant la grossesse ou l'allaitement ne diffère pas des autres applications de l'épidémiologie : il s'agit de détecter une association éventuelle entre la prise d'un médicament pendant la grossesse

ou l'allaitement et la survenue d'une complication au cours de la grossesse ou chez l'enfant : fausse couche, mort fœtale ou néonatale, retard de croissance, prématurité, malformations, anomalies fonctionnelles chez le nouveau-né, pathologie néonatale (syndrome de sevrage), effets retardés chez l'enfant (troubles du développement psychomoteur, cancers...).

Les méthodes épidémiologiques classiques (études de cohortes avec ou sans groupe de comparaison, études cas-témoins, études à partir de bases de données de remboursement croisées avec des bases de données médicales et/ou registres de naissance...) sont donc utilisées. Quel que soit le schéma d'étude, la définition de la période d'exposition au cours de la grossesse est essentielle à déterminer (exposition au cours du premier trimestre, tout au long de la grossesse...) en fonction de l'événement étudié (Jonville-Béra et Vial, 2012).

Les données cliniques proviennent de l'étude de cas isolés, de séries, de registres et d'enquêtes épidémiologiques. Lorsqu'elles existent, ces informations prévalent sur les données expérimentales.

Cas isolés

Les observations de mères exposées à un médicament durant la grossesse et dont l'enfant présente une malformation sont recensées et analysées individuellement.

Chacune de ces observations n'a pas de valeur de manière isolée, mais l'accumulation de cas présentant une grande similitude, que ce soit sur le plan de la période d'exposition ou sur celui du type de malformations, peut alerter et conduire à la réalisation d'enquêtes épidémiologiques.

Séries

Ces études consistent à suivre de manière prospective et individuelle le cas d'exposition à un même agent en cours de grossesse et ce jusqu'au terme. L'exposition est signalée par la patiente durant la grossesse. L'interprétation des données dépend de nombreux éléments : l'effectif de la série, le risque malformatif dans la population générale, le risque malformatif attendu du fait de l'exposition, la raison de la prise médicamenteuse...

Ce type d'étude permet d'obtenir un signal d'alerte grossier concernant un agent exogène donné et conduit à la réalisation d'enquêtes épidémiologiques précises.

Etudes rétrospectives ou enquêtes cas-témoins

Leur principe repose sur la comparaison de 2 groupes de nouveau-nés, présentant une malformation ou indemne, nés de mères exposées à un même agent durant la grossesse. Ce type d'étude présente l'avantage de ne nécessiter que d'un échantillon restreint et permet d'obtenir des résultats rapides avec une sensibilité importante.

L'inconvénient majeur réside dans le biais du choix de la population témoin et du mode interrogatoire : les informations recherchées étant antérieures à la naissance, l'interrogatoire d'une mère dont le nouveau-né présente une malformation est en règle générale plus exhaustif que lorsque l'enfant naît indemne.

Etudes prospectives ou enquêtes de cohortes

Les études prospectives analysent la survenue d'une anomalie chez une cohorte de patientes exposées à un même agent exogène sur une durée prolongée et dès le début de la grossesse. Elles ne portent que sur les patientes exposées accidentellement ou à visée thérapeutique : il semble évident d'un point de vue éthique que l'exposition volontaire à visée scientifique est inconcevable. Ce type d'étude ne souffre pas du même biais d'interrogatoire que les enquêtes cas-témoins, mais a l'inconvénient de nécessiter un effectif important sur une période étendue et d'être difficile à interpréter du fait du risque d'exposition simultanée à d'autres agents exogènes. Les conclusions paraissent plus solides mais ne permettent pas toujours de faire le lien entre exposition médicamenteuse et malformation observée en dépit des résultats des études rétrospectives.

Centres spécialisés

L'importance du recours aux professionnels a conduit sur le plan international à la mise en place de TIS (Teratogen Information Service ou service d'information sur les agents tératogènes). Ces centres ont pour mission d'aider à la prise en charge des patientes exposées à un agent exogène au cours de la grossesse. En France, nous disposons de 6 TIS. Les TIS répondent aux courriers et aux demandes téléphoniques des professionnels

de santé. Ils déterminent le contexte clinique de l'exposition et consultent les données bibliographiques en rapport (Pons et Perrouse-Menthonnex, 2005).

I.3. En pratique, 4 situations courantes

I.3.1. Démarche préventive

Avant le traitement ou avant la grossesse, on parle de démarche préventive.

Une femme est enceinte : si un traitement est nécessaire comment envisager la thérapeutique maternelle la moins nocive pour l'enfant en fonction du terme de la grossesse ?

- poser le problème de l'interaction possible de la pathologie et de la grossesse,
- choisir le médicament le mieux connu au cours de la grossesse,
- ne pas sous-traiter les femmes enceintes,
- programmer les éléments de surveillance chez la mère et l'enfant,
- assurer une bonne coordination des équipes prenant en charge la mère et l'enfant.

Une femme est traitée au long cours : comment envisager la thérapeutique maternelle efficace la moins nocive pour l'enfant ?

Si une modification de traitement est nécessaire, la programmer, si possible avant le début de la grossesse et s'assurer du bon contrôle thérapeutique de la maladie. Envisager, si besoin, des mesures préventives : acide folique,.... (Antoine et al., 2002).

I.3.2. Démarche prospective

Après le début du traitement, on parle de démarche prospective.

Une femme enceinte (et ne le sachant pas le plus souvent) a pris des médicaments.

Quels sont les risques encourus par l'enfant ?

La décision est un acte médical, il ne faut pas affoler la future mère car peu de médicaments justifient une décision d'interruption de grossesse.

Toutefois, il faut :

- tenir compte du contexte spécifique : médical (habitudes : alcool, tabac), gynéco-obstétrical, antécédents (personnels, familiaux, génétiques), personnel (psychologique)
- connaître précisément le traitement et son motif,
- analyser les documents disponibles : pharmacologiques, embryologiques, épidémiologiques (Antoine et al., 2002).

I.3.3. Démarche rétrospective

Après la naissance, on parle de démarche rétrospective.

Une femme donne naissance (ou le diagnostic anténatal visualise) à un enfant malformé et/ou ayant une pathologie néonatale non malformative. L'anamnèse obstétricale permet de retrouver une prise médicamenteuse.

Quel est le lien possible entre l'exposition et la malformation et/ou la pathologie ?

Il est important :

- d'obtenir un compte rendu spécialisé de la malformation ou de la pathologie néonatale (déroulement de la grossesse, accouchement),
- de rechercher une cause non médicamenteuse : génétique, ...
- d'envisager une consultation spécialisée si besoin (conseil génétique),
- de communiquer ce cas à un système d'enregistrement (centre de pharmacovigilance) (Antoine et al., 2002).

I.3.4. Allaitement

Le but est d'associer l'efficacité pour la maman et le moindre risque pour l'enfant. Pour cela, il faut :

- ne pas sous-traiter la mère : l'allaitement artificiel peut remplacer l'allaitement maternel en cas d'un traitement indispensable pour la mère et d'innocuité non démontrée chez l'enfant,
- réduire le nombre de médicaments : prescrire uniquement les produits indispensables et apportant un bénéfice démontré, mettre en garde contre l'automédication,

- choisir le médicament le moins risqué : préférer les médicaments qui ont des données publiées sur leur passage lacté, favoriser les médicaments utilisables chez le nouveau-né et le nourrisson, éviter les associations médicamenteuses, utiliser les données pharmaceutiques pour choisir de préférence un médicament ayant une faible biodisponibilité orale, fortement lié aux protéines plasmatiques, à demi-vie courte et sans métabolite actif,
- adapter la prise du médicament :
 - Si le médicament est en prise unique quotidienne et qu'il peut être pris le soir, le mieux est de la prendre après la dernière tétée de la journée et de substituer la tétée de la nuit,
 - Si le médicament à une demi-vie courte, il est préférable de le prendre juste après une tétée ainsi la concentration dans le lait sera la plus basse possible à la tétée suivante, utiliser la posologie la plus faible utile, favoriser les voies d'administrations locales qui donnent les taux plasmatiques les plus faibles et des taux lactés insignifiants.
- tenir compte d'une éventuellement susceptibilité du nouveau-né au médicament : prématurité, déficit en vitamine K, anomalies génétiques, interactions avec des médicaments pris par le nourrisson lui-même.
- renforcer la surveillance du bébé (Damase-Michel et Lacroix, 2004).

Quelques règles de prescription

Choisir les médicaments d'utilisation possible ou envisageable pendant la grossesse et l'allaitement en évitant les médicaments récents, sauf en l'absence d'alternative.

Chez la femme enceinte ou allaitante :

- déconseiller l'automédication,
- ne jamais arrêter brusquement un traitement chronique, ce qui peut déséquilibrer la pathologie, ne pas hésiter à demander l'avis d'un centre spécialisé,
- tenir compte de la gravité de la pathologie et du terme, certaines pathologies bénignes ne nécessitent pas de traitement,
- choisir un médicament qui a fait la preuve de son efficacité dans la pathologie à traiter,

- choisir le médicament le mieux évalué pendant la grossesse et l'allaitement, présentant le meilleur rapport bénéfice/risque pour le couple mère/enfant, ou à défaut, celui pour lequel le recul est important, largement prescrit chez la femme en âge de procréer et sans signal identifié chez la femme enceinte ou allaitante,
- privilégier une monothérapie et un médicament à demi-vie courte si le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'accouchement.

Informations disponibles pour la prescription chez la femme enceinte et allaitante :

- le site du CRAT : (<https://lecrat.fr/>)

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

Texte officiel validé par les autorités de santé, publié sur le site de l'ANSM et de l'EMA et qui figure pour certains médicaments dans le Vidal®. Une rubrique « grossesse & allaitement » est dédiée avec les différents niveaux.

- Briggs drugs in pregnancy and lactation

Ouvrage de synthèse dont les niveaux de preuves sont décrits de manière explicite.

- Centres régionaux de pharmacovigilance (31 CRPV en France)

- Bases de données spécifiques :

- Reprotox : <https://reprotox.org/>

Base de données Américaine développée par un centre de toxicologie de la reproduction

- Teratogen Information System : <http://depts.washington.edu/terisdb/>

Base de données spécialisée dans la tératogénicité

- Embryotox : <https://www.embryotox.de/einfuehrung.html>

Base de données spécialisée dans la toxicologie embryonnaire

- Pharmallait : <http://www.decllic.ph/allaitement/>

Ensemble d'arbres décisionnels adaptés aux inquiétudes des mamans et aux problèmes de l'allaitement, permettant aux pharmaciens d'officine d'accompagner les patientes tout au long de l'allaitement maternel et de les diriger vers une consultation lorsqu'elle devient nécessaire.

II. Différents antalgiques

La douleur est la sensation ressentie par l'organisme dont le système nerveux détecte un stimulus nociceptif. Habituellement, elle correspond à un signal d'alarme de l'organisme pour signifier une remise en cause de son intégrité physique. D'après l'Association Internationale d'Etude de la Douleur (International Association for the Study of Pain IASP) : « la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en termes d'une telle lésion » (SFETD, 2018).

Les différents types de douleurs :

- les douleurs par excès de nociception sont elles-mêmes de deux types :

- les douleurs nociceptives : douleurs d'origine externe (chaleur, brûlure, acide, piqûre, coup,...).
- les douleurs inflammatoires : douleurs d'origine interne (inflammation suite à une infection, arthrose, douleurs digestives,...)

- les douleurs neurogènes sont dues à des altérations partielles ou totales du système nerveux, qu'il soit périphérique ou central, entraînant des brûlures et des décharges électriques accompagnées ou non de perturbations de la sensibilité. Parmi les causes de la formation des douleurs neurogènes on compte les sections ou compression de nerfs, dégénérescence de nerf suite à une infection virale, les tumeurs ou encore les troubles métaboliques.

- les douleurs psychogènes sont dues à des dysfonctionnements du système neuropsychique (trouble émotionnel, trouble psychiatrique, ...)

Il est indispensable de distinguer les douleurs aiguës qui sont des douleurs récentes et transitoires, des douleurs chroniques qui sont des douleurs subsistantes (supérieurs à 6 mois).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini la douleur selon 3 niveaux :

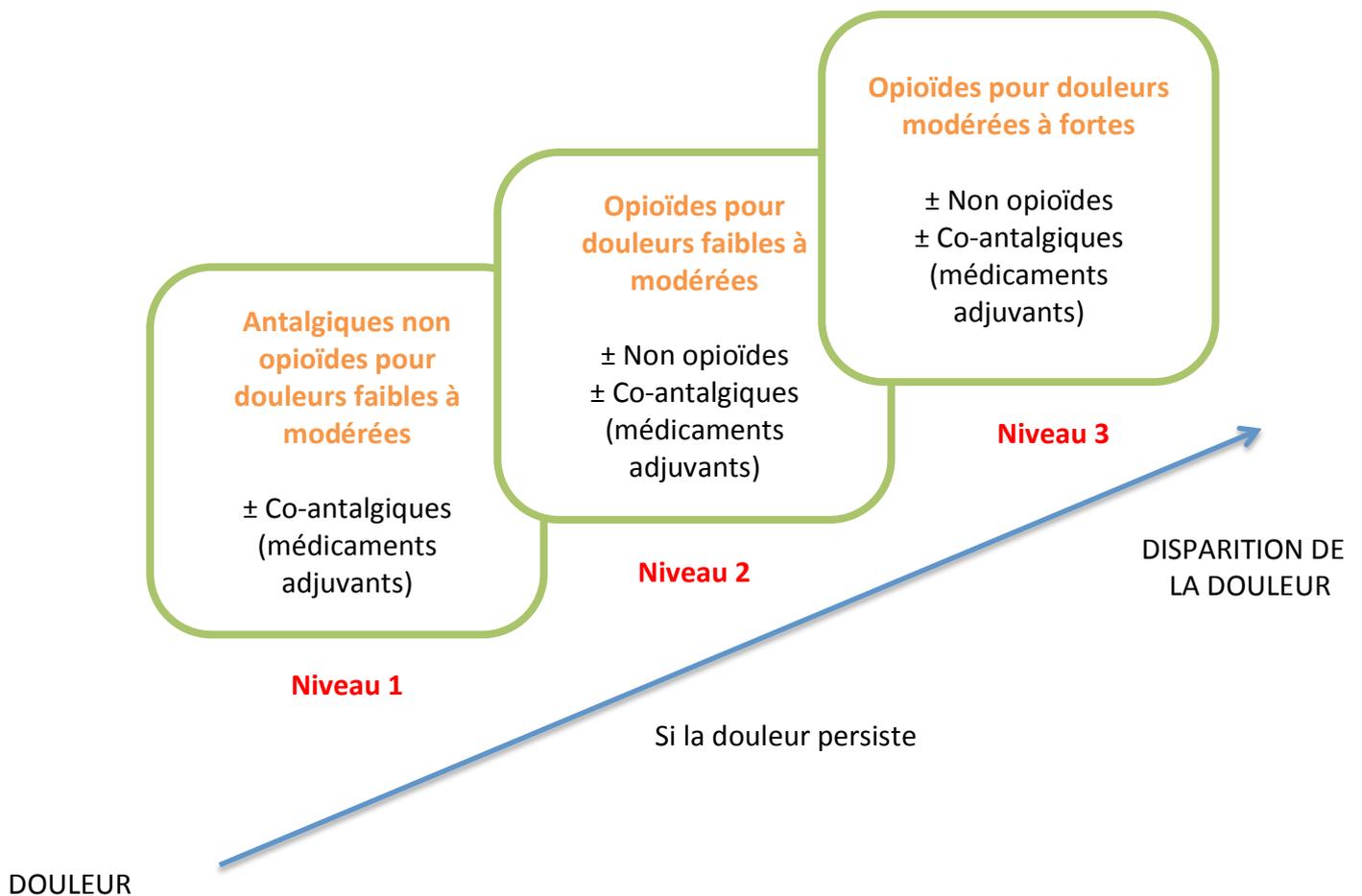


Figure n° 8 :
Classification des différents paliers de la douleur selon l'OMS

II.1. Antalgiques de palier 1 : non opioïdes

II.1.1. Paracétamol

Mécanisme d'action : le paracétamol agirait en inhibant la synthèse des prostaglandines dans le système nerveux central impliquées dans le processus de la douleur et de la fièvre. Le paracétamol est un antalgique de palier 1 (non opioïde) et un antipyrétique.

Noms de spécialités : Algodol®, Claradol®, Dafalgan®, Doliprane®, Dolko®, Efferalgan®, Géluprane®, Panadol®, Paralyoc®, ... (Vidal, 2018).

Etat des connaissances

Les données publiées sont très nombreuses et rassurantes, quel que soit le terme de la grossesse. Le paracétamol reste l'antalgique de palier 1 et l'antipyrétique le mieux connu et le plus sûr chez la femme enceinte, quel que soit le terme de la grossesse (CRAT, 2018).

Risque malformatif

Concernant le début de grossesse, on dispose de 3 études de cohortes totalisant plus de 1000 femmes ayant reçu du paracétamol au cours du premier trimestre de leur grossesse. Chez les enfants de ces femmes, la fréquence des malformations congénitales a été similaire à celle retrouvée dans la population générale. Ces données rassurantes sont confirmées par 3 études cas-témoins portant d'une part sur 458 enfants présentant des malformations diverses et d'autre part sur des enfants présentant des malformations cardiaques. Parmi ces enfants ayant des malformations, la proportion des expositions au paracétamol *in utero* ne diffère pas de la proportion trouvée chez les enfants témoins sans malformation.

Risque de fœtotoxicité

Aucun cas de fœtotoxicité n'a été rapporté après utilisation du paracétamol au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse lors d'un suivi de plus de 781 grossesses.

Risque néonatal

En ce qui concerne la fin de grossesse, des atteintes hépatique ou rénale néonatales ont été décrites de façon anecdotique sans que la responsabilité du paracétamol puisse être affirmée. Hormis 2 cas, aucune toxicité foétale ou néonatale n'a été rapportée à l'utilisation au voisinage du terme de doses thérapeutiques de paracétamol (Guyard-Boileau, 2000).

En pratique

Traiter une femme enceinte

Il est possible d'utiliser le paracétamol à posologie usuelle tout au long de la grossesse.

Découverte d'une grossesse pendant le traitement

Rassurer la patiente quant au risque malformatif du paracétamol.

Si un antalgique de palier 1 doit être maintenu, le paracétamol pourra être utilisé à posologie usuelle quel que soit le terme de la grossesse.

Allaitement

La quantité de paracétamol ingérée via le lait est faible : l'enfant reçoit jusqu'à 4% de la dose pédiatrique (en mg/kg/jour). Une publication fait état d'une quarantaine d'enfants allaités de mères sous paracétamol. L'usage du paracétamol en cours d'allaitement est très répandu. Aucun effet notable n'est retenu. Au vu de ces données, l'utilisation du paracétamol est possible en cours d'allaitement (CRAT, 2018).

II.1.2. Aspirine

Mécanisme d'action : l'aspirine appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdien ayant des propriétés antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire à une posologie ≥ 500 mg/jour. L'aspirine agit en inhibant de façon irréversible les enzymes cyclo-oxygénase (COX) impliquées dans la synthèse des prostaglandines. L'aspirine est un antalgique de palier 1.

Noms de spécialités : Aspégic[®], Aspro[®], Kardégic[®], Modixis[®], Résitune[®],... (Vidal, 2018).

Etat des connaissances

Risque malformatif

Les données portant sur le début de grossesse sont très nombreuses mais souvent difficiles à interpréter en raison de problèmes méthodologiques. Les 2 études de cohortes disponibles (totalisant plus de 16 000 grossesses exposées à l'aspirine au cours du premier trimestre) sont rassurantes. Dans une cohorte suivie aux Etats-Unis portant sur 14 900 femmes ayant pris de l'aspirine, aucune association statistique entre la prise d'aspirine au premier trimestre de la grossesse et la survenue de malformation foétale n'a été mise en évidence, y compris chez les 5 000 femmes présentant une consommation « importante » d'aspirine.

Les études cas-témoins portant sur des enfants atteints de malformations variées sont nombreuses (une quinzaine environ) et leurs résultats sont parfois contradictoires. Des associations statistiques entre la prise d'aspirine et la survenue de malformations ont parfois été observées lors de comparaisons d'enfants malformés à des enfants non-malformés mais ces associations sont peut-être liées au biais de mémorisation car aucune des comparaisons à d'autres enfants malformés n'a décelé d'association statistiquement significative. Par ailleurs, ce sont les malformations les plus fréquentes dans la population générale qui ont été observées chez les enfants exposés à l'aspirine.

Des études contradictoires ou non confirmées concernent les malformations cardiaques, les fentes labiopalatines et les malformations de la paroi abdominale antérieure. La seule étude cas-témoins portant sur les malformations du système nerveux central est par ailleurs rassurante.

Dans une étude portant sur 421 enfants de 4 ans, une association entre de mauvais résultats aux tests d'intelligence ou d'attention à l'exposition *in utero* à l'aspirine a été retrouvée, les résultats de cette étude isolée doivent être considérés avec réserve.

Les données chez les femmes enceintes exposées à l'aspirine au 1^{er} trimestre sont très nombreuses et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour.

Risque de fœtotoxicité

L'aspirine étant un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, l'hypothèse d'une toxicité fœtale (cardiovasculaire et rénale), analogue à celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens a été soulevée. Un tel effet a été observé sur certains modèles animaux avec en particulier une réduction (de 10%) du diamètre du canal artériel après administration unique d'une dose « antalgique » d'aspirine, soit une dose $\geq 500\text{mg/jour}$.

Un tel retentissement cardiovasculaire ou rénal sur le nouveau-né n'a été décrit dans l'espèce humaine que dans un cas : pour une prise chronique tout au long de la grossesse de 2,4 grammes à 3,2 grammes d'aspirine avec naissance d'un enfant présentant une hypertension artérielle pulmonaire, décédé au deuxième jour de vie. Les données animales et le cas clinique rapporté incitent à limiter les doses et les durées d'exposition à l'aspirine dès la deuxième moitié de la grossesse.

Aucune modification du poids de naissance des nouveau-nés, ni du taux de mortalité *in utero* ou périnatale n'a été mise en évidence dans une cohorte de 25 000 femmes ayant pris de l'aspirine durant leur grossesse, dont 1 500 de façon importante.

Aux doses antiagrégantes plaquettaires, l'aspirine n'a pas d'effet sur les fonctions rénale et cardiaque du fœtus et n'entraîne pas de complications hémorragiques materno-fœtales.

Risque néonatal

En fin de grossesse, les données disponibles concernent essentiellement d'éventuels troubles de l'hémostase. Chez la mère, les données sont limitées et reposent sur de petites séries : des anomalies biologiques de l'hémostase plus fréquentes chez 6 mères sur 10 exposées à l'aspirine dans les 5 jours précédant l'accouchement comparées à 1 mère sur 34 dans le groupe témoins, des pertes sanguines maternelles à l'accouchement plus importantes de 100mL en moyenne chez 103 femmes recevant plus de 3 grammes par jour d'aspirine comparées aux témoins sans aspirine.

Concernant les nouveau-nés, les données sont également extrêmement limitées : « tendances hémorragiques » (pétéchies, hématurie, hémorragie sous-conjonctivale ou céphalhématome) plus fréquentes chez 9 nouveau-nés à terme sur 10 exposés à l'aspirine in utero dans les 5 jours précédant l'accouchement que chez des nouveau-nés non exposés. L'augmentation du risque d'hémorragie néonatale n'a pas été retrouvée dans une étude portant sur 144 enfants exposés à l'aspirine de façon quotidienne tout au long de la grossesse, sans précision sur les doses. Par ailleurs, deux nouveau-nés ont présenté un tableau clinique de surdosage en salicylates après la naissance, associant tachypnée, acidose métabolique et hypoglycémie, les doses d'aspirine prises par la mère étaient dites « thérapeutiques ». Ceci pourrait être en lien avec un métabolisme particulièrement lent de l'aspirine chez le nouveau-né (Guyard-Boileau, 2000).

En pratique

L'utilisation ponctuelle ou chronique d'aspirine à doses ≥ 500 mg/jour est formellement contre-indiquée à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse (24 SA).

En prévision d'une grossesse

Aux doses antiagrégantes plaquettaires, il n'est pas justifié d'arrêter ou de changer le traitement en vue d'une grossesse.

Aux doses chroniques supérieures ou égales à 500 mg/jour, dans la mesure du possible, on arrêtera le traitement dès le début de la grossesse.

Traiter une femme enceinte

Aux doses antiagrégantes plaquettaires, il est possible d'utiliser l'aspirine quel que soit le terme de la grossesse.

Aux fortes doses (≥ 500 mg/jour) :

- Jusqu'au début du 6^{ème} mois (24 SA), l'utilisation d'aspirine à doses ≥ 500 mg/jour est possible ponctuellement. On évitera les prises chroniques.
- Au-delà du 6^{ème} mois (24 SA), l'utilisation d'aspirine à doses ≥ 500 mg/jour est formellement contre-indiquée.

Découverte d'une grossesse pendant le traitement

Rassurer la patiente quant au risque malformatif de l'aspirine.

Réévaluer le bien fondé de la poursuite du traitement.

Aux doses antiagrégantes plaquettaires, il est possible de maintenir l'aspirine tout au long de la grossesse.

Aux fortes doses (≥ 500 mg/jour) :

- Jusqu'au 6^{ème} mois (24 SA), l'utilisation d'aspirine à doses ≥ 500 mg/jour est possible ponctuellement, on évitera les prises chroniques.
- Au-delà du début du 6^{ème} mois (24 SA), l'utilisation d'aspirine à doses ≥ 500 mg/jour est formellement contre-indiquée.

Allaitement

La quantité d'aspirine ingérée via le lait varie en fonction de la posologie et de la durée du traitement maternel. Lors d'une prise maternelle unique d'aspirine de 500mg à 1500mg, la quantité ingérée par l'enfant via le lait est faible. Il reçoit 2 à 14% de la dose pédiatrique de 10 mg/kg.

Lors d'une prise maternelle chronique d'aspirine à dose antiagrégante plaquettaire (80 mg/jour), la quantité ingérée par l'enfant via le lait est très faible. L'enfant reçoit moins de 1% de la dose maternelle (en mg/kg). A ces posologies maternelles, aucun événement inquiétant n'a été signalé chez les enfants allaités.

Lors d'une prise maternelle chronique d'aspirine ≥ 2 g/jour, la quantité ingérée par l'enfant est importante en raison d'un risque d'accumulation dans le lait. Les concentrations sanguines chez l'enfant sont alors proches des concentrations thérapeutiques.

Au vu de ces données :

- la prise ponctuelle d'aspirine est possible en cours d'allaitement, quelle que soit la posologie,

- la prise chronique d'aspirine à visée antiagrégante plaquettaire est possible en cours d'allaitement, à la posologie efficace la plus faible possible,
- la prise répétée d'aspirine à posologie antalgique ou anti-inflammatoire est contre-indiquée en cours d'allaitement (CRAT, 2018).

II.1.3. Néfopam

Mécanisme d'action : le néfopam est un analgésique pur de palier 1, non morphinique d'action centrale. Il agit en inhibant la recapture de sérotonine, de noradrénaline et de dopamine.

Nom de spécialité : Acupan® (Vidal, 2018).

Etat des connaissances

Il n'y a pas de donnée publiée chez la femme enceinte, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Le néfopam n'est pas tératogène par voie orale chez l'animal.

En l'absence de données cliniques et en raison d'un effet anticholinergique pouvant conduire à des effets indésirables de type atropinique néonatal en cas de prise en fin de grossesse, il est préférable de ne pas l'utiliser chez la femme enceinte.

En pratique

Traiter une femme enceinte

On préférera utiliser du paracétamol, antalgique de palier 1 mieux connu chez la femme enceinte. Si un antalgique de palier 2 est nécessaire, la codéine pourra être utilisée quel que soit le terme de la grossesse.

Découverte d'une grossesse pendant le traitement

Rassurer la patiente quand au risque malformatif du néfopam.

Si un antalgique de palier 1 doit être maintenu, on préférera utiliser du paracétamol, mieux connu chez la femme enceinte.

Si un antalgique de palier 2 est nécessaire, la codéine pourra être utilisée quel que soit le terme de la grossesse.

Allaitement

Dans les 48 premières heures qui suivent l'accouchement :

Lors des traitements maternels par voie orale allant jusqu'à 360 mg/jour, le nouveau-né reçoit moins de 1% de la dose maternelle du néfopam. Il n'y a pas de dosage dans le lait avec la voie injectable. Aucun effet n'a été rapporté parmi les enfants allaités, que la mère soit traitée par néfopam par voie orale ou par voie injectable. Au vu de ces éléments, l'utilisation du néfopam est envisageable dans les 24 à 48 heures qui suivent l'accouchement.

Au-delà des 48 premières heures après l'accouchement, il n'y a pas de donnée sur le néfopam en cours d'allaitement. Il est donc préférable de suspendre l'allaitement pendant un traitement par néfopam. L'allaitement peut être repris environ 10 heures après la dernière prise de néfopam (CRAT, 2018).

II.2. Antalgiques de palier 2 : opioïdes faibles

II.2.1. Codéine

Mécanisme d'action : la codéine est un alcaloïde de l'opium, c'est un agoniste morphinique pur. La codéine possède une activité antalgique puissante, égal environ au dixième de celle de la morphine. La codéine est un antitussif d'action centrale et un antalgique de palier 2 (opioïde léger).

Noms de spécialités : Algisedal®, Codedrill®, Codoliprane®, Dafalgan codéiné®, Dicodin®, Klipal®, Lindilane®, Neo-Codion®, Novacetol®, Paderyl®... (Vidal, 2018).

Etat des connaissances

Les études pour le début de la grossesse concernant la codéine sont nombreuses mais leurs résultats sont difficiles à interpréter.

Risque malformatif

Concernant le début de grossesse, on dispose de 3 études de cohortes rassemblant au total près de 1 200 femmes ayant reçu de la codéine en début de grossesse. Chez les enfants de ces femmes, la fréquence des malformations a été semblable à celle constatée dans la population générale. Dans une de ces cohortes, une faible association statistiquement significative a été mise en évidence entre la prise de codéine au premier trimestre de la grossesse et la survenue d'anomalies de l'appareil respiratoire, sans aucune précision. Mais cette association ne portait que sur 8 cas et elle n'a pas été confirmée par une autre étude.

Plusieurs études cas-témoins portant sur des malformations courantes (fentes labiopalatines, malformations cardiaques) sont disponibles. Leurs résultats n'emportent pas la conviction : un risque malformatif n'est pas clairement établi.

Risque de fœtotoxicité

Aucune toxicité fœtale n'a été décrite lors de l'utilisation de la codéine au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse dans une cohorte de 25 000 femmes.

Risque néonatal

Des troubles ont été décrits, de façon exceptionnelle, chez quelques nouveau-nés en cas de prise par la mère de codéine en fin de grossesse, parfois dans le cadre d'une toxicomanie. Les doses ingérées par la mère variaient de 50mg à 520 mg par jour (soit jusqu'à plus de 4 fois la dose thérapeutique antalgique recommandée de codéine), avec une durée minimale de prise de 10 jours. Les troubles chez le nouveau-né associant diarrhée, mauvaise succion, tremblements et agitation, sont survenus dans les 3 jours après la naissance. Ces troubles (interprétés comme un syndrome de sevrage) ont disparu au 4^{ème} jour de vie, après administration d'opioïdes au nouveau-né.

La codéine utilisée jusqu'à l'accouchement à doses suprathérapeutiques peut être responsable d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Il se manifeste notamment par une irritabilité, des trémulations, un cri aigu et une hypertonie, survenant à distance

de la naissance. Son délai d'apparition dépend de la demi-vie d'élimination du médicament. Plus celle-ci est longue, plus le délai est important (Guyard-Boileau, 2000).

En pratique

Traiter une femme enceinte

Il est possible d'utiliser la codéine à posologie usuelle quel que soit le terme de la grossesse.

Découverte d'une grossesse pendant le traitement

Rassurer la patiente quand au risque malformatif de la codéine.

Si un antalgique de palier 2 ou un antitussif central doivent être maintenus, la codéine pourra être utilisée à posologie usuelle quel que soit le terme de la grossesse.

Allaitement

La quantité de codéine ingérée via le lait est faible : l'enfant reçoit (en mg/kg) jusqu'à 7% de la dose maternelle. La codéine est métabolisée en morphine. L'enfant allaité reçoit donc de la codéine et de la morphine via le lait.

Lors de traitements brefs en suites de couches, à raison en moyenne de 4 prises de 60 mg de codéine, les concentrations plasmatiques de morphine chez les enfants allaités, peuvent atteindre 20 % des concentrations analgésiques pédiatriques de morphine.

Quelques effets transitoires (cyanose et/ou apnée, bradycardie) ont été rapportés chez des nouveaux-nés allaités dans la première semaine de vie par des mères traitées.

Un nouveau-né est décédé à 13 jours de vie d'une intoxication à la morphine. La mère a reçu 120 mg de codéine le lendemain de l'accouchement, puis 60 mg/j les 2 semaines suivantes (la dose est diminuée en raison d'effets indésirables maternels : somnolence, constipation). Les mesures effectuées dans le lait le 10ème jour et dans le plasma de l'enfant en post-mortem, retrouvent des taux de morphine très élevés. La mère a un déterminisme génétique de métaboliseur ultra-rapide de la codéine (augmentation de la formation de morphine).

Au vu de l'ensemble de ces données, on préférera utiliser un autre antalgique pendant l'allaitement. Si une autre option ne convient pas, on pourra envisager un traitement par codéine pendant l'allaitement à condition qu'il soit bref (de l'ordre de 2-3 jours) et à la dose la plus faible possible. En cas de mauvaise tolérance maternelle, la poursuite de l'allaitement doit être reconsidérée. En effet, celle-ci reflète peut-être un métabolisme maternel ultra-rapide de la codéine en morphine, avec un risque potentiel pour l'enfant allaité (CRAT, 2018).

II.2.2. Tramadol

Mécanisme d'action : le tramadol est un antalgique de palier 2, opioïde léger. Le tramadol est un agoniste opioïde et un inhibiteur de la recapture de noradrénaline et sérotonine.

Noms de spécialités : Biodalgic®, Contramal®, Monoalgic®, Monocrioxo®, Orozamudol®, Takadol®, Topalgic®, Zamudol®, Zumalgic®... (Vidal, 2018).

Etat des connaissances

Le tramadol n'a pratiquement pas été étudié durant la grossesse.

Risque malformatif

Les études animales publiées n'ont pas mis en évidence de risque tératogène du tramadol, hormis à des doses très élevées, pour lesquelles des effets sur le poids de naissance et la mortalité néonatale ont été observés, peut-être liés à une toxicité chez la mère. Les données publiées chez des femmes exposées au premier trimestre de grossesse sont très nombreuses, et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour.

Risque de fœtotoxicité

Aucune donnée humaine n'a été publiée.

Risque néonatal

Le tramadol passe le placenta. Les concentrations néonatales et maternelles sont équivalentes. En cas de traitement prolongé jusqu'à l'accouchement, le tramadol peut

entraîner un syndrome de sevrage néonatal aux morphiniques (irritabilité, trémulations, cri aigu et hypertonie), dans les jours qui suivent la naissance. Ce syndrome peut survenir à dose thérapeutique usuelle, en dehors de tout surdosage ou de toxicomanie maternels.

En pratique

Traiter une femme enceinte

L'utilisation du tramadol est possible quel que soit le terme de la grossesse.

Si un traitement chronique est poursuivi jusqu'à l'accouchement, en informer l'équipe de la maternité pour lui permettre d'adapter l'accueil du nouveau-né.

Découverte d'une grossesse pendant le traitement

Rassurer la patiente quant au risque malformatif du tramadol.

Si un traitement antalgique doit être poursuivi, l'utilisation du tramadol est possible quel que soit le terme de la grossesse.

Si un traitement chronique est poursuivi jusqu'à l'accouchement, en informer l'équipe de la maternité pour lui permettre d'adapter l'accueil du nouveau-né.

Allaitement

La quantité de tramadol et de son métabolite actif ingérée via le lait est faible : l'enfant reçoit environ 3% de la dose maternelle (en mg/kg). Aucun événement particulier n'a été observé chez les enfants allaités. Au vu de ces données, l'utilisation du tramadol par voie orale chez une femme qui allaite est possible dans les 2 à 4 jours qui suivent l'accouchement. Au-delà de cette période, on préférera utiliser un autre antalgique (CRAT, 2018).

* *Opium – caféine – Paracétamol : Lamaline® , Izalgi®*

L'opium a une composition complexe, avec une vingtaine d'alcaloïdes identifiés, dont la morphine et la codéine. L'opium est titré à 10% de morphine dans les gélules et à 20% dans les suppositoires. C'est une antalgique de palier 2. Il n'y a pas de données spécifiques sur l'opium ou ses alcaloïdes pendant la grossesse et il est difficile de lui

extrapoler les données de la morphine. C'est pourquoi l'utilisation de la Lamaline® ou d'Izalgi® est déconseillée au premier trimestre et à éviter par prudence au-delà (Jonville-Béra et Vial, 2012).

Etat des connaissances

Aspect malformatif

Les données publiées chez les femmes exposées au 1er trimestre de grossesse sont peu nombreuses mais le recul est important et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. Il n'y a pas d'étude de tératogénèse chez l'animal.

Aspect néonatal

Utilisé jusqu'à l'accouchement à doses supratherapeutiques, l'opium est susceptible d'entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né identique à celui observé avec d'autres opiacés. Il se manifeste notamment par une irritabilité, des trémulations, un cri aigu et une hypertonie, survenant à distance de la naissance.

En pratique

Traiter une femme enceinte

Dans le traitement de la douleur, si un antalgique de palier 2 est nécessaire, on préférera utiliser la codéine mieux connue chez la femme enceinte quel que soit le terme de la grossesse.

Découverte d'une grossesse pendant le traitement

Rassurer la patiente quant au risque malformatif de l'opium. Dans le traitement de la douleur, si un antalgique de palier 2 doit être poursuivi, on préférera utiliser de la codéine quel que soit le terme de la grossesse.

Allaitement

Il n'y a pas de donnée sur l'opium en cours d'allaitement.
On préférera utiliser un autre antalgique (CRAT, 2018).

II.3. Antalgiques de palier 3 : opioïdes mixtes

II.3.1. Buprénorphine

Mécanisme d'action: la buprénorphine est un agoniste partiel-antagoniste morphinique. La buprénorphine est utilisée à faible dose comme antalgique de palier 3 et à forte dose comme traitement de la dépendance aux opiacés. Sa demi-vie d'élimination est longue, environ une trentaine d'heures.

Noms de spécialités : Subutex®, Temgésic® (Vidal, 2018).

Etat des connaissances

Risque malformatif ou fœtotoxique

Les données publiées chez les femmes exposées au premier trimestre de grossesse sont nombreuses et rassurantes. Les études publiées portent sur 2 espèces animales et sont rassurantes. Les seules données humaines portent sur une utilisation de fortes doses dans un contexte de toxicomanie et ne sont donc pas transposables à une utilisation à visée antalgique.

Risque néonatal

La buprénorphine et son métabolite la norbuprénorphine passent le placenta : les concentrations néonatales peuvent représenter jusqu'à 50 et 65% respectivement des concentrations maternelles.

Un syndrome de sevrage néonatal est attendu en cas de prise chronique de buprénorphine jusqu'à l'accouchement. Sa survenue et sa gravité ne dépendent pas forcément de la posologie maternelle. Il survient dans un délai de quelques heures à quelques jours après la naissance. Ce syndrome se manifeste notamment par une irritabilité, des trémulations, un cri aigu et une hypotonie.

Risque maternel

Une diminution des concentrations plasmatiques est possible en cours de grossesse.

En pratique

En prévision d'une grossesse

Dans le cas d'un traitement de substitution aux opiacés : il n'est pas justifié d'interrompre la buprénorphine en vue d'une grossesse.

Traiter une femme enceinte

Dans le traitement de substitution aux opiacés, il est possible d'utiliser la buprénorphine quel que soit le terme de la grossesse compte tenu des données disponibles et du bénéfice de la substitution. Les posologies devront parfois être augmentées en cours de grossesse pour maintenir l'efficacité de la substitution. Informer l'équipe de la maternité du traitement de substitution pour lui permettre d'adapter l'accueil du nouveau-né.

Découverte d'une grossesse pendant le traitement

Rassurer la patiente quant au risque malformatif de la buprénorphine.

Dans le traitement de substitution aux opiacés, il est possible d'utiliser la buprénorphine quel que soit le terme de la grossesse compte tenu des données disponibles et du bénéfice de la substitution. Les posologies devront être augmentées en cours de grossesse pour maintenir l'efficacité de la substitution. Informer l'équipe de la maternité du traitement de substitution pour lui permettre d'adapter l'accueil du nouveau-né.

Allaitement

La quantité de buprénorphine et de son métabolite actif (norbuprénorphine) ingérée via le lait est très faible : l'enfant reçoit (en mg/kg) environ 1% de la dose maternelle.

Aucun événement particulier n'est signalé à ce jour chez des enfants allaités. La biodisponibilité de la buprénorphine par voie orale est faible.

Au vu de ces données, l'utilisation de la buprénorphine est possible en cours d'allaitement. Ceci sera reconsidéré en cas de prises d'autres substances (alcool, toxiques, psychotropes...). Les quantités ingérées via le lait sont insuffisantes pour traiter un sevrage néonatal à la buprénorphine (CRAT, 2018).

II.3.2. Nalbuphine

Mécanisme d'action : la nalbuphine est un analgésique central de type agoniste – antagoniste morphinique. Elle a une activité analgésique équivalente à celle de la morphine. La nalbuphine est un antalgique de palier 3, opioïde fort (Vidal, 2018).

Noms de spécialités : Nalbuphine générique

Etat des connaissances

Risque malformatif

La nalbuphine n'est pas tératogène chez l'animal.

Il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes exposées à la nalbuphine en cours de grossesse, sauf pendant l'accouchement. Cependant, aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour.

Risque néonatal

Un syndrome de sevrage néonatal aux opiacés est possible lors de traitements chroniques par nalbuphine jusqu'à l'accouchement.

Pendant l'accouchement

La nalbuphine passe le placenta, les concentrations néonatales représentent environ 80% des concentrations maternelles. Les données publiées sur l'utilisation de la nalbuphine par voie IM ou IV uniquement pendant l'accouchement sont nombreuses. Quelques cas d'anomalies du rythme cardio-fœtal, de dépressions respiratoires, d'apnée avec cyanose, de somnolence et d'hypotonie néonatales transitoires ont été rapportés.

En pratique

En cours de grossesse

Rassurer la patiente quant au risque malformatif de la nalbuphine.

Si un antalgique de palier 3 doit être utilisé en cours de grossesse, on préférera la morphine, mieux connue chez la femme enceinte.

Pendant l'accouchement, l'utilisation de la nalbuphine est possible. Les intervenants prenant en charge le nouveau-né devront être avertis du traitement maternel.

Allaitement

Dans l'analgésie post-césarienne, pendant 24 à 72 heures après l'accouchement, le nouveau-né reçoit au maximum 1% de la dose maternelle de nalbuphine en mg/kg.

Aucun événement particulier n'a été rapporté à ce jour chez des enfants allaités dans ces conditions. L'utilisation de la nalbuphine est donc possible dans les 24 à 72 heures qui suivent l'accouchement.

Au-delà de cette période, il n'y a pas de donnée sur la nalbuphine pendant l'allaitement. Dans ce contexte, il est donc préférable de suspendre l'allaitement pendant un traitement par nalbuphine (CRAT, 2018).

II.4. Antalgiques de palier 3 : opioïdes forts

II.4.1. Oxycodone

Mécanisme d'action : l'oxycodone est un agoniste opioïde pur de palier 3. Son action antalgique est similaire à la morphine, l'oxycodone est également anxiolytique, antitussif et sédatif (Vidal, 2018).

Noms de spécialités : Oxycontin LP®, Oxynorm®, OxynormOro®

Etat des connaissances

Risque malformatif

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au premier trimestre à l'oxycodone sont peu nombreuses, mais son usage en cours de grossesse est très répandu (aux USA) et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour.

L'oxycodone n'est pas tératogène chez l'animal.

Passage placentaire

L'oxycodone passe bien le placenta, les concentrations néonatales sont équivalentes aux concentrations plasmatiques maternelles.

Risque néonatal

Un syndrome de sevrage aux opiacés est possible chez le nouveau-né lors de prises prolongées jusqu'à l'accouchement. Il se manifeste par une irritabilité, un cri aigu, une hypertonie et des trémulations, survenant de quelques heures à quelques jours après la naissance.

En pratique

Traiter une femme enceinte

On préférera utiliser, quel que soit le terme de la grossesse, de la morphine, antalgique de palier 3 mieux connu chez la femme enceinte.

Si la morphine ne convient pas, l'utilisation de l'oxycodone est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. Si un traitement chronique est poursuivi jusqu'à l'accouchement, en informer l'équipe de la maternité pour lui permettre d'adapter l'accueil du nouveau-né.

Découverte d'une grossesse pendant le traitement

Rassurer la patiente quand au risque malformatif de l'oxycodone.

Si un antalgique de palier 3 doit être poursuivi, quel que soit le terme de la grossesse, on préférera utiliser la morphine, mieux connue chez la femme enceinte.

Si la morphine ne convient pas, l'utilisation de l'oxycodone est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. Si un traitement chronique est poursuivi jusqu'à l'accouchement, en informer l'équipe de la maternité pour lui permettre d'adapter l'accueil du nouveau-né.

Allaitement

Dans les 72 premières heures après l'accouchement, la quantité d'oxycodone ingérée par l'enfant via le lait (colostrum) peut aller jusqu'à 11,5% de la dose maternelle (mg/kg).

Parmi une quarantaine de nouveau-nés allaités par des mères ayant reçu jusqu'à 90 mg/jour d'oxycodone en dose décroissante sur les 72 premières heures du post-partum, l'oxycodone était indétectable dans le plasma sauf chez un nouveau-né qui avait des concentrations plasmatiques significatives 48 et 72 heures post-partum. Deux des nouveau-nés allaités ont eu des signes légers de sédation. Pendant cette période, si la morphine ne convient pas, l'utilisation de l'oxycodone est envisageable chez une femme qui allaite sous réserve d'une surveillance de l'enfant allaité.

Au-delà de cette période, il n'y a pas de dosage de l'oxycodone dans le lait mature. Chez les enfants allaités par des mères traitées par oxycodone, des signes de sédation ont été rapportés. Au vu de ces éléments, il nous semble préférable de ne pas allaiter sous oxycodone (CRAT, 2018).

II.4.2. Morphine

Mécanisme d'action : la morphine est un antalgique de palier 3, opioïde fort, c'est un agoniste pur des récepteurs opioïdes.

Noms de spécialités : Actiskéan[®], Moscontin[®], Oramorph[®], Sevredol[®], Skenan[®] (Vidal, 2018).

Etat des connaissances

La morphine a été utilisée dans le traitement des douleurs intenses durant de nombreuses années, sans que des conséquences délétères sur la mère et le fœtus aient été décrites.

Risque malformatif

Certaines données animales mettent en évidence des anomalies (malformations du système nerveux central et retard de croissance intra-utérin), mais seulement à des doses très supérieures aux doses thérapeutiques habituelles et dans certaines espèces seulement. Dans la seule étude de cohorte humaine publiée (70 femmes), la fréquence

des malformations congénitales s'est avérée identique à celle observée dans la population générale, mais l'effectif est trop faible pour pouvoir conclure.

Les données chez les femmes exposées au 1^{er} trimestre de grossesse sont rassurantes (les publications sont nombreuses et le recul est important).

Risque de fœtotoxicité

Aucune donnée publiée concernant une éventuelle fœtotoxicité humaine.

Risque néonatal

Les données concernant le retentissement de la prise de morphine en fin de grossesse proviennent exclusivement de femmes utilisant la morphine dans un contexte de toxicomanie. Dans ce contexte de prises répétées et à fortes doses, des nouveau-nés ont présenté une dépression respiratoire à la naissance, voire un syndrome de sevrage associant tremblements, irritabilité, diarrhées, vomissements et parfois convulsions (Guyard-Boileau, 2000).

En pratique

Traiter une femme enceinte

Il est possible d'utiliser la morphine quel que soit le terme de la grossesse. Si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, en informer l'équipe de la maternité pour lui permettre d'adapter l'accueil du nouveau-né.

Découverte d'une grossesse pendant le traitement

Rassurer la patiente quant au risque malformatif de la morphine.

Si un antalgique de palier 3 doit être maintenu, la morphine pourra être utilisée quel que soit le terme de la grossesse.

Si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement, en informer l'équipe de la maternité pour lui permettre d'adapter l'accueil du nouveau-né.

Allaitement

Dans l'analgésie post-césarienne, pendant 24 à 72 heures après l'accouchement (par voie IV puis par voie orale), le nouveau-né reçoit jusqu'à 2% de la dose néonatale orale de

morphine. Aucun effet n'a été rapporté parmi une vingtaine d'enfants allaités par des mères recevant de la morphine. L'utilisation de la morphine est donc possible dans les 24 à 72 heures qui suivent l'accouchement.

Au-delà de cette période, il y a peu de données sur la morphine en cours d'allaitement. Il est donc préférable de suspendre l'allaitement pendant un traitement avec de la morphine. L'allaitement pourra être repris 4 heures après la dernière dose de morphine (CRAT, 2018).

II.4.3. Fentanyl

Mécanisme d'action : le fentanyl est un analgésique opioïde, 100 fois plus puissant que la morphine. C'est un antalgique de palier 3, opioïde fort.

Noms de spécialités : Durogésic® (Vidal, 2018).

Etat des connaissances

Aucune donnée sur l'utilisation chez la femme enceinte, mais non tératogène chez l'animal ce qui représente une présomption d'innocuité.

En pratique

Traiter une femme enceinte

Du fait du manque de connaissance, mieux vaut ne pas utiliser cet antalgique chez la femme enceinte. Le fentanyl ne doit être utilisé pendant la grossesse uniquement en cas de nécessité absolue.

Un traitement prolongé pendant la grossesse risque de provoquer un syndrome de sevrage chez le nourrisson. Il est déconseillé d'utiliser du fentanyl pendant le travail et l'accouchement car le fentanyl passe la barrière placentaire et peut provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Allaitement

Le fentanyl passe dans le lait maternel en faible quantité mais peut provoquer une sédation ainsi qu'une dépression respiratoire chez le nourrisson allaité. En cas d'administration du fentanyl pendant l'allaitement, on conseille d'attendre au moins 10 heures avant d'allaiter l'enfant (Jonville-Béra et Vial, 2012).

II.4.4 Hydromorphone

Mécanisme d'action : l'hydromorphone est un agoniste opioïde sélectif des récepteurs μ . C'est un antalgique de palier 3, opioïde fort. L'Hydromorphone est plus puissante que la morphine.

Noms de spécialités : Sophidone® (Vidal, 2018).

Etat des connaissances

Aucune donnée sur l'utilisation chez la femme enceinte, mais non tératogène chez l'animal ce qui représente une présomption d'innocuité. Il n'existe pas actuellement de donnée pertinente ou suffisante pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'hydromorphone lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En pratique

Traiter une femme enceinte

L'utilisation de l'hydromorphone est déconseillée pendant la grossesse. Un traitement prolongé pendant la grossesse risque de provoquer un syndrome de sevrage chez le nourrisson.

Allaitement

Peu de données existantes concernant le passage de l'hydromorphone dans le lait maternel et les effets chez le nouveau-né. Son administration pendant l'allaitement est donc contre-indiquée (Jonville-Béra et Vial, 2012).

II.5. Anti-Inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Mécanisme d'action : les anti-inflammatoires non stéroïdiens agissent en inhibant les cyclo-oxygénases (COX) de type 1 ou 2 et ainsi la synthèse des prostaglandines. Ce sont des antalgiques de palier 1, non opioïdes.

Noms de spécialités : Ils sont classés en 3 catégories :

- *Inhibiteurs non spécifiques de la COX dits, AINS classiques* : acéclofénac (Cartrex®), acide méfénamique (Ponstyl®), acide niflumique (Nifluril®), acide tiaprofénique (Surgam®), alminoprofène (Minalfène®), diclofénac (Voltarène®), étodolac (Lodine®), fénoprofène (Nalgésic®), flurbiprofène (Antadys®), ibuprofène (Advil®), indométacine (Chrono-Indocid®), kétoprofène (Ketum®), nabumétone (Nabucox®), naproxène (Apranax®), piroxicam (Brexin®), sulindac (Arthrocline®), ténoxycam (Tilcotil®)
- *en inhibiteurs préférentiels de la COX-2* (méloxicam (Mobic®), nimésulide (Nexen®)
- *et en inhibiteurs sélectifs de la COX2* (célécoxib (Célébrex®), étoricoxib (Arcoxia®), parécoxib (Dynastat®).

Etat des connaissances

Fausses couches

Deux études épidémiologiques suggèrent que les AINS pourraient augmenter le risque de fausse couche spontanée (FCS) et ce d'autant que la prise a eu lieu dans la semaine précédant la FCS ou vers la conception et que le traitement a duré plus d'une semaine, selon l'étude la plus recevable, ce risque est augmenté de 50%.

Risque malformatif

Dans les deux études prospectives incluant plus de 4 000 patientes traitées par AINS en début de grossesse, il n'y a pas eu de majoration du risque global de malformation.

A l'opposé une étude cas-témoin portant sur 1056 femmes exposées (essentiellement au naproxène, ibuprofène) retrouve un doublement du risque malformatif. Malgré ces discordances, il reste admis que les AINS n'augmentent pas le risque global de malformations majeures.

Les données chez les femmes enceintes exposées aux AINS au premier trimestre sont d'importances variables en fonction des molécules, mais aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour.

Une augmentation du risque de certaines malformations cardiaques et notamment des anomalies septales est à noter avec un risque majoré de 2 à 3 sans spécificité selon l'AINS.

Pour les inhibiteurs sélectifs de la COX2, les informations sont limitées aux données animales qui évoquent un effet tératogène possible, ils sont donc contre-indiqués pendant toute la grossesse qui peut se justifier par l'existence d'alternatives thérapeutiques (Jonville-Béra et Vial, 2012).

Risque fœtotoxicité et néonatal

Tous les AINS (y compris les inhibiteurs sélectifs de COX2 et l'aspirine $\geq 500\text{mg/jour}$) peuvent provoquer une toxicité fœtale et/ou néonatale cardiovasculaire et/ou rénale parfois irréversible voire fatale, en particulier à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse (24 SA) : constriction partielle ou totale du canal artériel, avec les conséquences cardiaques et vasculaires qui en découlent, plus le terme avance, plus le risque d'accident aigu est élevé et atteinte de la fonction rénale. Cette toxicité fœtale est majorée par une durée de prise longue.

En pratique

En prévision d'une grossesse

Dans la mesure du possible, on arrêtera un traitement par AINS dès le début de la grossesse. On pourra avoir recours à d'autres antalgiques ou aux corticoïdes.

En cours de grossesse

Rassurer la patiente quant au risque malformatif des AINS en cas d'exposition au cours du 1^{er} trimestre de grossesse. Le célécoxib justifie cependant de rechercher une anomalie diaphragmatique à l'échographie.

Jusqu'au début du 6^{ème} mois (24 SA) :

Si le recours à un AINS est jugé nécessaire au 1^{er} trimestre, il faut préférer l'ibuprofène, le naproxène ou le diclofénac en raison d'un plus grand recul d'utilisation. Après la mise en place de la diurèse fœtale (vers 12-13 SA) et jusqu'à la 23 SA, l'utilisation ponctuelle d'un AINS reste possible, mais tout traitement prolongé doit être évité en raison d'un retentissement possible sur la néphrogenèse.

Au-delà du début du 6^{ème} mois (24 SA) :

Tous les AINS sont formellement contre-indiqués quelles que soient la dose, la voie d'administration et toute femme enceinte doit être clairement informée des risques de ces médicaments en automédication. On pourra avoir recours à d'autres antalgiques ou aux corticoïdes.

Allaitement

Pendant l'allaitement et selon l'indication, les AINS suivants peuvent être utilisés, quelle que soit leur voie d'administration : ibuprofène, kétoprofène, diclofénac, flurbiprofène, célécoxib. Privilégier l'ibuprofène, son passage dans le lait maternel est minime, l'enfant reçoit moins de 1% de la dose pédiatrique usuelle (20 à 30 mg/kg/jour).

L'utilisation d'indométacine en cours d'allaitement est possible uniquement par voie oculaire. En cas d'utilisation d'un AINS sur les seins, on nettoiera la peau avant chaque tétée (Jonville-Béra et Vial, 2012),(CRAT, 2018).

II.6. Corticoïdes

Mécanisme d'action : les corticoïdes sont des anti-inflammatoires stéroïdiens, ce sont des antalgiques de palier 1, non opioïdes. Ils sont utilisés par voie générale ou locale.

Noms de spécialités : béclométasone (Bécotide®), bétaméthasone (Célestène®), budésonide (Pulmicort®), clobétasol (Derموال®), cortivazol (Altim®), désonide (locapred®), dexaméthasone (Dectancyl®), diflucortolone (Nérisone®), difluprednate (Epitopic®), fluocinolone (Antibio-Synalar®), fluorométhalone (Flucon®), fluticasone

(Flixotide®), hydrocortisone (Hydrocortisone®), méthylprednisolone (Solumédrol®), mométasone (Nasonex®), prednisolone (Solupred®), prednisone (Cortancyl®), tixocortol (Pivalone®), triamcinolone (Kénacort®).

Etat des connaissances

Risque malformatif

Les données chez les femmes enceintes traitées par corticoïdes, quelles que soient la molécule et la voie d'administration, sont rassurantes. On peut considérer à ce jour que la survenue de fentes faciales évoquée avec les corticoïdes n'est pas retenue.

Risque fœtal et néonatal

Des retards de croissance intra-utérin et des petits poids de naissance ont été signalés chez des enfants de mères traitées au long cours par des corticoïdes (par voie générale ou locale) dans le cadre de pathologies chroniques (lupus, asthme, greffe d'organe ...). Le rôle propre de la maladie ne peut être exclu. Un impact sur la surrénale fœtale et néonatale est en théorie possible avec tous les corticoïdes administrés à la mère par voie générale en fin de grossesse. Cependant, le retentissement sur la surrénale néonatale est peu probable avec un traitement d'entretien par corticoïdes en cours de grossesse.

En pratique

Les corticoïdes peuvent être utilisés chez la femme enceinte et allaitante, quels que soient leurs voies d'administration, leurs posologies, la durée du traitement et le terme de la grossesse.

En prévision d'une grossesse

D'une manière générale, il n'est pas justifié d'arrêter ou de modifier un traitement par corticoïdes.

En cours de grossesse

Rassurer la patiente quant au risque malformatif des corticoïdes.

Par voie orale ou intraveineuse :

On préférera, si possible, la prednisolone (Solupred®), la prednisone (Cortancyl®) ou la méthylprednisolone (Solumédrol®) (puissance d'action modérée, métabolisme placentaire). En cas de traitement par corticoïdes par voie orale ou intraveineuse poursuivi jusqu'à l'accouchement, en informer de principe l'équipe prenant en charge le nouveau-né.

Par voie intramusculaire, en dehors des indications obstétricales :

Il n'existe qu'une seule spécialité : elle est indiquée dans la rhinite allergique saisonnière. Dans ce contexte, on préférera un corticoïde par voie nasale ou orale.

Par voie locale :

Les corticoïdes par voie locale peuvent être utilisés, quelles que soient la molécule et sa voie d'administration (inhalee, cutanée, articulaire, ophtalmique, nasale, auriculaire, rectale et intra-articulaire).

Allaitement

Par voie orale ou intraveineuse :

On préférera la prednisone (Cortancyl®), la prednisolone (Solupred®) ou la méthylprednisolone (Solumédrol®).

A des doses ≤ 60 mg / j : l'allaitement est possible.

A des doses > 60 mg / j pendant une durée courte (<1 semaine) : l'allaitement est possible.

A des doses > 60 mg / j pendant une durée supérieure à une semaine ou après une injection IV de méthylprednisolone : l'allaitement est possible et il est préférable d'attendre si possible environ 4 heures entre la prise du traitement et la tétée.

Par voie intramusculaire :

Il n'existe qu'une seule spécialité, elle est indiquée dans la rhinite allergique saisonnière. Dans ce contexte, on préférera un corticoïde par voie nasale ou orale.

Par voie locale (inhalée, cutanée, articulaire, ophtalmique, nasale, auriculaire, rectale et intra-articulaire) :

L'utilisation des corticoïdes par voie locale (quelle que soit la molécule) est possible en raison d'un passage systémique faible.

Par voie cutanée :

On évitera le contact prolongé de l'enfant avec la zone de peau traitée chez la mère.

En cas d'utilisation sur les seins, on nettoiera la peau avant chaque tétée (CRAT 2018).

II.7. Co-analgésiques

Les analgésiques concomitants ou co-analgésiques ont été développés à l'origine pour traiter des affections médicales autres que les douleurs mais on leur a découvert des propriétés antalgiques. Ils sont utilisés pour améliorer l'efficacité des analgésiques, pour traiter des symptômes concomitants qui intensifient la douleur et pour procurer une analgésie indépendante dans certains types particuliers de douleurs comme les douleurs neuropathiques ou les algies rebelles.

Il s'agit d'anticonvulsivants, d'antidépresseurs, d'anxiolytiques, de neuroleptiques,...

Au cours de la grossesse

La neurostimulation électronique transcutanée (TENS) permet de modifier la transmission des messages douloureux à travers le système nerveux et ainsi soulager de la douleur. L'utilisation d'un TENS est envisageable quelque que soit le terme de la grossesse sauf sur l'abdomen.

Les molécules suivantes peuvent être utilisées quel que soit le terme de la grossesse :

- les mieux connues sont : Amitriptyline (Laroxyl®), Clomipramine (Anafranil®).
- viennent ensuite : Duloxétine (Cymbalta®), Gabapentine (Neurontin®), lidocaïne en emplâtre (Versatis®).

En cas d'inefficacité de ces molécules, l'utilisation d'un autre traitement en cours de grossesse sera envisagée au cas par cas, notamment :

- Carbamazépine (Tégrétol®) : données très nombreuses,
- Prégabaline (Lyrica®).

Au cours de l'allaitement

L'utilisation du TENS est possible chez une femme qui allaite.

Les molécules suivantes sont utilisables pour traiter les douleurs neuropathiques et les algies rebelles au cours de l'allaitement :

- Amitriptyline (Laroxyl®), Clomipramine (Anafranil®), Imipramine (Tofranil®), lidocaïne en emplâtre (Versatis®).

Si les options ci-dessus ne conviennent pas, l'utilisation des molécules suivantes est envisageable :

- Gabapentine (Neurontin®), duloxétine (Cymbalta®) (CRAT, 2018).

III. Quel antalgique donner et quand ? Choisir l'efficacité et la prudence

Tableau n° 7 :
Résumé des différents antalgiques à utiliser au cours de la grossesse et de l'allaitement

Principe actif	Trimestre 1	Trimestre 2	Trimestre 3	Allaitement
Paracétamol	Possible en première intention	Possible en première intention	Possible en première intention	Possible L'enfant reçoit 4% de la dose pédiatrique.
Aspirine	Utilisation ponctuelle possible. Utilisation chronique à éviter.	Utilisation ponctuelle possible. Utilisation chronique à éviter.	Contre-indiqué	Prise ponctuelle possible ainsi qu'à visée antiagrégante plaquettaire. L'enfant reçoit 2 à 14% de la dose pédiatrique. Prise répétée contre-indiquée
AINS	A éviter, ou en seconde intention Jusqu'à 12 SA : diclofénac, ibuprofène, naproxène. CI : étoricoxib, célécoxib	A éviter par prudence. Entre 12 et 23 SA, pour un traitement ponctuel : diclofénac, ibuprofène, naproxène. CI : coxib	Contre-indiqué > 24 SA : tous les AINS	Préférer l'ibuprofène, l'enfant reçoit moins de 1% de la dose pédiatrique.
Corticoïdes	Possible 1 ^{ère} intention : prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, hydrocortisone 2 ^{ème} intention : bétaméthasone, dexaméthasone.	Possible 1 ^{ère} intention : prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, hydrocortisone 2 ^{ème} intention : bétaméthasone, dexaméthasone.	Possible 1 ^{ère} intention : prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, hydrocortisone 2 ^{ème} intention : bétaméthasone, dexaméthasone.	Prednisone, Prednisolone, Méthyl-prednisolone A des doses : 60mg/jour : ok > 60 mg/j pdt 1 semaine : ok > 60mg/jour pdt > 1 semaine : espacer 4h entre la prise du médicament et la tétée
Néfopam	Préférable de ne pas l'utiliser, qu'en cas d'absence d'autre alternative.	Préférable de ne pas l'utiliser, qu'en cas d'absence d'autre alternative.	Préférable de ne pas l'utiliser, qu'en cas d'absence d'autre alternative.	Prise ponctuelle possible, prise répétée déconseillée. 48h PP: le nouveau-né reçoit moins de 1% de la dose maternelle. > 48h PP : éviter L'allaitement sera repris 10 heures après la dernière prise.

Codéine	Utilisation ponctuelle envisageable. Utilisation chronique à éviter. Possible en 1 ^{ère} intention.	Utilisation ponctuelle envisageable. Utilisation chronique à éviter. Possible en 1 ^{ère} intention.	Utilisation ponctuelle envisageable. Utilisation chronique à éviter. Possible en 1 ^{ère} intention. <i>Précaution : risque de dépression respiratoire + syndrome de sevrage à la naissance</i>	Utilisation ponctuelle envisageable. L'enfant reçoit 7% de la dose maternelle. Prise répétée contre-indiquée.
Tramadol	Préférable de ne pas l'utiliser, qu'en cas d'absence d'autre alternative.	Préférable de ne pas l'utiliser, qu'en cas d'absence d'autre alternative.	Préférable de ne pas l'utiliser, qu'en cas d'absence d'autre alternative.	Prise ponctuelle envisageable, l'enfant reçoit moins de 3% de la dose maternelle. Dans les 2 à 4 jours qui suivent le post-partum, on préférera un autre antalgique.
Opium	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Préférer un autre antalgique, à défaut de données.
Buprénorphine	Possible en fonction de l'évaluation du bénéfice-risque.	Possible en fonction de l'évaluation du bénéfice-risque.	Possible en fonction de l'évaluation du bénéfice-risque.	L'enfant reçoit 1% de la dose maternelle. Utilisation possible
Nalbuphine	Possible en fonction de l'évaluation du bénéfice-risque.	Possible en fonction de l'évaluation du bénéfice-risque.	Possible en fonction de l'évaluation du bénéfice-risque.	Prise ponctuelle envisageable. Prise répétée contre-indiquée. L'enfant reçoit au maximum 1% de la dose maternelle, dans les 24 à 72h en post-partum. Au-delà, préférer un autre traitement.
Oxycodone	Possible	Possible	Possible <i>Précaution: risque de dépression respiratoire + syndrome de sevrage à la naissance</i>	L'enfant reçoit 11,5% de la dose maternelle dans les 24 à 72h en post-partum. Au-delà, préférer un autre traitement.
Morphine	Possible	Possible	Possible <i>Précaution: risque de dépression respiratoire + syndrome de sevrage à la naissance</i>	Prise ponctuelle envisageable. Prise répétée CI. L'enfant reçoit 2% de la dose néonatale.
Fentanyl	Utilisation qu'en cas de nécessité absolue.	Utilisation qu'en cas de nécessité absolue.	Utilisation qu'en cas de nécessité absolue.	Contre-indiqué Attendre au moins 10 heures avant d'allaiter.
Hydromorphone	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Contre-indiqué

PARTIE 3 : Douleurs rencontrées au cours de la grossesse et de l'allaitement et leurs traitements

I. Douleurs générées par la grossesse et leurs traitements

I.1. Contractions utérines

Clinique

A partir de la seconde moitié de la grossesse apparaît une activité contractile utérine physiologique visant à préparer l'utérus et la filière génitale en vue de l'accouchement. Ces contractions sont dites physiologiques, elles sont fréquentes et ont tendance à s'accroître à l'approche du terme. Elles sont brèves, irrégulières, non douloureuses, ressenties par la femme comme un durcissement fugace pénible de la paroi abdominale.

Avant le terme prévu, la survenue de contractions ne répondant pas à ces critères physiologiques :

- durée persistante plus de 15 à 20 secondes
- et/ou régularité toutes les 10 secondes à 3 minutes
- et/ou douloureuses doit faire évoquer une menace d'accouchement prématuré.

Toute modification du col dans ce contexte doit conduire à une hospitalisation urgente.

Prise en charge et traitement

Le repos est toujours préconisé, mais ne doit pas confiner au lit.

Les antalgiques de type paracétamol sont généralement associés à un traitement antispasmodique. Le seul ayant l'AMM dans les traitements des contractions utérines au cours de la grossesse est le Spasfon® (Phloroglucinol)(Pons et Perrouse-Menthonnex, 2005).

Alternatives thérapeutiques

Homéopathie : *Actaea racemosa* (15CH ou 30CH), dès les premiers mois de la grossesse si contractions avec risque de fausse couche, 5 granules 3 fois par jour (Roux, 2001).

II. Douleurs communes à la grossesse et à l'allaitement et leurs traitements

II.1. Douleurs urinaires

Coliques néphrétiques

La colique néphrétique aiguë (CNA) est un diagnostic à évoquer de manière systématique devant une femme enceinte présentant une lombalgie aiguë unilatérale sévère. Elle est liée à la mise en tension brutale de la voie excrétrice du haut appareil urinaire en amont d'une obstruction, quelle qu'en soit la cause (75 à 80% de lithiases).

Durant la grossesse, les modifications de la fonction rénale et notamment de la fonction tubulaire entraînent une baisse du pH urinaire et un enrichissement de l'urine gravidique pouvant favoriser la survenue de lithiases. Par ailleurs, les CNA de la grossesse sont toujours considérées d'emblée comme des formes compliquées : elles sont souvent associées à une infection urinaire et imposent une prise en charge spécialisée.

Clinique

La CNA présente une douleur lombaire très intense unilatérale, à début brutal, irradiant habituellement vers le flanc, la fosse iliaque et les organes génitaux externes, sans position antalgique. Cette symptomatologie peut toutefois être moins typique chez la femme enceinte.

L'interrogatoire retrouve parfois des signes urinaires (pollakiurie, hématurie, dysurie, brûlures mictionnelles) ou digestifs (nausées, vomissements, syndrome pseudo-occlusif) associés. L'examen clinique est généralement normal mais l'existence d'une hématurie microscopique à la bandelette urinaire réactive permet d'orienter le diagnostic.

Prise en charge et traitement

Durant la grossesse, une CNA est toujours considérée comme une forme compliquée et doit faire l'objet d'une prise en charge spécialisée, tant urologique qu'obstétricale, en milieu hospitalier.

Le traitement de première intention est symptomatique et repose sur un antalgique morphinique, type codéine. Le contrôle de l'échographie abdomino-pelvienne et de la cytot bactériologie des urines est impératif (Pons et Perrouse-Menthonnex, 2005).

Alternatives thérapeutiques

Homéopathie : *Calcarea carbonica* 15 ou 30CH + *Pareira brava* 4 ou 5CH, 3 granules en alternance toutes les 10 minutes à espacer selon l'amélioration.

Médicaments complémentaires en fonction des symptômes :

- *Colocythis* 7 ou 9CH : douleurs crampoïdes paroxystiques améliorées par la chaleur, par la pression forte et la flexion, 3 granules tous les 10-15 minutes, à espacer suivant l'amélioration.
- *Lycopodium* 15 ou 30CH : crise survenant le plus souvent entre 16 et 20 heures, siégeant volontiers à droite, 1 dose unique (Roux, 2001).

Infections urinaires

Les infections urinaires représentent la première cause d'infection bactérienne durant la grossesse. Quelles que soient leurs formes, elles sont toujours potentiellement graves, mettant en jeu le pronostic maternel et fœtal, justifiant d'une prise en charge et d'un traitement adapté systématique.

Clinique

Les modifications physiologiques de l'appareil urinaire maternel contribuent à accroître la fréquence des infections urinaires durant la grossesse :

- stase des urines liée à la dilatation des calices, du bassinet et des uretères, à la compression directe des uretères par l'utérus gravide, à la position abdominale de la vessie favorisant le reflux vésico-urétéral et à l'atonie des voies urinaires par effet myorelaxant de la progestérone,

- diminution du pH urinaire et enrichissement de l'urine gravidique du fait de la variation des fonctions tubulaires (glycosurie transitoire, augmentation de l'excrétion des acides aminés),
- et élévation des taux urinaires d'acide ascorbique (vitamine C), d'acide folique (vitamine B9) et de vitamine B12.

Le risque de survenue d'infection urinaire est particulièrement accru en cas de grossesse sur un terrain fragilisé, que ce soit pour une raison médicale (diabète, pathologie urinaire préexistante, hypertension artérielle, médicaments...) ou environnementale (précarité socio-économique, hygiène insuffisante ou excessive).

Bactériurie symptomatique (BA)

La BA est définie par la présence de germes dans les urines en l'absence de toute symptomatologie clinique. La BA touche 2 à 11% des femmes enceintes (entre la 9^{ème} et la 17^{ème} semaine) dont 20 à 40% évolueront vers une infection symptomatique, favorisant la prématurité, le petit poids de naissance et la morbidité maternelle (hypertension artérielle, anémie, infection amniotique).

La BA peut être dépistée au moyen de bandelettes urinaires réactives lors de chaque examen prénatal, leur haute valeur prédictive négative (98%) permet d'éliminer le diagnostic. Un dépistage systématique mensuel de la bactériurie au moyen de bandelettes urinaires réactives est actuellement recommandé par l'HAS (Haute Autorité de Santé). En cas de positivité, la BA doit être confirmée (si possible à 2 reprises) par un ECBU avec antibiogramme : l'existence d'une BA est retenue en cas de compte de germes $> 10^5$ /mL. Le traitement d'une BA chez la femme enceinte doit être systématique dès la réception des résultats d'ECBU et adapté aux données de l'antibiogramme.

Cystite aiguë (CA)

La CA touche 1,3 à 3,4% des femmes enceintes, en général au 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre. La symptomatologie est sensiblement identique à la femme non enceinte, avec prédominance de la dysurie et de l'hématurie. La pollakiurie et la pesanteur pelvienne sont difficiles à interpréter en raison des modifications anatomiques de proximité.

A la différence de la femme jeune non enceinte, le diagnostic doit être systématiquement confirmé par un ECBU, qui retrouve alors un compte de germes $> 10^5$ /mL.

Le traitement doit être débuté sans attendre les résultats des prélèvements, orienté en fonction des éléments d'épidémiologie bactérienne en cours de grossesse et adapté secondairement à l'antibiogramme.

L'évolution est en général rapidement favorable 24 à 72 heures après le début du traitement, il existe toutefois des complications qui peuvent justifier la surveillance secondaire des urines jusqu'au terme.

Pyélonéphrite aiguë (PNA)

La PNA est la forme la plus sévère d'infection urinaire, elle survient dans 1 à 2,5% des grossesses (dont 13 à 46% des femmes ayant un antécédent de BA). Elle correspond à une infection du haut appareil urinaire.

Le diagnostic est évoqué devant un tableau de lombalgie aiguë, unilatérale, fébrile $> 38^{\circ}\text{C}$, plus ou moins associée à une symptomatologie urinaire (60%) et, de principe devant toute fièvre chez une femme enceinte ou allaitante. Les signes de gravité doivent être recherchés : instabilité tensionnelle, signes de choc, hypothermie, défense abdominale ou lombaire.

Comme toute maladie infectieuse générale durant la grossesse, la PNA met en jeu le pronostic maternel mais également fœtal. Par conséquent, toute suspicion de PNA chez une femme enceinte doit entraîner une hospitalisation en urgence en milieu obstétrical, le traitement doit débuter dès que les prélèvements ont été réalisés, sans attendre les résultats (Pons et Perrouse-Menthonnex, 2005).

Prise en charge et traitement

L'ECBU durant la grossesse doit être limité :

- au contrôle d'une bandelette réactive positive (leucocyturie et/ou nitriturie et/ou protéinurie et/ou hématurie),

- en cas de facteurs de risque d'infection urinaire (antécédents, uropathies, néphropathies...)
- à la présence d'un diabète,
- à la surveillance secondaire mensuelle jusqu'au terme en cas d'infection urinaire durant la grossesse.

En cas de symptômes douloureux, les recommandations portent sur les antalgiques type paracétamol et les antispasmodiques comme le phloroglucinol.

Tableau n° 8
Recommandations actuelles pour le traitement d'une BA selon le CRAT

Choix	Molécule	Posologie	Durée de traitement
1 ^{ère} intention	Amoxicilline	1 g 3x/jour PO	7 jours
2 ^{ème} intention	Pivmécillinam Selexid®	400mg 2 x/jour PO	7 jours
3 ^{ème} intention	Fosfomycine Monuril®	3 g monodose PO	Dose unique
4 ^{ème} intention	Triméthoprimé/ Sulfaméthoxazole Bactrim®	400mg par jour PO A éviter avant 10 SA	7 jours
5 ^{ème} intention	Nitrofurantoïne Furadantine®	100 mg 3x/jour PO	7 jours
	Bactrim forte®	1 cp 2x/jour PO A éviter avant 10 SA	7 jours
	Amoxicilline/ Acide clavulanique Augmentin®	1 g 3x/jour PO	7 jours
	Céfixime ou Ceftriaxone	Céfixime : 200mg 2x/jour Ceftriaxone : 1 inj/jour	7 jours

Tableau n°9
Recommandations actuelles pour le traitement d'une CA/ PNA selon le CRAT

Choix	Molécule	Posologie	Durée de traitement
1 ^{ère} intention	Fosfomycine Monuril®	3 g monodose PO	Dose unique
2 ^{ème} intention	Pivmécillinam Selexid®	400mg 2x/jour PO	7 jours
3 ^{ème} intention	Nitrofurantoïne Furadantine®	100mg 3x/jour PO	7 jours
4 ^{ème} intention	Céfixime	200mg 2x/jour PO	7 jours

Tous ces antibiotiques peuvent être utilisés chez la femme allaitante.

Mesures symptomatiques et hygiéno-diététiques

La prévention des infections urinaires et de leurs récurrences passe par des mesures hygiéno-diététiques simples.

Mesures liées à l'infection :

- boire de 1,5 litres à 2 litres d'eau par jour,
- miction complète, régulière (4 à 5 fois par jour) et notamment avant le coucher, ne pas se retenir, miction post-coïtale,
- régularisation du transit, ne pas laisser une constipation s'installer et de même, combattre une diarrhée, tous les deux contribuant à la propagation des germes.

Conseils alimentaires :

- rendre les urines acides en consommant tomates, citrons, oranges, pamplemousses,
- augmenter le volume des urines en consommant raisins, mangues et prunes,
- éviter les épices et irritants,
- la consommation de jus de canneberge est une option intéressante en prévention des rechutes.

Respecter une hygiène rigoureuse :

- éviter les pantalons et les collants trop serrés ainsi que les sous-vêtements en synthétique (risque de macération),
- à la piscine ou à la plage, ne pas laisser sécher sur soi son maillot de bain, en changer pour un sec en sortant de l'eau,
- ne pas faire d'irrigations vaginales avec des savons acides irritants,
- effectuer régulièrement mais pas plus de 1 fois par jour une toilette intime à l'eau et au savon (pH neutre),
- la toilette périnéale doit toujours s'effectuer d'avant en arrière (Bakir-Khodja et Calop, 2014).

Alternatives thérapeutiques

Homéopathie :

Traitement de fond préventif des cystites à répétition :

- *Sepia* 15 ou 30CH : 3 granules par jour ou 1 dose par semaine, voire tous les 15 jours.
- *Sérum anticolibacillaire* 7 ou 9CH : 3 granules par jour ou 1 dose par semaine, voire tous les 15 jours (Roux, 2001).

II.2. Douleurs digestives

Les troubles digestifs sont une plainte fréquente chez la femme enceinte ou allaitante. Le plus souvent, ils correspondent à une pathologie bénigne, mais un certain nombre d'affections propres à la grossesse ou intercurrentes peuvent interférer avec son développement normal.

Le reflux gastro-oesophagien

Clinique

Le pyrosis survient habituellement au 3^{ème} trimestre de la grossesse : il se manifeste par une sensation de brûlure rétrosternale, plus ou moins associée à une remontée de liquide acide dans la bouche (régurgitation). Il est lié au relâchement du hiatus oesophagien du diaphragme et à la compression de l'estomac par le fond utérin, qui créent une véritable

hernie hiatale fonctionnelle avec reflux gastro-oesophagien (RGO). Il est favorisé par le décubitus dorsal et la position penchée en avant.

La persistance d'un RGO est responsable d'oesophagite, se traduisant par une sensation de brûlure à l'ingestion d'aliments chauds, sucrés ou acides. Les formes sévères peuvent nécessiter un bilan endoscopique et une prise en charge spécialisée.

Prise en charge et traitement

Le traitement est avant tout symptomatique et basé initialement sur les antiacides ou l'alginate, qui sont peu ou pas absorbés au niveau digestif :

- les antiacides de contact (manifestations douloureuses) sont : Gelox[®] (hydroxyde d'aluminium), Maalox[®] (hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium), Moxydar[®] (oxyde et phosphate de magnésium), Phosphalugel[®] (phosphate d'aluminium), Rennie[®] (carbonate de calcium et de magnésium), Rocgel[®] (oxyde d'aluminium), Xolaam[®] (éviter les traitements prolongés). La posologie est de 1 à 2 comprimés ou sachets jusqu'à 3 fois par jour,
- les alginate : Gaviscon[®] (alginate de sodium et bicarbonate de sodium), à posologie de 1 comprimé ou sachet après les 3 principaux repas ainsi qu'au coucher,
- en cas d'oesophagite sévère : Azantac[®] 300 ou Raniplex[®] 300 (ranitidine), 1 comprimé le soir pendant 4 semaines, Mopral[®] (oméprazole) 20mg, 1 comprimé le soir pendant 4 semaines (uniquement au 2^{ème} et 3^{ème} trimestres et après bilan endoscopique)(Pons et Perrouse-Menthonnex, 2005).

Les gastralgies

Clinique

L'utérus va, au fur et à mesure que la grossesse évolue, refouler l'estomac vers le haut provoquant aigreurs, douleurs et brûlures épigastriques.

Prise en charge et traitement

Les pansements gastriques utilisés seront les mêmes que pour le RGO. Le gel de Polysilane[®] (diméticone) pourra être utilisé (Pons et Perrouse-Menthonnex, 2005).

Mesures symptomatiques et hygiéno-diététiques

- le décubitus post-prandial précoce et le port de vêtements serrés sont à éviter,
- surélévation de la tête de lit de 15cm,
- fractionner l'alimentation, repas plus nombreux, de plus faible volume,
- éviter les irritants, chocolat, épices, graisses cuites, sauces, café, chewing-gum,...
- encourager la marche après le repas,

Alternatives thérapeutiques

Homéopathie :

- *Argentum nitricum* 7 ou 9CH : douleur gastrique ulcérate, rongante, améliorée par une boisson chaude, beaucoup de ballonnements et d'éructions, 3 granules 1 à 3 fois par jour,
- *Iris versicolor* 4 ou 5CH : dyspepsies acides, hyperchlorhydrie, pyrosis, RGO, 3 granules 2 à 3 fois par jour,
- *Kalium bichromicum* 7 ou 9CH : pyrosis, brûlures gastriques, dyspepsie gastrique, 3 granules 2 à 3 fois par jour

La constipation

Clinique

Elle peut préexister, mais elle est souvent aggravée durant la grossesse. Au moins 30% des femmes enceintes sont touchées, principalement aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres. Elle est liée à l'effet myorelaxant de la progestérone, à la réabsorption d'eau accrue au niveau colique et à la compression digestive par l'utérus gravide. Il est important de la prendre en charge car, outre le désagrément, elle peut être à l'origine de la pullulation intestinale et d'infection des voies urinaires par le biais du cycle entéro-rénal.

Prise en charge et traitement

En complément des mesures hygiéno-diététiques simples, un traitement médicamenteux peut être nécessaire mais doit être le plus court possible, les modificateurs du bol intestinal sont à préférer aux laxatifs, susceptibles d'induire une irradiation ou un défaut

d'absorption vitaminique maternelle en cas d'utilisation abusive (Pons et Perrouse-Menthonnex, 2005).

Compte tenu de leur absence de passage systémique et de leur assez large utilisation, les laxatifs de lest et les laxatifs osmotiques sont préférés au cours de la grossesse, quel que soit le terme et en cours d'allaitement :

- laxatif de lest : Normacol® (gomme de sterculia), 2 à 4 sachets par jour, Spagulax® (Ispaghul), 3 cuillères à café 2 fois par jour, Psylia® (psyllium), 1 à 3 sachets par jour,
- laxatif osmotique : Forlax® (macrogol), 1 sachet 3 fois par jour, Duphalac® (lactulose), 1 à 3 sachets par jour,
- utilisation ponctuelle de laxatif lubrifiant (huile de paraffine) : Lansoyl®,
- si un laxatif stimulant doit être utilisé ponctuellement, on privilégiera le séné, les autres sont à proscrire,
- en cas de constipation terminale : Microlax®, 1 lavement (CRAT, 2018).

Mesures symptomatiques et hygiéno-diététiques

- éviter les aliments ralentisseurs du transit digestif : choux, céleris, radis, artichauts, lentilles, viandes en sauce ou fumées, gibiers, poissons fumés, œufs frits, riz, pommes de terre, ananas, oranges, pamplemousses, citrons, bananes, melons, gâteaux à la crème, glaces, fruits confits,...
- réhydrater les selles en buvant abondamment de l'eau, 1,5L par jour, privilégier les eaux riches en magnésium
- boire un verre d'eau fraîche ou de jus de fruits le matin à jeun,
- privilégier une alimentation riche en résidus et fibres : légumes verts, crus, pommes, raisins, pruneaux, figes, pain de son,
- utiliser de l'huile d'olive pour la cuisine,
- prise de repas lente et à heure régulière, mastiquer longuement les aliments,
- pratiquer une activité sportive, prendre les escaliers,
- se présenter à la selle à heure fixe et sans attendre le besoin, le matin de préférence car le petit déjeuner favorise le déclenchement du reflexe gastrocolique (Belon et Guerriaud, 2016).

Alternatives thérapeutiques

Homéopathie :

- *Alumina* 9CH, 5 granules 3 fois par jour en cas de constipation avec absence de besoin, prévention des fécalomes,
- *Causticum* 9CH, 5 granules 3 fois par jour en cas de constipation basse,
- *Collinsonia* 9CH, 5 granules 3 fois par jour en cas de constipation de grossesse,
- *Lycopodium* 9CH, 5 granules 3 fois par jour en cas de constipation avec ballonnement et gaz,
- *Nux vomica* 9CH, 5 granules 3 fois par jour en cas d'envie d'aller à la selle sans résultat (Belon et Guerriaud, 2016).

Phytothérapie :

- Tisane à faire infuser 2 à 3 fois par jour avec : 10 grammes de Fleurs de mauve (*Malva sylvestris*), 10 grammes de Fleurs de karkadé (*Hibiscus sabdariffa*) et 10 grammes de feuilles de mélisse (*Melissa officinalis*).
- 1 cuillère à soupe de graines de psyllium (*Plantago ovata*) à faire macérer 30 minutes dans 100mL d'eau, prendre la solution le matin et le soir pendant 2 à 3 jours (Belon et Guerriaud, 2016).

Acupuncture : Dans les cas de constipation par plénitude de chaleur, le but du traitement sera de rafraichir la chaleur, d'humidifier l'estomac et les intestins. Dans la constipation par stase de *Qi*, le but sera de lever la stase en mobilisant le *Qi*. En cas de constipation par vide de *Yang*, on tonifie le Réchauffeur Moyen pour disperser le froid et ainsi augmenter le *Yang* et désobstruer (Benet-Mandorla et al., 2012).

La diarrhée

Clinique

La diarrhée correspond à l'émission de selles plus fréquentes, plus abondantes et plus molles que les selles habituelles, contenant plus d'eau et d'électrolytes, durant moins de 14 jours. La plupart des diarrhées aiguës de l'adulte sont bénignes et régressent sous traitement symptomatique en moins de 3 jours. Le traitement symptomatique doit être

associé à un traitement de réhydratation par voie orale ou veineuse. Il faut être vigilant chez la femme enceinte, car la diarrhée peut entraîner un risque de fausse couche.

Prise en charge et traitement

En cas de diarrhée aiguë sans signe de gravité, le loperamide pourra être utilisé de façon ponctuelle et à posologie efficace, sans dépasser 6 gélules par jour.

Les argiles type Smecta® ou Actapulgite® peuvent également être utilisés.

Ces traitements conviennent aux femmes enceintes ou allaitantes.

Mesures symptomatiques et hygiéno-diététiques

- assurer une bonne hydratation avec des boissons abondantes, légèrement sucrées (thé léger sucré) ou salées (bouillon de légumes),
- privilégier les aliments pauvres en fibres, les féculents
- s'alimenter à bon escient pendant 4 à 5 jours en privilégiant riz, pâtes, pommes de terre, viandes maigres, bananes, compote de pommes,
- utiliser l'eau de cuisson du riz,
- éviter le lait, le café, les crudités, les fruits et légumes verts ainsi que les plats épicés,
- éviter de contaminer l'entourage (gel hydroalcoolique).

Alternatives thérapeutiques

Homéopathie : en cas de diarrhée aiguë, sans signe de gravité (fièvre, vomissements répétés, glaires ou sang dans les selles, retour de voyage, prise d'antibiotiques...) : prendre 5 granules 4 fois par jour d'*Arsenicum album* 9CH associées à :

- au rythme des nausées et vomissements, 5 granules d'*Ipeca* 9CH si les vomissements ne soulagent pas ou de *Nux vomica* 9CH s'ils soulagent,
- au rythme des diarrhées, 5 granules de *Podophyllum* 9CH (abondantes et douloureuses) ou de *China* 9CH (perte de liquide) pour restaurer l'équilibre liquidien.

Phytothérapie : baies de myrtilles (*Vaccinum myrtillus*), 1 gélules 3 fois par jour.

Les ballonnements et l'aérophagie

Clinique

La progestérone ralentit le transit intestinal, ce qui gonfle les intestins. Les oestrogènes sont responsables de l'augmentation de la taille de l'utérus, un phénomène qui va favoriser les ballonnements. La masse du fœtus ralentit la digestion ce qui va favoriser la fermentation des aliments dans l'estomac ou dans l'intestin. Vers le 7^{ème} mois, l'utérus appuie sur les anses intestinales, ce qui peut provoquer des gonflements. On observe des éructations et des flatulences, les gaz provoquent une distension de l'abdomen ainsi qu'une sensation de pesanteur. Les ballonnements sont généralement plus fréquents en fin de journée.

Prise en charge et traitement

Indiqués dans les douleurs abdominales et les ballonnements, les antispasmodiques musculotropes sont autorisés durant la grossesse ou l'allaitement. Ce sont les spécialités à base de phloroglucinol (Spasfon[®], Météoxane[®]) et d'alvérine (Météospasmyl[®]).

Les pansements digestifs à base d'argile naturelle (Smecta[®], Bedelix[®]), de dérivés de silicone (Polysilane[®]), sont aussi employés contre les douleurs liées aux ballonnements.

Les cholagogues et cholérétiques tels que : Oxyboldine[®], Hépatoum[®] améliorent les lourdeurs post-prandiales. Les spécialités à base de charbon (Charbon de Belloc[®]) peuvent également être utilisées.

Mesures symptomatiques et hygiéno-diététiques

- manger lentement, bien mâcher, fractionner les repas,
- ne pas boire pendant les repas, boire à la paille ou à la bouteille,
- éviter le chewing-gum, les boissons gazeuses, de sucer des bonbons,
- manger du pain frais et éviter les aliments gazogènes (navets, maïs, frites, choux, légumes secs, asperges...),
- aller régulièrement à la selle car les gaz et les ballonnements sont généralement dus à des problèmes de transit intestinal,
- porter des vêtements larges et confortables, éviter de serrer à la taille et au ventre, (Pons et Perrouse-Menthonnex, 2005).

Les nausées et vomissements

Clinique

Ils sont si fréquents qu'ils sont presque considérés comme des symptômes de grossesse. Il faut cependant distinguer la forme simple bénigne et habituelle du premier trimestre, des vomissements graves pouvant aboutir à des perturbations hydro-électrolytiques et une carence nutritionnelle. Les nausées et vomissements touchent 70 à 85% des femmes enceintes.

Les nausées et vomissements bénins apparaissent en moyenne 15 jours après la conception, pour disparaître au 4^{ème} mois. La moitié des femmes enceintes en souffre, à des degrés variables. Ils sont plus pénibles que dangereux : en effet, malgré l'affirmation d'intolérance alimentaire absolue, il est rare que le poids diminue. Les troubles surviennent habituellement au lever, lors du passage en station verticale, ils empêchent le petit déjeuner et s'estompent dans les heures qui suivent. Dans la journée, la symptomatologie est déclenchée par des odeurs, le plus souvent banale (fumets alimentaires, parfums, produits d'entretien, proches...). Les causes de ces troubles sont probablement multiples, mais mal connues. Il semble cependant que la particulière acuité olfactive des femmes enceintes, liée à l'imprégnation oestrogénique, soit un des principaux facteurs (Pons et Perrouse-Menthonnex, 2005).

Prise en charge et traitement

Grossesse :

On préférera le Donormyl® (doxylamine), antihistaminique utilisé dans les troubles mineurs du sommeil mais ayant des propriétés anti-émétiques. En France, aucune AMM pour la doxylamine mais aux Etats-Unis et au Canada, la doxylamine a une AMM dans les nausées et vomissements de la grossesse (associée à la pyridoxine), 15mg le soir puis 7,5mg le matin et dans l'après-midi si besoin. La pyridoxine, vitamine B6, est une vitamine hydrosoluble et co-enzyme essentielle pour le métabolisme des glucides, des acides aminés et des lipides. Associée au Donormyl®, elle potentialise son effet anti-nauséeux, à la posologie de 10 à 25mg par jour.

Lorsque les vomissements sont sévères et/ou invalidants, les anti-émétiques peuvent être utilisés. Les spécialités à base de métoclopramide et notamment celles à libération prolongée, sont à privilégier, en raison de leur ancienneté et de l'absence d'effets embryotoxiques décrits malgré une très large utilisation au cours de la grossesse :

- Anausin® LP 15mg, 1 à 2 comprimés par jour,
- Primpéran® 10mg, 1 comprimé avant chacun des 3 principaux repas,
- Prokinyl® LP 15mg, 1 à 2 gélules par jour.

Si ces options se montrent peu efficaces ou mal tolérées, le Zophren® (ondansétron) pourra être utilisé quel que soit le terme de la grossesse.

Allaitement :

On préférera le Motilium® (dompéridone) ou le Primpéran® (métoclopramide) en cours d'allaitement. En effet, leur passage dans le lait est faible (CRAT, 2018).

Mesures symptomatiques et hygiéno-diététiques

- favoriser l'alimentation plaisir, les aliments riches en potassium (bananes, oranges, épinards...) et en magnésium (haricots verts, noix),
- manger des biscuits secs ou du pain avant de se lever,
- exclure les odeurs déclenchant les nausées et éviter les aliments gras, épicés, frits ou peu appétissants,
- manger tiède, ne pas sauter de repas et fractionner les prises alimentaires en repas légers, environ toutes les 2 heures, pour que l'estomac ne soit jamais vide,
- éviter de se coucher juste après avoir mangé,
- boire suffisamment d'eau, en petite quantité tout au long de la journée, éviter de boire aux repas,

Alternatives thérapeutiques

Homéopathie : 5 granules matin et soir jusqu'à amélioration des symptômes :

- *Nux vomica* 5 ou 9 CH
- *Cocculus indicus* 5 ou 9 CH : sialorrhée, crampes gastriques, sensation de faiblesse dans les jambes,

- *Colchicum autumnale* 5 ou 9CH : nausées à la vue ou à l'odeur des aliments,
- *Ipeca* 5 ou 9CH : nausées en regardant des objets bouger ou ni nausées constantes,
- *Sepia* 5 ou 9CH : nausées matinales améliorées en mangeant,
- *Tabacum* 5 ou 9CH : sueur, malaise, pâleur, ou nausées incessantes ou continues avec hypersalivation (Belon et Guerriaud, 2016).

Phytothérapie :

- Gingembre : 500mg à 1500mg/jour
- Tisanes à base de feuilles de mélisse (*Melissa officinalis*) : faire infuser 1,5 à 4 grammes de drogue sèche dans 150mL d'eau pendant 10 minutes, une tisane 3 fois par jour.
- Infusion de Tilleul, Fenouil et cumin avec 1 cuillère à soupe d'eau de fleur d'oranger.

Aromathérapie :

Huile essentielle de Citron : 1 à 2 gouttes à inhaler sur un mouchoir ou sur le poignet.

Acupuncture : le but est de rétablir l'équilibre Qi-sang rendu instable par la grossesse. Le traitement aura pour objectifs de débloquer le « milieu », d'éliminer le Qi Ni en permettant l'abaissement du Qi de l'estomac et d'éliminer les glaires (Benet-Mandorla N et al., 2012).

II.3. Douleurs ostéo-musculo-articulaires

Syndrome du canal carpien

Clinique

Chez la femme enceinte, il est lié à la compression et à l'inflammation du nerf médian dans le canal carpien, par l'œdème classiquement rattaché à la rétention hydrosodée de la grossesse suite aux bouleversements hormonaux de la grossesse. Il peut apparaître précocement et se traduit par des paresthésies uni ou bilatérales au niveau des doigts, de la main ou du poignet, pouvant aller jusqu'à la sensation de brûlure et sont responsables d'une maladresse ainsi que d'une perte de dextérité. Il régresse dans les jours suivant

l'accouchement. Ce syndrome touche environ 60% des femmes enceintes et peut persister durant l'allaitement.

Prise en charge et traitement

Les antalgiques comme le paracétamol sont peu efficaces face à ce syndrome. Le traitement repose sur la modification des activités physiques et le port d'une attelle de repos. Les injections de corticostéroïdes dans le canal carpien sont possibles, mais sont rarement envisagées pendant la grossesse. En dernier recours, l'opération sous endoscopie, consiste à décompresser le nerf médian, mais cette dernière est déconseillée durant la grossesse.

Lorsque le problème survient au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse, son évolution est bénigne et il tend à disparaître spontanément après l'accouchement. Lorsque le syndrome du canal carpien se manifeste plus précocement, c'est-à-dire au cours des deux premiers trimestres de grossesse, son évolution est plus rapide et il persiste après l'accouchement. Jusqu'à 50% des femmes présenteront toujours des symptômes un an après la fin de la grossesse et jusqu'à 30% sont toujours atteintes 3 ans après la naissance de leur enfant. Une prise en charge précoce permet d'éviter l'aggravation des symptômes et l'installation de séquelles permanentes.

En cas d'allaitement, les anti-inflammatoires peuvent être prescrits.

Mesures symptomatiques et hygiéno-diététiques

- pratiquer des sessions de massages avec de l'huile de calendula pour faciliter le drainage lymphatique,
- appliquer une poche de froid pendant 20 minutes sur la zone concernée,
- garder le poignet au repos,
- sur ordinateur, ne pas plier le poignet, utiliser un tapis de souris ergonomique pourvu d'un repose-poignet,
- dormir sur le côté, en décrispant les mains (Brutus, 2016).

Alternatives thérapeutiques

Nutrithérapie : les antioxydants (vitamine B) neutralisent les radicaux libres, protègent les membranes des cellules nerveuses et améliorent ainsi la conduction de la stimulation nerveuse.

Kinésithérapie : pratiquer des exercices qui font travailler doucement les tendons et les ligaments de la main, du poignet et des bras, les oedèmes seront ainsi moins marqués. Etirer, plier et faire tourner le poignet pendant 20 secondes plusieurs fois par jour.

Acupuncture : il faudra appuyer sur le point « maître du cœur 6 » situé sur la partie interne de l'avant bras, à trois largeurs de doigt au-dessus du pli du poignet. Le point MC6 est situé dans un petit creux de la peau, entre 2 tendons. Appliquer à cet endroit une pression ferme, durant 10 secondes, 4 fois de suite, plusieurs fois par jour.

Réflexologie plantaire : la zone pour soulager la douleur du canal carpien se situe sur la base du 4^{ème} orteil, imaginer une ligne droite qui irait de l'orteil à la cheville, à 2cm de la base du 4^{ème} orteil, une zone un peu molle dans laquelle s'enfonce facilement le doigt : avec le pouce, appuyer le plus fortement possible au centre de cette zone molle, répéter 4 ou 5 fois de suite, la douleur devrait être moindre dans le poignet après avoir exercée cette pression plusieurs fois (BabyCentre Medical, 2018).

Ostéopathie : des séries de mouvements et des exercices pourront contribuer à limiter l'atteinte.

Les crampes

Clinique

Les crampes sont des contractures musculaires involontaires transitoires douloureuses, survenant surtout la nuit aux membres inférieurs. Elles sont particulièrement fréquentes au dernier trimestre. Elles seraient symptomatiques d'une insuffisance veineuse, d'une fatigue musculaire ou d'une carence en magnésium et/ou calcium. Elles sont plus fréquentes et surtout très fortes au 2^{ème} et 3^{ème} trimestres. Ces crampes sont causées par

un excès de phosphore et une carence en calcium dans le sang. La pression de l'utérus qui appuie sur les nerfs allant vers les jambes reste aussi une possibilité.

Prise en charge et traitement

Une supplémentation en magnésium seul ou associé à la vitamine B1/B6 peut être proposé :

- Granions Magnésium® : 2 à 3 ampoules par jour,
- Mag 2® : 3 à 4 comprimés par jour
- Mégamag® : 6 à 10 gélules par jour
- Spasmag® : 5 à 7 gélules par jour

En association : Magné-B6 : 6 à 8 comprimés par jour ou Uvimag B6® : 2 à 3 ampoules par jour (Pons et Perrouse-Menthonnex, 2005).

Mesures symptomatiques et hygiéno-diététiques

- boire 1,5L d'eau par jour, privilégier les eaux riches en magnésium (Rozana®, Hépar®, Contrex®, Courmayeur®...),
- étirer les jambes, masser le muscle contracté,
- prendre un bain chaud ou poser une bouillotte chaude sur la crampe,
- manger des aliments riches en calcium, éviter les boissons gazeuses riches en phosphore

Alternatives thérapeutiques

Homéopathie : *Arnica Montana* 7 ou 9CH, action préventive et curative sur la fatigue musculaire, 5 granules 3 fois par jour, puis :

Magnesia phosphorica 15CH : au rythme des crampes ou en prévention le soir,

Cuprum metallicum 4 ou 5CH pour les crampes nocturnes des mollets, 5 granules au coucher et à renouveler à chaque crampe (Roux, 2001).

Acupuncture : Chez la femme enceinte, elles sont bien soulagées par V 57, *Cheng Shan*, 8 cm en-dessous du milieu du creux poplité, qui détend les tendons, active la circulation dans les *mai* (Benet-Mandorla et al., 2012).

Les douleurs ostéo-articulaires sont fréquentes chez la femme enceinte, elles sont liées au déplacement du centre de gravité vers l'avant, induisant une modification de la statique rachidienne. L'hyperlordose lombaire entraîne un étirement des muscles paravertébraux et une bascule vers l'arrière du sacrum, avec de ce fait une accentuation des contraintes ligamentaires.

Syndrome de Lacomme

Clinique

Ce syndrome correspond à un relâchement douloureux ostéo-musculo-articulaire des ceintures. La femme enceinte décrit habituellement des douleurs abdominales basses, une sensation de pesanteur pelvienne, vésicale et rectale, des tiraillements pénibles aux plis de l'aîne irradiant vers la face interne des cuisses, le tout avec l'impression que l'accouchement est imminent. Cette symptomatologie est d'intensité variable, de la simple gêne à la marche jusqu'à l'impotence totale imposant l'alitement.

Disjonction

Clinique

Une disjonction symphysaire se produit physiologiquement durant la grossesse, liée principalement à la distension du ligament pubien sous l'effet de l'imprégnation hormonale. Les berges du pubis vont s'écarter et acquérir une relative mobilité qui serait responsable de douleurs.

Prise en charge et traitement

Le traitement dépend de l'intensité des symptômes et de la gêne ressentie. Les formes modérées sont en général améliorées par le simple repos.

Les antalgiques comme le paracétamol peuvent être prescrits à dose efficace de 3 à 4 grammes par jour. Peut s'ajouter :

- sels de potassium : Diffu-K®, 2 à 3 gélules par jour ou Kaléorid® LP 600, 2 à 3 comprimés par jour en cas d'hypokaliémie biologique avérée,

- vitamine B6 : Becilan® 250, 4 comprimés par jour pendant 3 semaines minimum.

Les formes rebelles aux thérapeutiques usuelles peuvent faire l'objet d'une infiltration d'anesthésiques locaux ou de corticoïdes (Pons et Perrouse-Menthonnex, 2005).

Lombalgie ou lombosciatalgie commune

Clinique

Durant la grossesse, 20 à 30% des femmes souffrent de douleurs lombaires, principalement au cours du 3^{ème} trimestre. Leur apparition est liée aux modifications de la statique rachidienne.

La lombalgie commune est définie par une douleur uni ou bilatérale de la région lombaire, n'irradiant pas au-delà du pli fessier. Elle apparaît surtout lors de l'antéflexion et s'accompagne d'une limitation douloureuse des mouvements du rachis. Sa pathogénie est liée d'une part à l'imprégnation hormonale ligamentaire responsable d'une hyperlaxité, d'autre part, au déplacement du centre de gravité vers l'avant au fur et à mesure de l'évolution de la grossesse, responsable d'une hyperlordose et d'une bascule du bassin. L'ensemble de ces modifications tend à augmenter les contraintes musculaires et ligamentaires rachidiennes.

La lombosciatique correspond à une douleur lombaire avec irradiation douloureuse distale dans le membre inférieur de topographie radiculaire L5 ou S1. Cette douleur est liée à la compression des racines du nerf sciatique au niveau de leur émergence du canal rachidien. Dans la majorité des cas, la sciatique de la femme enceinte est consécutive aux modifications de statique et régresse de ce fait, dans les semaines suivant l'accouchement.

Prise en charge et traitement

De manière générale, durant la grossesse, il n'y a pas lieu de demander d'exams d'imagerie durant les 7 premières semaines d'évolution, sauf en cas de réelle nécessité.

Le traitement de la lombalgie ou de la lombosciatique associe le repos, en autorisant les activités compatibles avec la douleur, les antalgiques et les myorelaxants. Le port d'une ceinture de soutien lombaire peut être conseillé à partir du 6^{ème} ou 7^{ème} mois de grossesse.

Le traitement antalgique repose sur le paracétamol à dose efficace de 3 à 4 grammes par jour. En cas de douleurs d'intensité moyenne à sévère, il peut être associé à de la codéine. Si une corticothérapie doit être envisagée, on utilisera la prednisone à la dose de 0,5mg/kg sur une durée courte. Aucun anti-inflammatoire non stéroïdien ne doit être utilisé (Pons et Perrouse-Menthonnex, 2005).

Le traitement myorelaxant peut être associé aux antalgiques, les benzodiazépines sont à privilégier. Le Seresta® (oxazépam) reste la benzodiazépine à utiliser en première intention à raison de 10mg 3 fois par jour, mais le Valium® (diazépam) peut être utilisée en cure courte à raison d'un ou deux comprimés par jour. En cas d'allaitement, privilégier le Seresta® également (CRAT, 2018).

Mesures symptomatiques et hygiéno-diététiques

- se reposer, dormir sur une bonne literie, sur le dos ou sur le côté les jambes pliées,
- apporter de la chaleur aux niveau des muscles pour les décontracter,
- éviter les gestes brusques, les torsions, le port de charges lourdes, les positions statiques prolongées, écartier les jambes lors d'une station debout prolongée
- avoir une activité physique non violente,
- éviter de marcher avec des talons hauts,
- limiter la prise de poids.

Alternatives thérapeutiques

Homéopathie :

Lombalgies : conseiller systématiquement *Ruta graveolens* 9CH : 5 granules matin et soir, y ajouter *Bryonia* 9CH, 5 granules 4 à 5 fois par jour si amélioration au repos ou *Rhus toxicodendron* 9CH 5 granules 4 à 5 fois par jour si amélioration par le mouvement.

+/- *Kalium carbonicum* 5CH en cas d'hyperlordose, de ventre proéminent avec blocage des sacro-iliaques.

Sciatalgies : *Hypericum perforatum* 15CH et *Magnesia phosphorica* 15CH au rythme des douleurs.

Phytothérapie : cassis (*ribes nigrum*) en infusion, 40 grammes pour 1 litre d'eau, 3 à 4 tasses par jour ou en gélules, 2 à 4 gélules par jour.

Orthopédie : le port d'une ceinture de soutien lombaire peut être une alternative, à porter à partir du 6^{ème} mois de grossesse.

Ostéopathie/kinésithérapie : approche posturale en maintenant le dos étiré, bascule du bassin pour réduire la cambrure, exercices d'étirement.

II.4. Troubles veineux

Durant la grossesse, les modifications physiologiques de l'appareil veineux et de son contenu favorisent l'apparition ou l'aggravation d'une maladie veineuse. La pression veineuse au niveau du petit bassin et des membres inférieurs augmente, du fait de la compression de la veine cave inférieure par l'utérus gravide et ce d'autant plus que la grossesse est avancée. De plus, la symptomatologie induite est aggravée par la vasodilatation veineuse liée aux variations de réponse aux substances vasomotrices.

Par ailleurs, les modifications des phénomènes d'hémostase et de fibrinolyse chez la femme enceinte conduisent à un état d'hypercoagulabilité global pouvant favoriser les thromboses veineuses dans ce contexte.

L'insuffisance veineuse

Clinique

L'apparition d'une symptomatologie veineuse (lourdeurs, oedèmes vespéraux, impatiences) et varices aux membres inférieurs est extrêmement courante chez la femme

enceinte. La grossesse est un facteur déclenchant ou aggravant de maladie veineuse, qui est alors favorisée par la station debout, l'hérédité et les grossesses répétées principalement. Les jambes lourdes sont liées à la prise de poids, à l'imprégnation oestroprogestative vasodilatatrice, à l'augmentation de la masse sanguine et à la compression des vaisseaux par l'utérus gravide à l'origine d'une stase veineuse en fin de grossesse. S'y ajoutent l'hérédité, la station debout prolongée la chaleur,...

La survenue des varices est souvent précoce dès le premier trimestre et l'évolution se fait jusqu'au terme de manière progressive ou par poussées. Elles régressent en règle générale après l'accouchement, plus ou moins complètement selon l'état initial du lit vasculaire (Pons et Perrouse-Menthonnex, 2005).

Prise en charge et traitement

L'élément primordial de la prise en charge repose sur une bonne hygiène de vie et sur le port de contention de classe II. Néanmoins, le traitement mécanique n'est pas toujours bien accepté et il peut être nécessaire d'avoir recours aux médicaments veinotoniques.

Durant la grossesse ou l'allaitement, les veinotoniques suivant peuvent être utilisés en raison des études cliniques disponibles, du recul d'utilisation et des données de pharmacocinétique :

- Daflon® (diosmine) : 2 comprimés par jour,
- Bcirkan® (hespéridine) : 2 comprimés par jour,
- Veinamitol® (troxérutine) : 1 sachet par jour,
- Esberiven® (rutoside) : 2 comprimés par jour, (CRAT, 2018).

Des crèmes ou gels ayant un effet veinotonique et frais peuvent être utilisés, en massant depuis la cheville en remontant le long du mollet. Elles contiennent du marronnier d'inde, de la vigne rouge, du menthol...

Mesures symptomatiques et hygiéno-diététiques

- éviter le port de vêtements trop serrés (chaussettes, ceinture ou bas) qui peuvent comprimer la circulation,

- éviter les chaussures à talons trop hauts ou les chaussures trop plates,
- éviter la station debout immobile et prolongée,
- surélever les pieds du lit,
- pratiquer de la marche, de la gymnastique douce, de la natation et du vélo sur terrain plat ce qui favorisent la musculation et la souplesse des membres inférieurs,
- ne pas surchauffer le lieu d'habitation, ne pas s'exposer au soleil ou à la chaleur,
- porter des chaussures larges avec une semelle à voûte interne stimulant le retour veineux,
- porter de la compression médicale, classe II minimum,
- passer un jet d'eau froide sur les jambes, masser avec des gels fraîcheur (Belon et Guerriaud, 2016).

Alternatives thérapeutiques

Homéopathie : 5 granules matin et soir d'*Hamamelis* 5CH (endolorissement des veines aggravé par la chaleur et le toucher, présence de varices, de varicosités, jambes lourdes, oedématisées en fin de journée) ainsi qu'*Arnica montana* 9CH (action vasculoprotectrice) et de *Vipera redi* 5CH (jambes oedématisées et douloureuses, aggravées en position assise)(Collin et Bontemps, 2015).

Phytothérapie :

Marronnier d'Inde (*Aesculus hippocastanum*): 1 gélule matin et soir pendant les repas
 Vigne rouge (*Vitis vinifera*), en décoction, 1 cuillère à soupe pour 1 tasse d'eau 3 à 4 fois par jour entre les repas ou en gélules 1 à 3 fois par jour pendant les repas.

Hamamélis (*Hamamelis virginiana*) en infusion : 2 à 3 grammes de feuilles et écorces séchées dans 150 mL d'eau bouillante pendant 10 à 15 minutes, 2 à 3 fois par jour entre les repas ou en gélules 1 à 3 fois par jour pendant les repas.

Les hémorroïdes

Clinique

Les femmes enceintes ou allaitantes sont sujettes aux crises hémorroïdaires en raison du relâchement du ligament suspenseur des hémorroïdes sous l'effet oestroprogestatif et du

mauvais retour veineux associé à la grossesse. Une constipation et une exonération difficile favorisent ce phénomène.

Les hémorroïdes peuvent entraîner douleur, gêne, pesanteur ano-rectale, suintement sanguinolent, rectorragie de sang rouge d'abondance variable, prurit anal, tuméfaction extériorisée. La maladie hémorroïdaire est également favorisée par les troubles du transit (constipation, diarrhée), la sédentarité, l'obésité, l'hérédité, le diabète, la station assise ou debout prolongée et la consommation d'excitants ou irritants (café, épice...). Elle régresse habituellement dans les 15 jours suivants l'accouchement, mais récidive en général à la grossesse suivante ou en cas de facteur favorisant (Pons et Perrouse-Menthonnex, 2005).

Prise en charge et traitement

Le traitement repose en premier lieu sur des mesures hygiéno-diététiques ainsi que sur un traitement local associé à un traitement par voie générale si besoin.

En local, peuvent être utilisées des spécialités contenant :

- anesthésique local sans corticoïde : Titanoréine[®], Rectoquotane[®],
- anesthésique local avec corticoïde : Ultraproct[®], Cirkan[®], Deliproct[®].

Par voie générale, les AINS sont à proscrire chez la femme enceinte à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse et jusqu'à l'accouchement, les veinotoniques cités pour l'insuffisance veineuse pourront être utilisés dans la maladie hémorroïdaire.

En cas de grossesse, privilégier le paracétamol comme antidouleur associé à un veinotonique. En cas d'allaitement, les AINS peuvent être utilisés en plus des veinotoniques (CRAT, 2018).

Mesures symptomatiques et hygiéno-diététiques

- supprimer les excès alimentaires, les aliments épicés, les boissons alcoolisées, les excitants (café, thé),
- lutter contre la constipation,
- pratiquer une activité physique régulière (marche, natation),

- porter de la compression médicale, classe II
- faire des bains de siège à l'eau tiède 3 à 4 fois par jour pendant 10 à 20 minutes.

Alternatives thérapeutiques

Homéopathie : *Aesculus* 5CH (sensation de plénitude rectale et d'aiguilles dans le rectum, hémorroïdes qui saignent un peu) à raison de 5 granules 3 fois par jour, y associer *Collinsonia canadensis* 5CH (hémorroïdes saillantes et prurigineuses avec sensation d'aiguilles améliorées par la chaleur, tendance aux saignements, constipation avec selles sèches et volumineuses, difficile à expulser) et *Sepia officinalis* 9CH (hémorroïdes prolabées, suintantes avec proctalgie, améliorée par la marche, présence d'une constipation, d'une insuffisance des membres inférieurs associées) matin et soir (Collin et Bontemps, 2015).

Phytothérapie :

Marronnier d'Inde (*Aesculus hippocastanum*): 1 gélule matin et soir pendant les repas
 Vigne rouge (*Vitis vinifera*), en décoction, 1 cuillère à soupe pour 1 tasse d'eau 3 à 4 fois par jour entre les repas ou en gélules 1 à 3 fois par jour pendant les repas.

Hamamélis (*Hamamelis virginiana*) en infusion : 2 à 3 grammes de feuilles et écorces séchées dans 150 mL d'eau bouillante pendant 10 à 15 minutes, 2 à 3 fois par jour entre les repas ou en gélules 1 à 3 fois par jour pendant les repas.

Mélilot (*Melilotus officinalis*) : 1 gélule 3 fois par jour pendant les repas.

Thrombose veineuse et embolie pulmonaire

Clinique

La grossesse favorise la survenue de maladies thromboemboliques veineuses, du fait de l'hypercoagulabilité et de la stase veineuse. L'incidence est estimée entre 0,5 et 3% chez la femme enceinte. L'embolie pulmonaire est la seconde cause de mortalité maternelle.

Les facteurs suivants sont des facteurs de risque de survenue d'une maladie thromboembolique veineuse durant la grossesse : âge > 35 ans, poids > 80kg,

hypertension artérielle, varices, multiparité, allègement prolongé, accouchement par césarienne, antécédent personnel, thrombophilie.

La thrombose veineuse profonde (TVP) est évoquée devant l'apparition d'un œdème unilatéral douloureux et d'une rougeur du mollet ou de la cuisse, souvent associés à une fièvre. Le diagnostic est confirmé par l'écho-Doppler des membres inférieurs, un dosage des D-dimères est sans intérêt durant la grossesse car ils sont systématiquement augmentés.

En cas de suspicion clinique d'embolie pulmonaire (EP), le premier examen à pratiquer est un écho-Doppler des membres inférieurs : sa positivité suffit à affirmer le diagnostic d'EP et doit faire débuter le traitement. Lorsqu'il est négatif, le diagnostic doit être confirmé par un scanner thoracique ou une scintigraphie pulmonaire avec protection fœtale.

Prise en charge et traitement

La prise en charge d'une maladie thromboembolique veineuse profonde durant la grossesse fait appel au spécialiste et associe le repos au lit strict, une contention efficace et un traitement anticoagulant.

L'héparinothérapie non fractionnée est débutée par voie IV, puis relayée par l'héparine calcique ou une héparine de bas poids moléculaire par voie SC. Les antivitamines K sont à proscrire. L'héparinothérapie doit être poursuivie le temps nécessaire (Pons et Perrouse-Menthonnex, 2005).

II.5. Douleurs dentaires

La grossesse est une période à haut risque pour les dents et les gencives. La pathologie gingivale apparaît dès le premier trimestre et s'aggrave dans les deux derniers semestres.

La gingivite

Elle est fréquente au cours de la grossesse, on la nomme gingivite gravidique, elle résulte de l'imprégnation hormonale qui entraîne une augmentation du nombre et de la

perméabilité des capillaires de la gencive. Elle peut être favorisée par une mauvaise hygiène dentaire due à l'intolérance à l'odeur des dentifrices, à des grignotages dans la journée. Elle expose à des douleurs et des saignements de la gencive, ainsi qu'à des petites tuméfactions gingivales qui saignent au moindre contact. Elle entraîne aussi une mauvaise haleine et un mauvais goût dans la bouche.

Chez les femmes ayant une hygiène buccale correcte, cette gingivite est très modérée et régresse après l'accouchement. Dans le cas contraire, en présence de plaque dentaire et de tartre, il y a aggravation des symptômes. La gingivite se transforme alors en maladie parodontale avec résorption de l'os et mobilité des dents, cette maladie continuera d'évoluer après l'accouchement.

Les caries

L'apparition des caries au cours de la grossesse est favorisée de façon indirecte. Les femmes enceintes sont souvent sujettes aux nausées et aux vomissements augmentant ainsi l'acidité buccale pouvant entraîner une déminéralisation de l'émail et favorisant ainsi les caries.

Le changement des habitudes alimentaires entre également en compte, notamment avec les célèbres fringales sucrées des femmes enceintes.

La mauvaise hygiène bucco-dentaire vu précédemment favorise l'accumulation de plaques et par conséquent, les caries. Les gingivites rendent les gencives sensibles et amènent la future maman à diminuer les brossages ce qui favorise une mauvaise hygiène bucco-dentaire.

Soins bucco-dentaires : la période la plus propice aux soins bucco-dentaires se situe entre le 4^{ème} et le 8^{ème} mois de grossesse. Dans le 1^{er} trimestre, et en fin de grossesse, il est préférable de ne pratiquer que les gestes d'urgence. La survenue de caries ou d'une gingivite au cours de la grossesse constitue une urgence, un traitement précoce doit être effectué, quel que soit le terme de la grossesse, pour éviter les complications pouvant aller dans les cas extrêmes jusqu'à un accouchement prématuré ou une septicémie.

Si besoin, les radiographies dentaires sont autorisées au cours de la grossesse, tout comme l'anesthésie locale (sans adrénaline) ou l'anesthésie générale. En cours d'allaitement, les radiographies dentaires, l'anesthésie locale avec ou sans vasoconstricteur peuvent être réalisées (CRAT, 2018).

Prise en charge et traitement

Si les douleurs sont importantes, un traitement antalgique comme le paracétamol peut être mis en place à dose efficace de 3 à 4 grammes par jour. Si l'utilisation d'un antalgique plus fort est nécessaire, on utilisera la codéine. L'aspirine et les AINS sont contre-indiqués au-delà de 24 SA. Ils sont utilisables chez la femme allaitante.

Inciter à l'usage de bain de bouche type Eludril® ou Hextril® (Pons et Perrouse-Menthonnex, 2005).

Mesures symptomatiques et hygiéno-diététiques

- se brosser les dents après chaque repas, collation ou grignotage,
- utiliser une brosse à dent souple, pour dents sensibles,
- utiliser un dentifrice qui n'agresse pas l'émail des dents,
- utiliser du fil dentaire, ainsi que des bains de bouche pour éliminer les bactéries de la cavité buccale,
- consulter le dentiste régulièrement, dans l'idéal, un contrôle dentaire avant la grossesse ainsi qu'au 3^{ème} et 6^{ème} mois de la grossesse,
- éviter de se brosser les dents après les vomissements, préférer un rinçage à l'eau ou au bain de bouche fluoré car l'émail est fragilisé par l'acide gastrique des vomissements.

Alternatives thérapeutiques

Homéopathie : *Capsicum annuum* 7 ou 9CH, 5 granules 3 fois par jour pour les stomatites avec irritation et sensation de brûlure intense, aggravées par le froid.

Mercurius solubilis 7 ou 9CH, pour les gingivites ou stomatites avec hypersalivation, haleine fétide, langue chargée.

II.6. Douleurs mammaires

Tout au long de la grossesse, les seins se transforment et augmentent de volume. Ils deviennent ainsi plus lourds et plus denses. Ces modifications s'accompagnent de démangeaisons, de douleurs, de tensions mammaires ou d'une sensibilité accrue du mamelon.

Prise en charge et traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique. Si la douleur est importante ou gênante, utiliser le paracétamol à dose efficace de 3 à 4 grammes par jour. Les veinotoniques sont utilisables.

Mesures symptomatiques et hygiéno-diététiques

- porter un soutien-gorge d'une taille adaptée, changer et adapter la taille au fur et à mesure de la grossesse et de l'allaitement,
- privilégier le coton,
- porter le soutien-gorge jour et nuit pour maintenir la poitrine,
- s'il y a présence d'écoulements de colostrum, placer une compresse ou un coussin d'allaitement sur la poitrine,

Alternatives thérapeutiques

Homéopathie : 5 granules 4 à 5 fois par jour de *Phytolacca* 5CH si seins lourds et noduleux ou de *Bryonia* 9CH si tension améliorée par le port de soutien-gorge.

II.7. Cas particulier des migraines

La migraine, avec une prévalence de 14% dans la population mondiale est une affection neurologie des plus fréquentes. L'incidence des migraines varie au cours de la grossesse car elles sont influencées par les changements hormonaux.

Dans 80% des cas, la migraine s'améliore ou disparaît au cours de la grossesse mais elle reste inchangée ou s'aggrave dans les 20% restants. Lorsque les migraines s'améliorent, cela se manifeste essentiellement au cours des deux derniers trimestres de la grossesse

et quand elles s'aggravent, cela se manifeste au 1^{er} trimestre de la grossesse. Après l'accouchement, la fréquence des migraines redevient la même qu'avant la conception et ce dès la première semaine post-partum. L'évolution positive des migraines au cours de la grossesse s'observera plus chez les femmes qui ont débuté leur migraine à la puberté et chez celles qui présentent des migraines cataméniales (qui se rapportent aux règles) que chez les autres.

La diminution de la fréquence des crises de migraine au cours de la grossesse résulte d'un mécanisme inconnu mais quelques hypothèses sont soulevées :

- la variation du taux d'oestrogènes est mise en avant, durant la grossesse, le taux est élevé et stable, il pourrait être responsable de l'amélioration de la migraine,
- un autre mécanisme implique la sérotonine, en effet, des niveaux élevés de sérotonine au système nerveux central diminueraient les épisodes de migraines,
- une explication supplémentaire serait l'augmentation des taux d'endorphines plasmatiques au cours de la grossesse.

L'aggravation ou l'apparition d'une migraine au cours de la grossesse reste inexplicée.

Clinique

Les crises de migraines au cours de la grossesse n'ont pas de particularité sémiologique. Elles commencent souvent par une douleur ressentie d'un seul côté de la tête ou localisée près d'un œil. La douleur est souvent perçue comme des pulsations au niveau de la boîte crânienne, et elle peut être associée à d'autres symptômes comme des nausées ou des vomissements. La douleur migraineuse est souvent aggravée par le mouvement, la lumière, les bruits et certaines odeurs.

La crise peut être précédée d'effets visuels de différentes sortes qu'on nomme « aura ». Il s'agit d'éclairs lumineux, de lignes aux couleurs vives ou d'un dédoublement de la vue. Ces symptômes disparaissent habituellement après 15 minutes à 1 heure et sont remplacés par des forts maux de tête. La crise peut durer de 12 à 24 heures et la fréquence des crises est très aléatoire.

Prise en charge et traitement

Traitement de la crise chez la femme enceinte

- antalgique de palier 1 : paracétamol, quel que soit le terme de la grossesse.

L'aspirine peut être utilisée ponctuellement pendant les 5 premiers mois de grossesse.

Au-delà de 24 SA, l'aspirine et les AINS sont formellement contre-indiqués.

- antalgique de palier 2 : codéine

- les triptans : le sumatriptan peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse.

En cas d'inefficacité, le rizatriptan ou le zolmitriptan pourront être utilisés.

Les dérivés de l'ergot de seigle (DHE, dyhydroergotamine) sont à éviter tout au long de la grossesse. Si un traitement des nausées et des vomissements est nécessaire, on préférera la doxylamine ou le métoclopramide.

Traitement de la crise chez la femme allaitante,

- antalgique de palier 1 : paracétamol, aspirine en prise unique, ibuprofène, kétoprofène ou diclofénac,

- antalgique de palier 2 : codéine,

- triptans : Imigrane® (sumatriptan) ou Relpax® (élétriptan),

Si un traitement des nausées et des vomissements est nécessaire : on peut utiliser la dompéridone ou le métoclopramide.

Traitement de fond chez la femme enceinte

Le Laroxyl® (amitriptyline), l'Avlocardyl® (propranolol) ou encore le Seloken® (métoprolol) peuvent être utilisés en traitement de fond.

En cas d'inefficacité ou d'intolérance, on pourra utiliser le Sanmigran® (pizotifène) ou le Nocertone® (oxétorone).

Traitement de fond chez la femme allaitante

Le Laroxyl® (amitriptyline) ou l'Avlocardyl® (propranolol) peuvent être utilisés en traitement de fond de la migraine chez la femme qui allaite.

Mesures symptomatiques et hygiéno-diététiques

- supprimer le facteur déclenchant de la migraine,
- boire suffisamment,
- lutter contre le stress et l'anxiété,
- éviter le chocolat, le fromage, les repas trop sucrés et trop gras,
- lutter contre la fatigue,
- éviter l'exposition à la lumière vive, à un bruit fort,
- limiter les odeurs fortes comme le parfum,
- s'allonger au calme, dans le noir, passer sur la nuque un gant de toilette mouillé d'eau fraîche ou d'eau chaude et le déposer sur les yeux,
- porter des verres teintés,
- presser la tempe du côté douloureux, utiliser un macaron fraîcheur mentholé (Pons et Perrouse-Menthonnex, 2005).

Alternatives thérapeutiques

Homéopathie :

Nux vomica 9CH : 5 granules 2 à 3 fois par jour,

Ipeca 9CH : 5 granules 2 à 3 fois par jour,

Iris versicolor 9CH : 5 granules 2 à 3 fois en cas de céphalées avec nausées ou vomissements (Collin et Bontemps, 2015).

Phytothérapie : Camomille (*Chamaemelum nobile*), 1 gélule matin et soir en prévention.

Aromathérapie : 1 goutte d'huile essentielle de Menthe poivrée et 1 goutte d'huile essentielle de grande camomille en application sur les tempes.

III. Douleurs générées par l'allaitement et leurs traitements

III.1. Engorgement mammaire

Clinique

L'engorgement mammaire se caractérise par une accumulation de liquides dans la glande mammaire avec difficultés importantes d'évacuation. L'engorgement se manifeste par un

sein gonflé, dur et douloureux. De nombreux liquides peuvent être impliqués tels que le lait, la lymphe, le sang et les exsudats (oedèmes). Le mamelon, aplati, rend alors la prise du sein plus difficile pour l'enfant, favorisant la survenue de crevasse. Ce phénomène peut se produire lors de la montée de lait puis, parfois le matin, après une nuit sans tétée.

Prise en charge et traitement

Il faut conseiller d'augmenter la fréquence et l'efficacité des tétées pour éviter l'évolution vers une mastite. Si besoin, utiliser un tire-lait en plus des tétées. Si le bébé a des difficultés à téter, masser le sein ou le vider partiellement pour l'assouplir. Entre les tétées, vider si besoin le sein (massage doux sous la douche) et éviter les soutiens-gorge trop serrés. Consulter s'il n'y a pas d'amélioration dans les 48 heures (Geiler et Fouassier, 2013).

D'une manière générale, les engorgements peuvent avoir deux prédominances différentes :

- une prédominance « stase lactée » : cela correspond à une stase de lait dans le tissu glandulaire, elle peut se manifester dans les engorgements tardifs, les canaux lactifères et les mastites inflammatoires,
- une prédominance « stase vasculaire » : l'origine est le tissu vasculaire, cela correspond à une stase de sang veineux et de lymphe, cette stase est causée par un débit artériel massif et une circulation de retour saturée.

Ces problèmes peuvent être à différents degrés accompagnés d'oedèmes et de phénomènes inflammatoires touchant le tissu conjonctivo-graisseux. Il arrive qu'une infection s'ajoute à ces soucis, dans ce cas on observe des mastites et des abcès du sein.

Les trois types d'engorgement par ordre croissant de gravité sont les suivants :

- engorgements aréolaires ou « montée de lait »,
- engorgements du post-partum précoce,
- engorgements tardifs.

La montée de lait

Lors de la montée de lait, la production lactée augmente soudainement pour s'adapter aux besoins de l'enfant. A ce phénomène, vient s'ajouter une importante augmentation du débit sanguin. La distension alvéolaire engendre une réaction inflammatoire dont l'intensité est très variable. Les ressentis des patientes sont très variables et subjectifs, on différencie 5 degrés :

- 1. Aucun changement,
- 2. Légère augmentation de volume des seins,
- 3. Augmentation notable du volume des seins,
- 4. Inconfort important,
- 5. Inconfort significatif + fièvre + douleur + gêne à l'écoulement.

Le degré 3 est physiologique.

Les engorgements du post-partum précoces

Les degrés 4 et 5 sont révélateurs d'un engorgement du post-partum précoce. Les douleurs sont importantes, le volume des seins est très augmenté et accompagné de tensions et de rougeurs. Il arrive que l'engorgement précoce soit associé à un engorgement aréolaire.

Certaines femmes font des engorgements à répétition et souffrent de ce problème lors de chaque début d'allaitement. Pour d'autres, l'engorgement sera dû à une montée de lait mal gérée ou à un allaitement à heures fixes. L'écoulement du lait est retardé par l'engorgement car les canaux lactifères sont comprimés. La tension importante dans les seins rend les mises au sein très difficiles car l'aréole n'est pas assez souple. Ces engorgements sont à prédominance vasculaire car ils sont liés à une stase veineuse et lymphatique engendrant un œdème interstitiel. Lorsqu'une stase lactée s'ajoute à ce problème, l'engorgement peut prendre des proportions très importantes.

Attention, ici l'usage d'un tire-lait est contre-indiqué car il pourra aggraver l'œdème interstitiel.

Prise en charge et traitement

Améliorer la circulation sanguine de retour en appliquant du froid pendant 10 minutes entre les tétées, en massant le dos, en pratiquant des mouvements réguliers des épaules au repos, allongé dans un lit. Eviter les bains chauds. Favoriser l'écoulement du lait par des tétées efficaces et à l'éveil, vérifier avec la mère la pratique de l'allaitement et de la reconnaissance des signes de tétées efficace. Recours à un tire-lait en plus des tétées afin d'assouplir le sein.

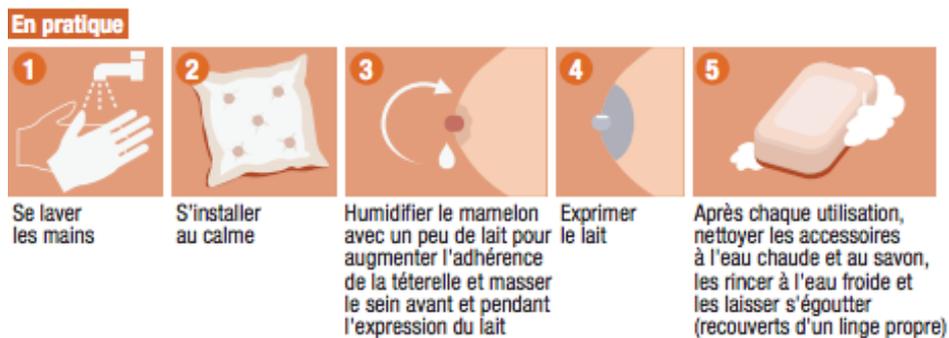


Figure n° 9

Rappels des bonnes règles d'utilisation d'un tire-lait d'après (Amouroux et al., 2016)

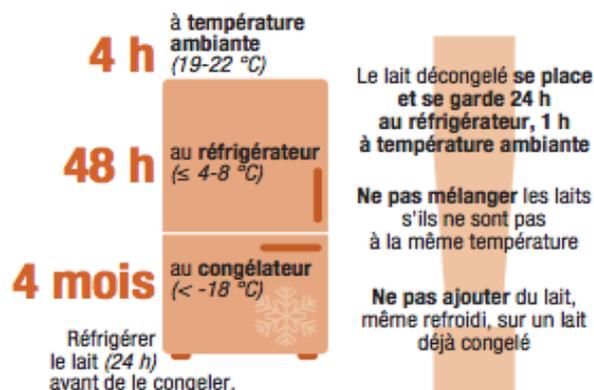


Figure n°10

Rappels sur la conservation du lait d'après (Amouroux Françoise et al. 2016)

L'utilisation d'AINS pour diminuer l'inflammation et traiter les douleurs est possible. Prévenir le risque de surinfection en surveillant les mamelons afin d'éviter qu'une crevasse ne devienne une voie d'entrée microbienne. Pratiquer une contre-pression aréolaire qui assouplit l'aréole lorsque l'enfant n'arrive pas à prendre le sein.

Engorgement aréolaire

Cet engorgement est très précoce, il se produit dans les 18 à 96 heures qui suivent l'accouchement et apparaît dans un contexte de surperfusion ou de surhydratation, parfois encore présent lors de la montée de lait. L'aréole est gonflée et ressemble à un téton sur le sein, qui est encore plus ou moins souple. Les sensations varient de l'inconfort à des douleurs lors des tétées ce qui les rend difficiles et peu efficaces.

Prise en charge et traitement

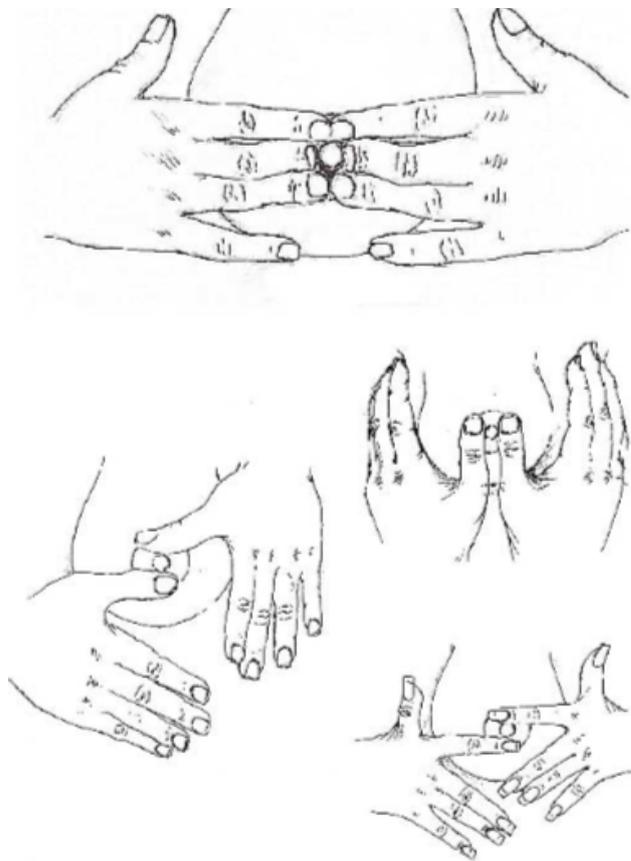


Figure n° 11
Représentation des gestes à adopter pour
l'assouplissement par contre pression

L'assouplissement par contre pression sera exercé avec les deux mains, soit avec 3 ou 4 doigts de chaque main, soit avec un doigt de chaque main (pouce ou index).

Appuyez doucement vers la poitrine pendant 60 secondes, en alternant les quadrants, lorsque la pression est exercée avec un seul doigt de chaque main.

Répéter si nécessaire pendant 10 à 15 minutes (Cotterman et Hum, 2004).

Grace à la contre-pression aréolaire, l'œdème est temporairement refoulé, ce qui rend la tétée possible et l'apparition d'un réflexe d'éjection est facilitée. La même pratique doit être utilisée avant l'usage d'un tire-lait.

Conseils à donner

Le traitement des engorgements précoces est réalisé à la maternité. Les conseils de l'équipe officinale portent donc uniquement sur l'hygiène de vie.

Conseiller à la maman de continuer l'allaitement, d'augmenter le nombre de tétées, d'améliorer sa santé générale par une alimentation équilibrée et des apports de vitamines.

Penser à lui faire vérifier l'absence d'infections corporelles limitant ainsi le risque de surinfection et s'informer de l'état de santé de la famille pour limiter le risque de surinfection, repos dans la mesure du possible.

Adaptation du rythme de la mère à celui du nouveau-né afin de dormir en même temps que lui, lui conseiller de dormir juste après une tétée durant 20 minutes.

Engorgement tardif

Il apparaît à distance de la montée de lait et se traduit par des tensions mammaires très importantes, la peau des seins est brillante et plus ou moins inflammatoire. La symptomatologie peut être uni ou bilatérale, avec de la fièvre, des frissons et une gêne à l'écoulement du lait.

Dans ce cas, la stase lactée est très importante, elle est associée à une stase vasculaire, une inflammation et des oedèmes d'intensité variable. La tension mammaire est telle que l'aréole est difficile à prendre par le nourrisson lors des tétées. L'écoulement du lait est retardé et une fièvre peut être associée à ces symptômes. L'engorgement tardif peut être dû à des erreurs de pratique : tétées à heures fixes, mauvais transfert de lait, biberons de compléments...

Les risques sont l'évolution vers une mastite, la destruction des cellules sécrétrices de lait et une importante baisse de la synthèse lactée, parfois irréversible.

Conseils à donner

En premier lieu, continuer l'allaitement et rechercher les facteurs favorisant l'engorgement.

Les 5 règles de base pour traiter l'engorgement sont :

- aider le lait à s'écouler : tétées à l'éveil et efficaces, changements de position lors de chaque tétée, application de chaleur avant les tétées, utilisation possible d'un tire-lait, vérifier qu'il n'y a pas d'obstacle à l'écoulement du lait (soutien-gorge inadapté, mauvaise présentation du sein lors des tétées)
- favoriser la circulation sanguine de retour : massages du dos ainsi que le repos couché à plat, mouvements d'épaules et application de froid après les tétées pendant au moins 10 minutes,
- diminuer l'inflammation et aider l'œdème à se résorber, des AINS tels que l'ibuprofène ou le kétoprofène peuvent être conseillés,
- prévenir ou lutter contre l'infection en contrôlant quotidiennement l'état des mamelons,
- consulter un médecin s'il n'y a pas d'amélioration rapide ou en cas d'aggravation ou d'apparition de fièvre.

Proscrire la restriction hydrique, le bandage des seins ou encore l'application de chaleur systématique, provoquant ainsi une vasodilatation, plutôt contre productif dans un engorgement (Geiler et Fouassier, 2013).

Alternatives thérapeutiques

Homéopathie : conseiller 5 granules toutes les 30 minutes à espacer selon amélioration d'*Apis mellifica* 5CH et de *Bryonia* 9CH si le sein est oedématié, tendu et douloureux et de *Phytolacca decandra* 9CH quand l'engorgement s'accompagne d'une induration locale (Roux, 2001).

Phytothérapie : l'application de feuille de chou est parfois utilisée, son efficacité n'est pas scientifiquement démontrée.

III.2. Crevasse

Il s'agit d'une lésion traumatique pouvant évoluer d'un stade I (peau normale avec irritation) à un stade III (saignement) en fonction de sa gravité et de sa profondeur. Ces lésions génèrent de vives douleurs notamment en début de tétée, la douleur disparaît souvent lorsque le lait jaillit suite au réflexe d'éjection.

Clinique

Crevasse(s) présente(s) sur l'extrémité ou sur le côté du mamelon, douleurs intenses en début de tétée, avec plus ou moins un écoulement de sang ou un écoulement purulent.

Les causes peuvent être :

- une friction anormale entre le mamelon et une partie de la bouche du nourrisson, cette friction peut être due à une mauvaise prise du sein par l'enfant (erreur de position, mamelon plat, engorgement...), celle ci est responsable de 95% des crevasses ou bien à une anomalie physique chez l'enfant (frein de langue court, trouble de succion, torticolis...),
- une dépression intrabuccale trop élevée : l'excès de dépression intrabuccale se surajoute parfois à une friction anormale du mamelon.

Prise en charge et traitement

Chez la mère, revoir la conduite pratique de l'allaitement, lui demander de décrire précisément ses douleurs et lui demander de décrire ses lésions.

Chez l'enfant, faire vérifier l'absence d'un frein de langue court ou d'un palais ogival, faire vérifier l'absence d'une pathologie telle qu'un muguet buccal ou un herpès.

Chez le couple mère-enfant, revoir le déroulement des tétées, prise du sein, position de la mère et de l'enfant en rappelant que la prise du sein optimale se fait, tête inclinée vers l'arrière, bouche grande ouverte, lèvres inférieures retroussées, menton contre le sein et nez de l'enfant dégagé.

BIEN POSITIONNER L'ENFANT PENDANT LA TÉTÉE

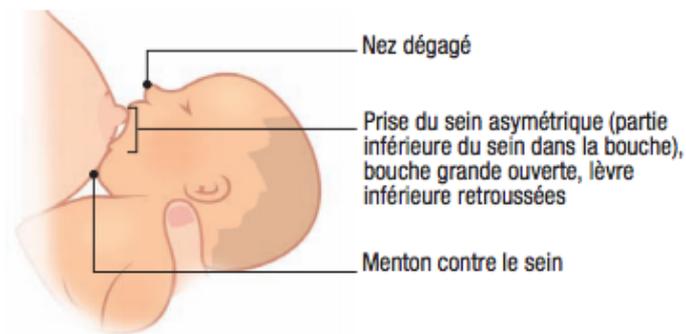


Figure n° 12

Bon positionnement de l'enfant pendant la tétée

Le guide de l'allaitement de l'INPES est un outil très utile pour cela, il permet d'avoir des repères visuels. Il est accessible gratuitement sur le site international de l'INPES : http://inpes.santepubliquefrance.fr/30000/pdf/0910_allaitement/Guide_allaitement_web.pdf

Il faut soulager la douleur car 40% des arrêts précoces de l'allaitement sont dus à la douleur. Calmer la douleur est indispensable car une femme qui a mal aura naturellement une appréhension lors des mises au seins, alterner paracétamol et ibuprofène toutes les 3 heures.

Conseiller de commencer la tétée par le sein le moins atteint et de varier les positions afin de trouver celle qui lui semble la moins douloureuse et de déclencher manuellement le réflexe d'éjection avant les tétées.

Appliquer des compresses imbibées de lait maternel ou de la lanoline purifiée en prévention. Les bouts de seins sont aussi une solution (Geiler et Fouassier, 2013).

Alternatives thérapeutiques

Homéopathie : après correction des causes des crevasses, conseiller :

- *Nitricum acidum* 5CH : 5 granules avant chaque tétée si la crevasse est nette, à fond rouge avec sensation de coup de canif,

- Si le fond de la crevasse est évasé avec un aspect jaunâtre, conseiller *Graphites 15CH* : 5 granules 3 fois par jour.

Ecouter la maman, faire preuve d'empathie et la rassurer en reconnaissant que c'est difficile car les crevasses sont très douloureuses.

Traiter localement les lésions, les mots d'ordres sont propreté et humidité.

A éviter :

- les savons antibactériens,
- les compresses d'hydrogel en cas de candidose mammaires, crevasse infectée ou vasospasme mamelonnaire,
- l'application de crèmes à base de vaseline car elles doivent être rincées avant les tétées ce qui gêne à la cicatrisation,
- l'hygiène excessive (plus d'une fois par jour)
- et l'usage de sérum physiologique (sodium).

Conseils à donner :

Maintenir une hydratation optimale, en utilisant de la lanoline purifiée (en curatif) préalablement chauffée, ou des compresses imbibées de lait maternel (en préventif) disposées sur le mamelon entre les tétées. En l'absence de contre-indication, des compresses d'hydrogel peuvent être utilisées.

Appliquer une goutte de lait sur les seins après chaque tétée.

Une hygiène quotidienne à l'eau et au savon est recommandée ainsi que l'usage de coquilles protège-mamelons à ouvertures larges pour limiter les frottements.

L'utilisation de bouts de seins en silicone de tailles adaptées peut être proposée.

Arrêt temporaire des tétées au cas par cas et l'usage d'un tire-lait peut être conseillé pendant quelques jours si les douleurs sont insupportables.

Tableau n° 10 :
Matériels disponibles à l'officine pour lutter contre les crevasses

Accessoires	Indications en rapport avec les crevasses	Contre-indications	Remarques
Bouts de seins en silicone	Excès de dépression intrabuccale, difficultés de prise de seins (mamelons plats, hypotonie du nourrisson) Difficulté de succion		Qualité variable, choisir des modèles en silicone ultrafin, échancrés et de taille adaptable à la morphologie de la mère.
Compresse d'hydrogels	Crevasses et douleurs du mamelon	Crevasse surinfectée Vasospasme mamelonnaire Candidose mammaire	Conservation au réfrigérateur pendant les tétées pour augmenter l'effet antalgique lors de l'application
Coquilles d'allaitement	Crevasses du mamelon	Antécédent de stase lactée (engorgement, canal lactifère, obstrué...)	Choisir un modèle avec une large ouverture, surveillance régulière des seins)
Coquillage d'allaitement	Crevasses du mamelon		De par leur forme évasée, ils n'appuient pas sur les glandes mammaires et n'induisent pas de surproduction de lait en dehors des montées de lait normales, contrairement aux coquilles d'allaitement classiques.
Crème à la lanoline	Crevasses du mamelon	Allergie à la lanoline	Chauffer la lanoline avant l'application entre les doigts
Crème au miel	Crevasses du mamelon	Intolérance au miel	Barrière protectrice évitant la colonisation bactérienne et favorisant un environnement humide propice à la cicatrisation.

III.3. Mastite

La mastite est également connue sous le nom de lymphangite ou de galactophorite.

Clinique

Elle est l'évolution d'un engorgement mal soigné, le sein est très tendu, douloureux, une zone rouge et chaude est présente type « coup de soleil » souvent associé à un état de fatigue, des frissons et de la fièvre.

Les mastites sont des affections fréquentes, elles touchent 10 à 20% des femmes qui allaitent. Il s'agit de réponses inflammatoires secondaires au mauvais drainage d'une zone de sein. Elles apparaissent souvent durant les 6 premières semaines de l'allaitement. Il existe des mastites inflammatoires et des mastites infectieuses. Les symptômes peuvent être locaux ou généraux

Tableau n° 11
Signes locaux et généraux d'une mastite

Signes locaux	Signes généraux
Souvent unilatéraux	Etat grippal
Réaction inflammatoire localisée sur un segment : rougeur + chaleur	± douleurs musculaires et articulaires ± abattement
Tension mammaire importante	Frissons
Ecoulement de lait retardé voire impossible	Fièvre (parfois très élevée > 40°C)
Douleurs	Elimination urinaire de lactose
Aspect de peau d'orange (gravité +++)	

La stase lactée engendre une augmentation de la perméabilité alvéolaire capillaire avec une réouverture des jonctions serrées. Cette réouverture permet à des substances plasmatiques de passer dans le lait, notamment des immunoprotéines et du sodium.

A l'inverse, certains composants du lait passent dans le plasma, comme le lactose qui sera éliminé dans les urines de la mère. La composition du lait change en cas de mastite, plus

de sodium et de chlore mais moins de lactose, ce qui modifie le goût du lait pendant environ une semaine. Un syndrome grippal apparaît dû au passage de cytokines pro-inflammatoires.

Des facteurs peuvent favoriser l'apparition de mastites comme une conduite inappropriée de l'allaitement favorisant la stase lactée, une hyperlactation, un traumatisme du sein, des antécédents de mastite, un déficit en IgA, un déséquilibre de la flore lactée (Geiler et Fouassier, 2013).

Prise en charge et traitement

Continuer l'allaitement, consulter un médecin très rapidement.

Traiter la stase lactée en revoyant la pratique de l'allaitement, augmenter la fréquence des tétées, améliorer la circulation sanguine avec des massages du dos et un repos couché au lit, diminuer l'inflammation par les AINS et l'application de froid entre les tétées.

Prévenir l'infection : conseiller à la mère de surveiller l'état de ses mamelons,
+ Antibiothérapie si mastite infectieuse (mastite inflammatoire surinfectée).

Nécessaire si la lésion au niveau du mamelon est devenue une porte d'entrée pour les bactéries, si présence d'un foyer infectieux chez la mère (furoncle, cystite, problème dentaire, panaris...) ou un épisode infectieux chez un membre de la famille (rhinite chez les enfants..). Il s'agit en général du *Staphylocoques aureus*, du *staphylocoque epidermidis*, du *streptocoque* ou de *l'Escherichia coli*.

Le traitement sera le même que pour une mastite inflammatoire avec une antibiothérapie compatible avec l'allaitement. L'antibiothérapie est nécessaire lorsqu'il n'y a pas d'amélioration et au-delà de 24 heures, si les symptômes sont brutaux et immédiatement très graves, si des lésions sont visibles sur le mamelon, si la mastite est bilatérale et si les résultats des examens montrent la présence d'une infection bactérienne. Un suivi est nécessaire 48 heures plus tard (Geiler et Fouassier, 2013).

Selon le CRAT, l'antibiotique de référence est la Pyostacine® (pristinamycine) pendant 10 à 14 jours.

Conseils préventifs à donner

- aider les femmes à optimiser la conduite de leur allaitement,
- repérer les cas d'hyperlactation et donner des conseils adaptés à cette situation,
- inciter les mères à traiter efficacement une stase lactée dès les premiers symptômes,
- rassurer, le lait n'est pas toxique pendant cette situation,
- insister sur l'importance du repos,
- faire sortir le lait en augmentant la fréquence des tétées,
- traiter la douleur et améliorer la circulation sanguine avec 10 à 12 tétées par 24h.

Alternatives thérapeutiques

Homéopathie : conseiller 5 granules 3 fois par jour de *Belladonna* 5CH (rougeur, chaleur et douleur), de *Lachesis mutus* 5CH (tendance à la suppuration, sensation d'être serré avec sensibilité au toucher) et d'*Hepar sulfur* 15CH (si suppuration avec douleurs en écharde).

Une étude publiée en 2000 a pour la première fois suggérée que le LBE « Laser Basse Energie » pourrait être utilisé chez les mères allaitantes, et deux études publiées en 2007 et 2012 ont constaté qu'il était efficace pour traiter les lésions sur les mamelons. La lumière du LBE favorisait la synthèse de collagène, augmenterait ainsi la motilité cellulaire et stimulerait la sécrétion de facteurs de croissance (Buck, 2017).

III.4. Abscesses

Clinique

Un abcès est une masse circonscrite, inflammatoire et parfois très douloureuse, chaud (avec signe d'inflammation) ou froid (plus rare, sans signe d'inflammation). Dans la situation précise qui nous intéresse, l'abcès est une complication de la mastite et touche à peu près 1% des femmes allaitantes. A ce stade, la coque inflammatoire qui entoure la collection de pus empêche la pénétration des antibiotiques ce qui les rend totalement inefficaces. Un drainage chirurgical est indispensable.

Contrairement à une idée reçue, le pus ne sort pas des canaux lactifères, la poursuite de l'allaitement est possible, y compris sur le sein atteint. La plupart des professionnels de santé font sevrer rapidement ou font tirer et jeter le lait et prescrivent une antibiothérapie pas toujours nécessaire, voire inefficace, car non ciblée sur le *Staphylococcus doré*, principal germe en cause (Colson et Hale, 2005).

Les étiologies peuvent être diverses comme un engorgement post-partum qui favorise la stase lactée, l'allaitement de jumeaux, un travail à temps plein, du don de compléments, le stress, la fatigue, un traumatisme du sein lactant (compression coup...).

L'abcès est souvent le résultat d'une mastite mal soignée ou soignée tardivement. Le tableau clinique est sévère, avec rougeur, douleur, chaleur et œdème. Ce qui le différencie de la mastite est la perception d'une masse fluctuante avec changement de coloration de la peau qui est d'un rouge violacé. Il peut y avoir une nécrose cutanée. La fièvre est plutôt plus modérée que dans la mastite voire absente. Le début est souvent insidieux avec douleurs chroniques et tableau évoluant à bas bruit. La prévention consiste à éviter toutes les situations favorisant la stase de lait et agir vite dès que l'on a un engorgement, un canal bouché ou des mamelons douloureux (Geiler et Fouassier, 2013).

Prise en charge et traitement

A un stade tardif, l'antibiothérapie per os seule ne peut plus être efficace à cause de la coque inflammatoire qui cerne la collection purulente.

Si l'abcès mesure moins de 3 centimètres, le traitement reposera sur une incision avec ponction et lavage.

En revanche, si l'abcès est bien encapsulé et mesure plus de 3 centimètres, le traitement reposera sur la pose d'un drain puis en dernier recours, la chirurgie. Ce traitement n'est pas sans inconvénient pour la mère et l'enfant : il exige une séparation de la mère et son enfant avec hospitalisation, risque opératoire et résultat esthétique pas toujours satisfaisant.

L'allaitement est d'ailleurs le plus souvent arrêté dans ces situations cliniques. Devant ce constat, depuis une dizaine d'années, certaines équipes ont essayé de trouver une solution plus légère avec ponction/lavage sous échographie. Cette solution présente de nombreux avantages : traitement ambulatoire possible, anesthésie locale uniquement, et meilleur résultat esthétique. De plus, la mère et l'enfant ne sont pas séparés et il est plus facile de maintenir l'allaitement.

L'analyse bactériologique du produit de ponction permettra de pratiquer un antibiogramme afin de prescrire une antibiothérapie adaptée au germe retrouvé. Le choix se portera sur un antibiotique compatible avec l'allaitement, ayant une bonne diffusion dans l'abcès et à visée anti staphylococcique, puisque ce germe est le plus souvent retrouvé. Plusieurs classes d'antibiotiques sont possibles : la Pyostacine® (pristinamycine) sera le premier choix. La durée du traitement n'est pas bien établie mais il semble qu'un traitement de 10 à 15 jours soit nécessaire.

La plupart des professionnels de santé pensent qu'il existe un risque de contamination de l'enfant par le lait maternel et recommandent l'expression du lait, voire le sevrage. Or de nombreuses études ont montré que l'on pouvait continuer l'allaitement sans mettre l'enfant en danger en cas d'infection par staphylocoque doré (OMS, 2000). Il semble donc qu'il y a plus de désavantages à arrêter l'allaitement dans ces cas. Par contre, en cas d'infection par streptocoque B, la contamination de l'enfant est possible. Si l'enfant présente des signes d'infection, il faudra le traiter ainsi que la mère. A long terme, si le traitement a été bien conduit, l'allaitement pourra être poursuivi de façon correcte. En cas de lésions importantes entraînant une destruction étendue de la glande mammaire, la lactation future pourra être compromise (Schelstraete, 2005).

III.5. Mycose

Clinique

La candidose mammaire se manifeste par une douleur de type « brûlure » parfois associée à des démangeaisons. Le mamelon peut être rouge et recouvert de dépôts blancs, lisses ou luisants avec des crevasses (Amouroux et al., 2016).

La mycose du sein est une affection fréquente qui atteint les seins de la mère et la bouche (quelquefois tout le tube digestif) du nourrisson. Elle est due en général au *Candida albicans* qui est présent naturellement sur la peau, les muqueuses et le tube digestif. Il ne devient pathogène que lors d'une baisse d'immunité, d'une rupture de l'intégrité de la peau ou des muqueuses et lors d'un déséquilibre de la flore habituelle. La transmission se fait par contact direct à partir des sécrétions orales ou vaginales. Ainsi un muguet chez le nourrisson peut contaminer les seins de la mère provoquant une candidose des mamelons et plus rarement des canaux lactifères.

Mycose superficielle cutanée

Lésion sur le mamelon, l'aréole et/ou le sein avec aspect de placards érythémateux présentant une desquamation sur les bords, une peau enflammée parfois décolorée, un aspect luisant, des douleurs du mamelon type brûlures et des démangeaisons fréquentes.

Prise en charge et traitement

- solution aqueuse de violet de gentiane à 0,5% à 1% en préparation magistrale : après un test, si le produit est bien toléré, une application par jour pendant 3 à 4 jours. Le traitement ne doit pas durer plus de 7 jours, application à l'aide d'un coton tige pour badigeonner à l'intérieur de la bouche du nourrisson et le sein.
- crème antifongique : à base de kétoconazole, de miconazole ou d'itraconazole
- Mupiderm® (mupirocine) est un antibactérien également actif sur le *C. Albicans*
- préparation magistrale de type Mycolog® (antibactérien et corticoïde), mais attention aux corticoïdes qui ne doivent pas être utilisés en cas de lésion ulcéreuse et d'infection bactérienne, parasitaire, virale ou fongique.

La mère et le nourrisson devront être traités simultanément et pendant la même période pour éviter une réinfection de la mère. La solution la plus simple est l'utilisation de Fungizone® ou Mycostatine® sur les seins de la mère et dans la bouche du nourrisson (avec les doigts ou un coton tige) après chaque tétée (toutes les 3 heures environ).

Conseils à donner

- lutter contre la fatigue, les excès alimentaires ou une carence nutritionnelle altérant la flore digestive normale,
- éviter de porter des vêtements trop serrés favorisant la macération,
- lutter contre toute autre infection chez la mère ou le nourrisson (muguet ou érythème fessier)
- lutter contre les crevasses résistantes qui peuvent être source de mycoses.
- ne pas appliquer de lait maternel sur les mamelons surinfectés, cela ne fait qu'empirer les choses
- se laver soigneusement les mains avant et après chaque tétée,
- changer souvent les coussinets d'allaitement jetables, s'ils sont lavables, les changer régulièrement et les désinfecter à l'eau de javel,
- manger des aliments fermentés comme de la choucroute, des fromages à pâte très cuite, du kéfir et des conserves au vinaigre (cornichons, etc...) qui aident à rétablir une flore vaginale adéquate.

Parallèlement au traitement par fluconazole, une modification du terrain général maman-bébé contribuerait à éviter la chronicité de cette mycose mammaire :

- élimination totale du sucre raffiné, céréales soufflées, gâteaux, pain blanc, riz blanc, friandises, pâtes à la farine blanche produits laitiers (riches en lactose) et temporairement des autres sucres (fruits, miel, jus de fruits, compotes, fruits secs),
- privilégier les céréales complètes, les légumes variés et les légumineuses,
- compléter par des complexes vitaminiques et riches en oligo-éléments (vitamines A, C, B6, zinc, magnésium, acide folique, fer, silice), de plantes (échinacée) et corriger la flore intestinale de la maman par l'administration de probiotiques (Lactibiane Pileje® 5g par jour pendant 15 jours, puis 2,5 g/j, ou Ergyphilus Nutergia® 2 gélules matin et soir pendant 15 jours, puis 2 gélules par jour) et au bébé : Lactibiane® 1 g, 1/2 sachet par jour,
- limiter l'acidose en supprimant les protéines animales au repas du soir et privilégiant légumes variés et fruits pochés (Breux-Delahaye, 2004).

Candidose mammaire invasive

Il s'agit d'une candidose qui touche l'intérieur du sein profondément et les canaux lactifères. Parfois, aucun signe cutané, parfois une atteinte superficielle est associée. La douleur est intense pendant et après la tétée, de type brûlure, en coup de poignard, verre pilé dans le sein. La douleur peut irradier dans le dos et les épaules, atteinte uni ou bilatérale.

Prise en charge et traitement

En cas d'échecs du traitement local, une recherche de *Candidas* dans un prélèvement de lait est souhaitable. Si les arguments sont en faveur d'une candidose mammaire invasive, le médecin pourra prescrire :

- Triflucan® (fluconazole) à raison de 200 à 400mg en une prise puis de 100mg 2 fois par jour. Le traitement dure au minimum 15 jours et, si possible, devra être poursuivi jusqu'à 14 jours après la disparition des symptômes (Geiler et Fouassier, 2013).

Conseils à donner

Pour éviter tout risque de récurrence et de recontamination interfamiliale, des mesures d'hygiène sont indispensables :

- se laver les mains après avoir touché la zone infectée et après avoir changé le nourrisson,
- se couper les ongles courts,
- laver les mains du nourrisson régulièrement surtout s'il les met à la bouche,
- jeter les coussinets d'allaitement après chaque tétée,
- stériliser quotidiennement tout matériel en contact direct avec le sein (tire-lait) ou la bouche de l'enfant (sucette),
- changer de soutien-gorge quotidiennement et laver le linge en contact à haute température,
- la congélation ne tue pas le *Candida*, si la mère tire son lait, il devra être donné pendant le traitement,
- laisser sécher ses seins à l'air.

III.6. Canal lactifère obturé

Clinique

L'obstruction du canal lactifère est due à un obstacle qui empêche l'écoulement du lait. Il y a une stase lactée en amont de cet obstacle dans un lobule ou dans un lobe. Une réaction inflammatoire apparaît.

La palpation permet de sentir une masse douloureuse, gonflée et ferme, souvent de la forme d'une poire, qui par la suite pourra être observée avec parfois une rougeur cutanée localisée. Lorsqu'elle siège à l'extrémité du mamelon, on peut observer un pore avec un bouchon qui a l'aspect d'une vésicule sur le mamelon qui correspond au pore obstrué.

Quand l'obstruction est ancienne, une sensation de cailloux dans le sein peut être décrite par la mère. Il peut s'agir d'un épisode unique ou au contraire d'un phénomène qui se répète.

Les causes peuvent être :

- externes : une compression du sein (ceinture de sécurité, choc sur le sein, soutien-gorge mal ajusté, bretelle du porte-bébé, sac, pression d'un doigt de la mère pendant la tétée...)
- internes : une stase lactée produit un épaissement du lait résiduel qui peut obstruer un ou plusieurs canaux en formant un filament épais.

Les facteurs favorisants : consommation excessive de graisses saturées qui engendre une floculation des graisses du lait et une obstruction des canaux, la présence de tissus cicatriciels suite à un traumatisme du sein (abcès, coup...), présence de canaux coudés (particularités anatomiques) ou déficit maternel en IgA.

Prise en charge et traitement

Conseiller de l'ibuprofène pour calmer la douleur et l'inflammation ainsi que des antibiotiques si les canaux sont obstrués par des biofilms de bactéries créant des filaments de lait.

Drainer le sein pour essayer d'enlever l'obstacle, augmenter la fréquence des tétées efficaces et vérifier la bonne prise du sein par le nourrisson.

Porter des vêtements amples, appliquer de la chaleur sur le sein, elle dilatera les pores du mamelon et faire des massages doux vers le mamelon.

Varié souvent en position d'allaitement pour mieux drainer chaque partie du sein.

Vérifier que l'enfant désobstrue effectivement le canal lors de la tétée, si ce n'est pas le cas, conseiller à la maman de faire une compression mammaire pendant la tétée ou de compléter l'extraction par une expression manuelle ou par l'utilisation d'un tire-lait.

Si l'ampoule au niveau du pore ne s'évacue pas spontanément, un médecin pourra l'enlever en l'aspirant avec une aiguille stérile, lors de la désobstruction du canal, on observe une concrétion de lait sous la forme d'un long vermicelle.

Alternatives thérapeutiques

- Utilisation d'ultrasons car les vibrations et la chaleur pourraient fragmenter l'obstacle, la brosse à dent électrique peut être utilisée sur le trajet de l'obstacle (Geiler et Fouassier, 2013).

III.7. Vasospasme du mamelon

Il s'agit d'un syndrome de Raynaud au niveau du mamelon, une brutale vasoconstriction des vaisseaux sanguins irriguant l'aréole et le mamelon se produit.

Clinique

Le vasospasme du mamelon se traduit par des modifications triphasiques de la couleur de la peau : blanchissement dû au vasospasme, puis cyanose due au manque local d'oxygène, et enfin rougissement dû à la dilatation réactionnelle des capillaires. Le vasospasme s'accompagne souvent de manifestations douloureuses telles qu'engourdissements, brûlures, fourmillements... Cette douleur se manifeste fréquemment lorsque l'enfant lâche le sein après la tétée.

Attention, le vasospasme mamelonnaire peut être confondu avec une candidose car certains symptômes sont voisins. Or, le fluconazole parfois prescrit dans les candidoses favorise le vasospasme.

Les causes peuvent être liées à l'enfant, un positionnement incorrect du nourrisson au sein, des troubles de la succion chez le nouveau-né, un excès de dépression intrabuccale bloquant la circulation sanguine du mamelon.

Le vasospasme du mamelon peut être lié à des facteurs extérieurs : nicotine, caféine, menthe (chewing-gum) ou à des vasoconstricteurs, exposition au froid ou à la douleur, lésions du mamelon, stress.

Prise en charge et traitement

Des antalgiques tels que le paracétamol ou l'ibuprofène peuvent être conseillés pour calmer les douleurs.

La nifédipine (Adalate®) est parfois utilisée dans cette indication sous forme LP. L'usage est hors AMM. La prescription se fait à raison de 30mg par jour (au maximum 60mg/jour) pendant 2 semaines. Le traitement est parfois répété lorsqu'il s'avère efficace. Selon le CRAT, concernant le passage de la nifédipine dans le lait, l'enfant reçoit moins de 1% de la dose maternelle et moins de 5% de la dose pédiatrique lorsqu'il est allaité.

L'usage est possible chez la femme allaitante.

Par contre, jusqu'à 1/3 des femmes présentent des effets secondaires dus à la vasodilatation périphérique (céphalées, œdèmes, tachycardie, rougeurs du visage, hypotension...).

Conseils à donner

Corriger les facteurs favorisants, comme la position du nourrisson au sein, diminuer l'exposition aux vasoconstricteurs et si la dépression intrabuccale est trop importante : glisser un petit doigt dans la bouche de l'enfant pour casser le vide lors du retrait du sein.

Eviter le froid et appliquer de la chaleur (tissu chaud, bouillotte, douche chaude...). sur le mamelon immédiatement après la tétée. Favoriser la circulation sanguine dans la partie supérieure du corps par des mouvements de type « rameur » avec les bras.

Consulter un médecin si nécessaire.

Le tabac devrait être proscrit, en effet le fait de fumer ne serait-ce que 2 cigarettes par jour peut augmenter de 100 % la résistance vasculaire et diminuer de 40 % le flux sanguin capillaire.

La caféine peut exacerber la maladie de Raynaud chez certaines femmes, car son effet primaire vasodilatateur est suivi d'un important effet vasoconstricteur rebond.

La pratique d'un exercice physique modéré et régulier peut améliorer la situation à long terme.

La prise de calcium et de magnésium peut aussi s'avérer efficace, bien qu'aucune étude n'ait jamais été effectuée sur leur impact (Geiler et Fouassier, 2013).

CONCLUSION

La grossesse ou l'allaitement posent des problèmes de choix en terme de traitements médicamenteux. Il s'agit de mettre en balance l'amélioration clinique d'une patiente, sans pour autant causer de dommage sur le fœtus ou le nouveau-né.

Nous avons ainsi traité les différentes douleurs que la femme enceinte peut rencontrer au cours de sa grossesse, qu'elles soient digestives, urinaires, ostéo-articulaires, dentaires, ... et nous avons proposé les traitements adaptés à chacune d'entre elles en tenant compte de l'état de grossesse ou en prenant en compte l'allaitement.

Certains traitements ne sont pas dépourvus de risques pour le fœtus ou le nouveau-né, même si, dans la plupart des cas, ces risques restent supposés ou insuffisamment évalués. Les études en clinique humaine sont peu nombreuses et l'extrapolation des données obtenues chez l'animal est délicate, les alternatives sont donc réduites.

Ainsi, avant de recourir aux médicaments, certaines méthodes existent et sont souvent très appréciées par les femmes enceintes ou allaitantes, comme l'homéopathie qui s'utilise en fonction des modalités de la douleur, la phytothérapie, l'acupuncture qui vise à rétablir une bonne circulation de l'énergie, la relaxation, la kinésithérapie, l'ostéopathie, la sophrologie, le yoga... Ces traitements n'ont pas été validés scientifiquement et s'ils se révèlent complètement utiles, ils ne doivent pas être à l'origine de quêtes thérapeutiques, multiples, ou originales qui ne feraient par leurs échecs que renforcer les facteurs psychologiques déclenchant et fragiliseraient le terrain.

Le pharmacien a tout à fait sa place dans cette chaîne de décisions et d'informations de la femme enceinte ou allaitante. Nous avons un rôle important à jouer dans la prise en charge de la douleur chez la femme enceinte et allaitante. Nous nous devons de conseiller au mieux les mères grâce à nos connaissances sur les médicaments et les pathologies mais aussi grâce aux conseils hygiéno-diététiques dont nous disposons.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Amouroux F., Becchio M., Catala O., Chamba G., Davoust N., Deguine-Riaux F., et al. (2016). Sortie de la maternité. *Moniteur des pharmacies Formation*. N°246

Antoine J.-M., Barjot P., Bavoux F., Benifla J.-L., Marpeau L. *De la conception à la naissance*. 1^{ère} édition, Elsevier Masson, 2002.

BabyCentre Medical. Carpal tunnel syndrome in pregnancy (natural remedies) <https://www.babycentre.co.uk/a549291/carpal-tunnel-syndrome-in-pregnancy-natural-remedies>, consulté le 1^{er} mai 2018.

Bayot D., Faron G. *Pharmacologie pour les sages-femmes*. 2^{ème} édition, De Boeck, 2014.

Bakir-Khodja L., Calop J. *50 ordonnances à la loupe*. 3^{ème} édition, Le moniteur des pharmacies, Pro-officina, 2014.

Belon J.-P., Guerriaud M. *Conseils à l'officine, le pharmacien prescripteur*. 8^{ème} édition, Elsevier Masson, 2016.

Benet-Mandorla N., Boillot E., Créton S., Girardot A.M., Jennequin C., Le Goëdec B., et al. Sage-femme et « petits » maux de la grossesse : autre regard, autres pratiques. Collège National des Sages-femmes de France (CNSF). <https://static.cnsf.asso.fr/wp-content/uploads/2017/11/cnsf-dossiers-thematiques-2012-sage-femme-et-petits-maux-de-la-grossesse-autre-regard-autres-pratiques.pdf>, consulté le 6 mai 2018.

Berrébi A., Damase-Michel C., Eléfant E. *Guide des médicaments anti-infectieux lors de la grossesse et de l'allaitement*. 1^{ère} édition, Doin. 2003.

Breux-Delahaye F. Candidose chronique ? Traiter le terrain par l'alimentation <https://www.lllfrance.org/vous-informer/fonds-documentaire/dossiers-de-l-allaitement/1788-da-61-candidose-chronique-traiter-le-terrain-par-l-alimentation>, consulté le 6 mai 2018.

Brion F. Cabrol D., Moriette G., Pons G. *Les médicaments en périnatalogie*. 1^{ère} édition, Masson. 2003.

Brutus J.-P. Le syndrome du canal carpien et la grossesse. <http://www.drbrutus.com/fr/non-classifiee/le-syndrome-du-canal-carpien-et-la-grossesse/>, consulté le 1^{er} mai 2018.

Buck ML. Traitement des problèmes d'allaitement par laser basse énergie. <https://www.lllfrance.org/vous-informer/fonds-documentaire/dossiers-de-l-allaitement/1973-da-121-traitement-des-problemes-d-allaitement-par-laser-basse-energie>, consulté le 6 mai 2018.

Collin A.-H., Bontemps F. (2013). Homéopathie et grossesse. *Moniteur des pharmacies Formation*. N° 3064

Colson S., Hale T. Médicaments et allaitement. <https://www.lllfrance.org/1472-da-62-medicaments-et-allaitement>, consulté le 25 février 2018.

CRAT. Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte et allaitante, <https://lecrat.fr/>, consulté le 25 avril 2018.

Damase-Michel C. Lacroix I. Médicaments, Reproduction, Grossesse et Allaitement - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse. <http://www.chu-toulouse.fr/-medicaments-reproduction-grossesse-et-allaitement>, consulté le 1^{er} avril 2018.

Elefant E., Beghin D. Le passage transplacentaire des médicaments, Académie nationale de médecine. <http://www.academie-medecine.fr/publication100036020/>, consulté le 27 septembre 2017.

Evain-Brian D., Mallasiné A., Frydman R., *Le placenta humain*. 1^{ère} édition, Lavoisier, 2010.

Ferreira E., Martin B., Morin C. *Grossesse et allaitement - Guide thérapeutique*. 2^{ème} édition, Editions CHU Sainte Justine, 2013.

Ferry S. *L'usage du médicament*. 1^{ère} édition, EM Inter. Tec & Doc, 2000.

Geiler I., Fouassier I. *Le conseil en allaitement à l'officine*. Le moniteur des pharmacies, 1^{ère} édition, Pro-officina, 2013.

Guyard-Boileau B. (2000), Antalgiques et grossesse. *Prescrire*. Volume 203 -125-137.

Haddad J., Langer B. *Médecine fœtale et néonatale*. 2^{ème} édition, Springer, 2001.

Houin G. *Pharmacocinétique - Support de l'enseignement de la Pharmacologie Générale*. 1^{ère} édition, Ellipses, 1990.

Jonville-Béra A-P., Vial T. *Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque*. 1^{ère} édition, Elsevier Masson, 2016.

Martin D. Groupe de travail Reproduction, grossesse et allaitement - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Groupes-de-travail/Groupes-de-travail-d-expertise/Groupes-de-travail-d-expertise/Groupe-de-travail-Reproduction-grossesse-et-allaitement>, consulté le 1^{er} avril 2018.

Panchaud A., Rothuizen L., Buclin T., Fischer C. (2008). Médicaments et allaitement : quelques éléments à considérer avant de les juger incompatibles. *Revue Médicale Suisse*. Volume 4, 540-545.

Pharmacomédicale.org. Pharmacologie médicale, pharmacocinétique. <https://pharmacomedicale.org/>, consulté le 6 novembre 2017.

Polak M., Guérin J-F. *Biologie de la Reproduction et du Développement*. 2^{ème} édition. Ellipses, 2014.

Pons J.-C., Perrouse-Menthonnex K. *Soigner la femme enceinte*. 1^{ère} édition, Masson. 2005.

Roussel C., Aubert A., Mouret E., Oliéric C. *Choisir un traitement avec une femme enceinte*. 1^{ère} édition, 2013.

Roux F. *Conseil homéopathique à l'officine*. 2^{ème} édition, Tec & Doc, 2001.

Saliba E., Hamamah S., Gold F., Benhamed M. *Médecine et biologie du développement - du gène au nouveau-né*. 2^{ème} édition, Masson, 2001.

Schelstraete, C. Absès du sein : attention aux situations cliniques parfois trompeuses ! <https://www.lllfrance.org/vous-informer/fonds-documentaire/dossiers-de-l-allaitement/1478-da-63-abces-du-sein-attention-aux-situations-cliniques-parfois-trompeuses>, consulté le 6 mai 2018.

SFETD, <http://www.sfetd-douleur.org>, consulté le 4 avril 2018.

Tavernier J-L., Nauze-Fichet E., Champion J-B., Collin C. Bilan démographique 2017 - Insee Première, <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3305173>, consulté le 6 février 2018.

Tabuteau D. Décision du 17 septembre 1997 portant création à l'Agence du médicament d'un groupe de travail relatif à l'incidence des médicaments sur la reproduction, la grossesse et l'allaitement. JORF n°249 du 25 octobre 1997 page 15544.

Thirion M., Fredoueil C. Santé et allaitement maternel, informer et prescrire https://www.santeallaitementmaternel.com/s_informer/prescrire/reperes.php, consulté le 20 février 2018.

Tournaire M. *Physiologie de la grossesse*. 2^{ème} édition, Elsevier Masson, 1991.

Vidal, <http:// Vidal.com>, consulté le 6 mai 2018.

Vilain A., Von Lennep F., (2016). Deux nouveau-nés sur trois sont allaités à la naissance - Études et résultats. Ministère des Solidarités et de la Santé. <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/deux-nouveau-nes-sur-trois-sont-allaites-a-la-naissance>, consulté le 4 mars 2018.

SERMENT DE GALIEN

Je jure 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.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



CARON Clémence

Prise en charge de la douleur chez la femme enceinte et allaitante.

Th. D. Pharm., Rouen, 2018, 198 p.

RESUME

Depuis le drame du thalidomide dans les années 1950, l'exposition d'une grossesse à des agents exogènes suscite de vives inquiétudes partagées par la grand public ainsi que le corps médical.

L'estimation du rapport bénéfice-risque devra être soigneuse et critique. Elle devra tenir compte des bénéfices pour la mère de maintenir une bonne santé et une qualité de vie tout en tenant compte de la gravité d'une affection et de la période de risques. Elle devra aussi tenir compte des risques pour l'enfant de mort *in utero*, de malformations ou encore d'effets indésirables.

La grossesse entraîne divers changements morphologiques et physiologiques chez la femme afin d'assurer un développement normal du fœtus. Or, au cours d'une grossesse, des thérapeutiques peuvent être nécessaires voire indispensables au bon équilibre de la mère. La pharmacocinétique des différents médicaments utilisés au cours de la grossesse pour le traitement des différentes affections chroniques ou aiguës pourra être influencée par ces changements. Ces modifications physiologiques engendrées au cours de la grossesse disparaissent dès l'accouchement.

Au cours de l'allaitement, la pharmacocinétique des médicaments pourra aussi être modifiée selon plusieurs critères (concentration plasmatique maternelle, propriétés physico-chimiques du médicament,....).

Face à une méconnaissance chez les femmes enceintes et allaitantes des risques encourus pour elles-mêmes et leurs enfants lors de la prise de médicaments, le pharmacien a un rôle important à jouer dans la prise en charge de la douleur. Nous nous devons de les conseiller au mieux grâce à nos connaissances sur les médicaments et les pathologies mais aussi en apportant les conseils hygiéno-diététiques et les alternatives thérapeutiques dont nous disposons.

MOTS CLES : Allaitement - Douleur - Femme enceinte - Femme allaitante - Fœtus - Grossesse - Médicament - Nouveau-né - Traitement

JURY

Président : Monsieur le Professeur, Roland CAPRON, PU - PH au Centre Hospitalier du Belvédère, Mont-Saint-Aignan,

Membres : Madame le Docteur en pharmacie, Isabelle DUBUC, MCU à la faculté de pharmacie de Rouen,

Madame le docteur en Médecine, Célia LEVAVASSEUR, pédiatre au Centre Hospitalier du Belvédère, Mont-Saint-Aignan.

DATE DE SOUTENANCE : 30 mai 2018