

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 28 Octobre 2015
Par Mlle PONTHEU Amandine

Suivi biologique et prise en charge hygiéno-diététique
de la femme enceinte à l'officine

Membres du jury :

Président : M. GRESSIER Bernard
Professeur de Pharmacologie, Université Lille II

Assesseur : M. DINE Thierry
Professeur de Pharmacie clinique, Université Lille II

Membre extérieur : Mlle CUVELLIER Bénédicte
Docteur en Pharmacie, Liévin



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIÈRE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie

M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur Thierry Dine,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon conseiller de thèse. Merci pour l'attention portée à mon travail et vos conseils qui ont permis sa conclusion, ainsi que pour tous vos enseignements, notamment ceux à l'origine de cette thèse.

A Monsieur Bernard Gressier,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Merci également pour tous vos enseignements fournis au long de ces six années de faculté.

A Mademoiselle Bénédicte Cuvellier,

Je te remercie vivement d'avoir accepté d'être membre du jury. Nous nous sommes connues au lycée, nous voilà maintenant toutes les deux Pharmaciens, que de chemin parcouru !

A mes parents,

Merci de m'avoir soutenue tout au long de mes études, vous avez toujours été là pour moi, dans les bons comme les mauvais moments. Merci pour les valeurs que vous m'avez inculquées. C'est grâce à vous qu'aujourd'hui je deviens Docteur en Pharmacie et que je peux commencer à écrire un nouveau chapitre de ma vie.

A mes grands-parents,

Merci pour tout l'amour dont vous m'avez entourée depuis ma naissance. Vous aussi avez toujours été là pour moi, j'espère vous rendre fiers.

A Guillaume,

Merci d'être à mes côtés et de me soutenir. Nous avons déjà traversé de dures épreuves, notre couple n'en est ressorti que plus fort. Dorénavant de beaux projets nous attendent.

A mes ami(e)s,

D'ici ou exilés à l'autre bout du monde, merci pour tous les bons moments passés en votre compagnie. Clémence et Althéa, merci d'avoir rendu ces années de fac aussi sympas et d'être encore là aujourd'hui.

Aux Cout' Cout',

Merci de m'avoir permis de vivre à vos côtés cette belle aventure qu'est la Revue. Les fous rires en répét', l'adrénaline sur scène, que de souvenirs !
« Cout' Cout' un jour, Cout' Cout' toujours ! »

A mes collègues,

Merci à l'équipe de la Pharmacie Carette-Parent pour m'avoir fait découvrir l'univers officinal et donné envie de faire ce beau métier. Merci à Angélique et Aurélie pour m'avoir aidée et encouragée. Merci à M. Wils de me donner ma chance en tant qu'adjointe. Merci à tous les collègues avec qui j'ai pu travailler et qui ont contribué à faire de moi le Pharmacien que je suis aujourd'hui.

A tous ceux que je n'ai pas cités précédemment,

Mais sur qui j'ai pu compter pour me soutenir dans la vie privée comme dans la vie professionnelle.

Sommaire

Abréviations	15
Introduction	19
I. Physiologie et pharmacologie de la grossesse	21
A. Diagnostic et datation de la grossesse	21
1. Diagnostic de la grossesse	21
2. Datation de la grossesse	24
B. Etapes du développement embryonnaire et fœtal.....	26
1. SA 1 et 2	26
2. Premier mois de grossesse : SA 3 à 6.....	26
3. Deuxième mois de grossesse : SA 7 à 10.....	27
4. Troisième mois de grossesse : SA 11 à 15	27
5. Quatrième mois de grossesse : SA 16 à 19	28
6. Cinquième mois de grossesse : SA 20 à 24.....	29
7. Sixième mois de grossesse : SA 25 à 28	29
8. Septième mois de grossesse : SA 29 à 32	30
9. Huitième mois de grossesse : SA 33 à 36	31
10. Neuvième mois de grossesse : SA 37 à 41	31
C. Pharmacologie de la grossesse	32
1. Modifications pharmacocinétiques au cours de la grossesse	32
2. Conséquences possibles d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse	35
3. Grandes règles de prescription chez la femme enceinte	37
D. Déclaration de la grossesse et protection sociale	39
1. Déclaration de la grossesse	39
2. Protection sociale	39
II. Surveillance clinique et suivi biologique de la grossesse	43
A. Définition et prise en charge d'une grossesse à risque	43
B. Examens médicaux obligatoires et recommandés au cours de la grossesse	45
1. Contexte législatif	45
2. Recommandations professionnelles de la HAS	46
3. Synthèse.....	49
C. Détermination des groupes sanguins ABO, du phénotype Rhésus complet et du phénotype Kell	51

1. Rappels et pré-requis	51
2. Détermination des phénotypes	54
3. Intérêt de cette détermination lors de la grossesse	55
D. Recherche des agglutinines irrégulières (RAI)	56
1. Rappels et pré-requis	56
2. Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)	56
3. Intérêt de cette recherche lors de la grossesse.....	57
4. Conduite à tenir en fonction des résultats	58
E. Sérologie de la syphilis	60
1. Rappels et pré-requis	60
2. Sérologie de la syphilis	61
3. Intérêt de cette sérologie lors de la grossesse	64
4. Conduite à tenir en fonction des résultats	65
F. Sérologie de la toxoplasmose	67
1. Rappels et pré-requis	67
2. Sérologie de la toxoplasmose	69
3. Intérêt de cette sérologie lors de la grossesse	73
4. Conduite à tenir en fonction des résultats	75
G. Sérologie de la rubéole	80
1. Rappels et pré-requis	80
2. Sérologie de la rubéole	81
3. Intérêt de cette sérologie lors de la grossesse	83
4. Conduite à tenir en fonction des résultats	84
H. Glycosurie et dépistage du diabète gestationnel	87
1. Rappels et pré-requis	87
2. Recherche d'une glycosurie	89
3. Intérêt de cette recherche lors de la grossesse.....	91
4. Conduite à tenir en fonction des résultats	92
I. Albuminurie et dépistage de la pré-éclampsie	94
1. Rappels et pré-requis	94
2. Recherche d'une albuminurie et mesure de la tension artérielle	97
3. Intérêt de cette recherche lors de la grossesse.....	98
4. Conduite à tenir en fonction des résultats	99
J. Numération de la formule sanguine.....	102

1. Rappels et pré-requis	102
2. Numération Formule Sanguine	102
3. Intérêt de la NFS lors de la grossesse.....	103
4. Conduite à tenir en fonction des résultats	103
K. Recherche de l'antigène HBs	105
1. Rappels et pré-requis	105
2. Recherche de l'antigène HBs	108
3. Intérêt de cette recherche lors de la grossesse.....	108
4. Conduite à tenir en fonction des résultats	109
L. Echographies.....	110
1. Réalisation d'une échographie	110
2. Première échographie « de datation »	111
3. Seconde échographie « morphologie »	112
4. Troisième échographie « biométrie »	114
5. Etude de la vélocimétrie Doppler.....	114
M. Autres examens proposés systématiquement ou éventuellement au cours de la grossesse	116
1. Dépistage des anomalies chromosomiques et recherche de maladies génétiques.....	116
2. Sérologie du VIH.....	118
3. Hémogramme	121
4. Examen cyto bactériologique des urines.....	121
5. Frottis cervical.....	124
6. Prélèvement vaginal avec recherche de streptocoque B	125
III. Prise en charge hygiéno-diététique de la femme enceinte	129
A. Hygiène de vie de la femme enceinte.....	129
1. Travail et grossesse.....	129
2. Activité physique et grossesse.....	131
3. Vaccination et grossesse	133
4. Voyage et grossesse	135
5. Hygiène corporelle et grossesse	139
6. Hygiène bucco-dentaire et grossesse	140
7. Altérations cutanées et grossesse	142
B. Diététique de la femme enceinte	145
1. Prise de poids.....	145

2. Recommandations nutritionnelles	146
3. Besoins énergétiques et macronutriments	146
4. Besoins non énergétiques et micronutriments	148
5. Besoins en eau	154
6. Résumé	156
C. Risque toxi-infectieux et grossesse	158
1. Risque infectieux alimentaire	158
2. Substances toxiques.....	160
3. Aliments et substances à limiter ou à bannir	167
Conclusion.....	169
Annexes	171
Bibliographie	178

Abréviations

Ac	Anticorps
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AES	Accident d'Exposition au Sang
AFP	Alpha-Fœto-Protéine
AFTN	Anomalie de Fermeture du Tube Neural
Ag	Antigène
AGPI	Acide Gras Poly-Insaturé
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANC	Apports Nutritionnels Conseillés
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARAI	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
ARN	Acide RiboNucléique
ASG	Auto-Surveillance Glycémique
ATP	Adénosine TriPhosphate
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
BEH	Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire
BIP	Diamètre BIPariétal
BU	Bandelette Urinaire
C3G	Céphalosporine de 3 ^e Génération
CAF	Caisse d'Allocations Familiales
CCMH	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
CEAM	Carte Européenne d'Assurance Maladie
CFT	Capacité totale de Fixation de la Transferrine
CGR	Concentré de Globules Rouges
CIA	Communication Inter-Auriculaire
CIN	Néoplasies Intraépithéliales Cervicales
CIV	Communication Inter-Ventriculaire
CIVD	Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP	Code de la Santé Publique
DDG	Date du Début de Grossesse
DDR	Date des Dernières Règles
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DG	Diabète Gestationnel
DT1, DT2	Diabète de Type 1, Diabète de Type 2
EAF	Effets de l'Alcoolisme Fœtal
ECBU	Examen CytoBactériologique des Urines

ECH	Eau de Consommation Humaine
ELISA	« Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay »
EMA	Agence Européenne des Médicaments
EMN	Eau Minérale Naturelle
ES	Eau de Source
FSH	Hormone Folliculo-Stimulante
FTA-Abs	« Fluorescent Treponemal Assay Absorption »
GEU	Grossesse Extra-Utérine
GH	« Growth Hormone » (Hormone de croissance)
GIU	Grossesse Intra-Utérine
GLUT	« GLUcose Transporter »
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA	Hémoglobine Adulte
HbCO	CarboxyHémoglobine
HbF	Hémoglobine Fœtale
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HCG	Hormone Chorionique Gonadotrope
HCS	Hormone Chorionique Somatotrope (= HPL)
HELLP	« Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count »
HGPO	HyperGlycémie Provoquée par voie Orale
Hib	<i>Haemophilus influenzae B</i>
HPL	Hormone Placentaire Lactogène (= HCS)
HPV	Human PapillomaVirus
HRP	Hématome Rétro-Placentaire
HTA	HyperTension Artérielle
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IFI	ImmunoFluorescence Indirecte
Ig	Immunoglobuline
IG	Index Glycémique
IM	Intra-Musculaire
IMAGE	Information sur les Médicaments Administrés pendant la Grossesse et chez l'Enfant
IMC	Indice de Masse Corporelle
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
INNTI	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INTI	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IP	Inhibiteur de Protéase
ISAgA	« ImmunoSorbent Agglutination Assay »
IST	Infection Sexuellement Transmissible
IV	Intra-Veineuse
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
LCC	Longueur Cranio-Caudale
LcT	Lymphocyte T
LH	Hormone Lutéinisante

MFIU	Mort Foétale <i>In Utero</i>
MG	Mois de Grossesse
MHNN	Maladie Hémolytique du Nouveau-Né
NFS	Numération Formule Sanguine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngologique
PA	Périmètre Abdominal
PACS	Pacte Civil de Solidarité
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAPP-A	Protéine Plasmatique Placentaire de type A ou « Pregnancy-Associated Plasma Protein A »
PAS	Pression Artérielle Systolique
PC	Périmètre Crânien
PCR	« Polymerase Chain Reaction » (Amplification en chaine par polymérase)
PMA	Procréation Médicalement Assistée
PNNS	Programme National Nutrition Santé
QI	Quotient Intellectuel
RAI	Recherche d'Agglutinines Irrégulières
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RH+, RH-	RH positif, RH négatif
ROR	Rougeole-Oreillons-Rubéole
ROT	Réflexe Ostéo-Tendineux
RPM	Rupture Pré maturée des Membranes
RT-PCR	« Reverse Transcriptase PCR » (PCR après transcription inverse)
SA	Semaines d'Aménorrhée
SAF	Syndrome d'Alcoolisme Foetal
SG	Semaines de Gestation
SGB	Streptocoque du Groupe B
SIDA	Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis
SNC	Système Nerveux Central
SRAA	Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone
TCC	Thérapie Cognitivo-Comportementale
TCMH	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
TNS	Traitement Nicotinique Substitutif
TPHA	« Treponema Pallidum Haemagglutination Assay »
TSH	Thyréo-Stimuline ou « Thyroid Stimulating Hormone »
UE	Union Européenne
uE3	Œstriol non conjugué
VDRL	« Venereal Disease Research Laboratory »
VGM	Volume Globulaire Moyen
VHB	Virus de l'Hépatite B
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

En France, la grossesse est encadrée par des consultations médicales et des examens biologiques obligatoires. Ce suivi permet d'optimiser la prise en charge des complications pouvant survenir, mais peut aussi être source d'interrogations. Ainsi, les futures mamans peuvent se poser des questions concernant les bilans sanguins prescrits par leur médecin, les résultats fournis par le laboratoire d'analyses de biologie médicale, l'utilisation des différents médicaments ou encore l'alimentation à adopter.

Pour obtenir rapidement des réponses, bon nombre de femmes enceintes ont le réflexe de consulter les sites internet et les forums de discussion dédiés à la grossesse. Mais les informations fournies sur ces sites ne sont pas toujours fiables et ne peuvent remplacer l'avis d'un professionnel de santé qui connaît l'ensemble du contexte médical de ses patients. Il est donc important que le pharmacien d'officine réaffirme son rôle d'interlocuteur privilégié dans le suivi des patients, et notamment des femmes enceintes.

Cette thèse permet d'aborder divers aspects de la grossesse qui sont sources d'interrogations afin d'aider le pharmacien d'officine à répondre au mieux aux questions des futures mamans.

La première partie traite des généralités de la grossesse, en commençant par le test de grossesse et les étapes du développement embryonnaire et fœtal. Les médicaments utilisables au cours de la grossesse sont ensuite abordés, non pas au cas par cas, mais à travers des règles de prescription. Une parenthèse pratique est ensuite faite avec un paragraphe consacré à la déclaration de la grossesse et la protection sociale.

La seconde partie de cette thèse aborde les analyses biologiques prescrites par le médecin lors des consultations prénatales. Les examens biologiques obligatoires et recommandés sont détaillés successivement afin d'expliquer leur intérêt et la conduite à tenir en fonction des résultats obtenus.

Enfin, la troisième et dernière partie concerne les règles d'hygiène à adopter par les futures mamans pour limiter les maux de la grossesse et permettre la naissance d'un enfant en bonne santé. Alimentation, hygiène corporelle, activité physique, alcool, tabac, etc, autant de sujets source d'interrogations auxquels le pharmacien peut être confronté.

I. Physiologie et pharmacologie de la grossesse

La grossesse est un évènement important dans la vie d'une femme. Durant neuf mois, de nombreux bouleversements vont s'opérer, que ce soit sur le plan physique, physiologique, concernant le mode de vie ou encore d'un point de vue administratif.

Dans cette première partie, nous commencerons par décrire l'étape du diagnostic de la grossesse, puis nous rappellerons les étapes du développement embryonnaire et fœtal. Nous verrons ensuite l'aspect pharmacologique de la grossesse et terminerons en définissant le cadre juridique avec la déclaration de grossesse.

A. Diagnostic et datation de la grossesse

1. Diagnostic de la grossesse (1, 2, 3, 4, 5, 6)

a. Diagnostic clinique

Aménorrhée

Le signe clinique de la grossesse le plus évident est l'absence de règles, ou aménorrhée. La grossesse est le premier diagnostic à évoquer face à tout retard de règles chez une femme active sexuellement, y compris aux âges extrêmes de la vie génitale et même sous contraception (toute méthode contraceptive ayant son pourcentage d'échec).

Signes fonctionnels et physiques accessoires

Ces signes sont liés aux modifications hormonales. Ils sont dits « sympathiques » car provoqués par une hyperstimulation du système nerveux sympathique. Ce sont :

- des troubles digestifs : nausées (plutôt matinales), vomissements, hypersialorrhée, constipation ;
- des troubles nerveux : irritabilité, insomnie, envies, dégoûts ;
- une pollakiurie (mictions fréquentes et peu abondantes) ;
- une tension mammaire, un gonflement général.

Modifications des seins

Avec la grossesse, les seins augmentent de volume et sont tendus, avec un bombement de l'aréole et une saillie des glandes sébacées (également appelées tubercules de Montgomery). Le réseau veineux sous-cutané est également plus apparent autour du mamelon, formant ainsi le réseau de Haller.

Modifications de l'utérus et du col

Un examen au spéculum montre que le col de l'utérus prend une couleur lilas, violacée, et que la glaire cervicale est épaisse et peu abondante.

Un toucher vaginal combiné à un palper abdominal permet de déceler les modifications de l'utérus. Celui-ci augmente de volume, prend un aspect sphérique, globuleux et se ramollit. Il a la taille d'une mandarine à 6 SA, d'une orange entre 8 et 10 SA et d'un pamplemousse à 12 SA.

On observe également des modifications de la vulve, qui devient gonflée et pigmentée.

b. Diagnostic paraclinique

HCG

L'hormone chorionique gonadotrope, connue sous l'abréviation HCG, est une hormone glycoprotéique produite par le trophoblaste de l'œuf (futur placenta) dès son implantation dans la muqueuse utérine (dès la 4^e SA). Son apparition précoce dans le sang maternel et son élimination urinaire en font le marqueur biologique spécifique de la grossesse.

L'HCG est constituée de deux sous-unités liées de manière non covalente :

- la sous-unité α , non spécifique de l'HCG car similaire à celle d'autres hormones (TSH, FSH et LH¹) ;
- la sous-unité β , spécifique de l'HCG.

Elle est sécrétée de manière très précoce, dès la 2^e semaine de grossesse (4^e SA). Sa sécrétion passe par un maximum vers le 2^e mois puis diminue très nettement au 3^e mois pour rester pratiquement stationnaire jusqu'à l'accouchement.

Bien que son rôle physiologique ne soit pas encore totalement élucidé, l'HCG est indispensable au bon déroulement de la grossesse. Elle permet le maintien du corps jaune² qui assure la sécrétion de progestérone ovarienne durant les six premières semaines de la grossesse (le placenta prend ensuite le relai).

Elle a également un rôle immunoprotecteur ; elle évite le rejet de l'œuf par la muqueuse utérine et facilite son implantation. Enfin, elle joue un rôle dans la différenciation du placenta et a un effet sur les gonades du fœtus.

Test urinaire

Le test urinaire est sans nul doute le premier test auquel ont recours les femmes dès lors qu'elles suspectent une grossesse. Il est basé sur la détection colorimétrique de l'HCG dans les premières urines du matin (plus concentrées). Il peut être réalisé dès le premier jour de retard des règles.

¹ TSH : Thyro-Stimuline ou Thyroid Stimulating Hormone. Hormone produite par l'hypophyse, glande située à la base du cerveau, et qui cible la thyroïde. Elle intervient dans la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante et LH : Hormone Lutéinisante. Hormones également produites par l'hypophyse et qui ciblent les gonades. Chez la femme, elles sont notamment responsables de l'ovulation.

² Corps jaune : Structure qui résulte de la transformation du follicule ovarien après expulsion de l'ovule. Il est programmé pour dégénérer à la fin du cycle menstruel en l'absence de grossesse.

Ce test repose sur le principe de l'immunochromatographie. Prenons l'exemple d'une femme enceinte : l'urine imprégnée sur la zone de dépôt contient de l'HCG, qui est l'antigène (Ag) recherché. Ces antigènes sont d'abord complexés avec des anticorps (Ac) anti- β HCG (la sous-unité β est spécifique de l'HCG) marqués par des billes colorées (coloration visible à l'œil nu).

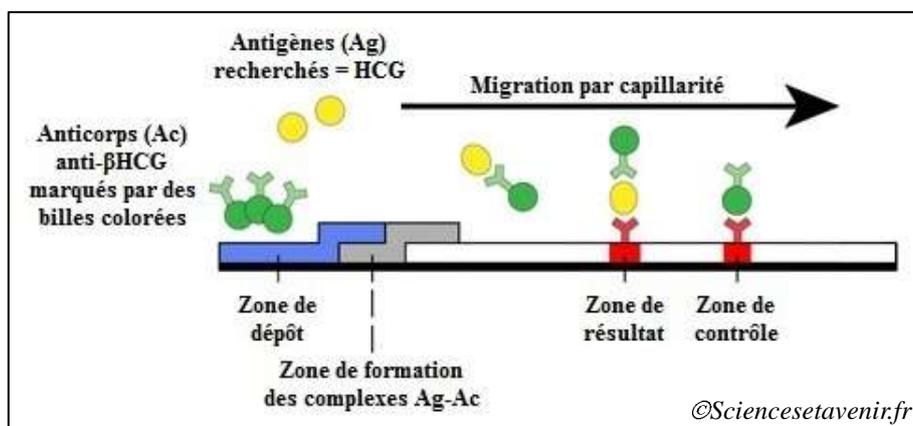


Figure 1 : Principe du test de grossesse immunochromatographique

Par capillarité, les complexes Ag-Ac formés et les Ac anti- β HCG en excès migrent ensuite le long de la bandelette de test. Les complexes Ag-Ac sont fixés au niveau de la zone de résultat par des Ac anti- α HCG, et les Ac anti- β HCG en excès sont fixés dans la zone de contrôle par des Ac spécifiques.

Ainsi, la coloration de la zone de résultat indique la présence d'HCG dans l'urine, et donc que le test est positif. Et la coloration de la zone de contrôle montre que la migration s'est faite correctement jusqu'au bout de la bandelette, et donc que le test est valide et non défectueux.

En l'absence de coloration de la zone de contrôle, cela indique que la migration ne s'est pas faite correctement et que le test n'est pas valable, quel que soit le résultat affiché dans la zone de résultat.

Test sanguin

Le test sanguin repose sur la détection de l'HCG dans le sérum de la mère. Bien que les signes cliniques et le test urinaire soient dans la majorité des cas suffisants pour diagnostiquer une grossesse, ce test est fréquemment réalisé pour confirmer le diagnostic.

Ce test peut être fait de manière qualitative ou quantitative. Il fait appel à des méthodes immunologiques de type « sandwich », qui utilisent deux types d'anticorps dirigés contre deux sites distincts de l'antigène recherché. Les premiers anticorps sont fixés sur un support solide et confrontés au sérum à tester. La fixation de l'HCG sur ces anticorps est ensuite mise en évidence par l'utilisation des seconds anticorps couplés à un marqueur permettant la détection qualitative ou la quantification par rapport à une gamme d'étalonnage.

Examen échographique

La première échographie est classiquement réalisée entre 11 et 13 SA, mais une échographie par voie vaginale (avec une sonde spécialisée) peut être réalisée plus précocement. En effet, le sac ovulaire est visible dès 5 SA, et l'embryon et son activité cardiaque sont visibles à partir de 6 SA.

C'est toutefois un examen coûteux, qui n'est légitime qu'en cas de doute sur la localisation, la vitalité ou la datation de la grossesse (facteurs de risque de grossesse extra-utérine, douleurs pelviennes, métrorragies, cycles irréguliers).

Cette échographie permet notamment de visualiser :

- une grossesse normale, intra-utérine et évolutive ;
- une grossesse extra-utérine (GEU) ;
- une grossesse intra-utérine (GIU) non évolutive ;
- une grossesse multiple ;
- une grossesse molaire³ ;
- un kyste ovarien⁴ ;
- un fibrome utérin⁵.

2. Datation de la grossesse (1, 7, 8)

Faisons d'abord un point sur les abréviations couramment utilisées par les médecins lors d'une grossesse.

DDG = Date du Début de Grossesse = date de la fécondation (de l'ovulation)
DDR = Date des Dernières Règles (premier jour des dernières règles)
SG = Semaines de Gestation depuis la DDG
SA = Semaines d'Aménorrhée = SG + 2 semaines
MG = Mois de Grossesse depuis la DDG

La DDG est la date primordiale à connaître car elle permet de déterminer le terme théorique : 9 mois de grossesse (MG) ou 41 semaines d'aménorrhée (SA).

Mais en dehors des situations particulières type procréation médicalement assistée (PMA) où la date exacte de conception est connue, la DDG est calculée à partir de la date des dernières règles (DDR) selon la formule :

$$DDG = DDR + n \text{ jours}$$

avec $n = \text{durée du cycle} - 14 \text{ jours}$ (on considère que l'ovulation a toujours lieu 14 jours avant la fin du cycle, quel que soit la durée du cycle).

³ Grossesse molaire : Grossesse résultant d'une anomalie de fécondation. L'œuf contient deux copies des chromosomes du père et aucune de la mère. Il ne donne pas d'embryon ni de sac amniotique ou de tissu placentaire normal. Le placenta évolue en une masse de kystes ressemblant à une grappe de raisin.

⁴ Kyste ovarien : Collection liquidienne développée aux dépens d'un ovaire.

⁵ Fibrome utérin : Tumeur bénigne, développée à partir du muscle de l'utérus.

Ainsi :

- pour un cycle « normal » de 28 jours : $DDG = DDR + 14$ jours ;
- pour un cycle court de 24 jours : $DDG = DDR + 10$ jours ;
- pour un cycle long de 32 jours : $DDG = DDR + 18$ jours.

La DDG peut être confirmée lors de la première échographie par différentes mesures de l'embryon, telles que la longueur cranio-caudale ou le diamètre bipariétal. Suite à l'échographie, la DDG ne sera modifiée que si la différence entre la DDG « mesurée » et la DDG précédemment calculée est supérieure à une semaine.

L'âge de la grossesse peut donc être exprimé de plusieurs façons : en semaines d'aménorrhée (SA), en mois de grossesse (MG), ou plus rarement en semaines de gestation (SG). Il est établi que $3 \text{ MG} = 15 \text{ SA}$, $6 \text{ MG} = 28 \text{ SA}$ et $9 \text{ MG} = 41 \text{ SA}$.

B. Etapes du développement embryonnaire et fœtal (9, 10, 11)

Photos : @Naitreetgrandir.com

Comme vu précédemment, l'âge de la grossesse peut être exprimé en semaines d'aménorrhée (SA) ou en mois de grossesse (MG). Dans cette méthode de calcul, les deux premières SA correspondent en fait à la période entre le début des dernières règles et l'ovulation, période durant laquelle la femme n'est pas encore enceinte. La grossesse ne débute donc réellement qu'à la troisième SA.

Voici un rappel de l'évolution du développement de l'embryon puis du fœtus, mois après mois.

1. SA 1 et 2

La 1^e SA commence avec l'arrivée des dernières règles. La 2^e SA se poursuit avec la préparation de l'utérus : la muqueuse utérine (l'endomètre) s'épaissit et s'enrichit en vaisseaux sanguins. L'ovulation se produit à la fin de la 2^e SA ; c'est à ce moment-là que la fécondation peut avoir lieu et que le premier mois de grossesse commence réellement. Il est à noter que l'ovule survit en moyenne 24 à 48 heures, tandis que les spermatozoïdes survivent 3 à 5 jours.

2. Premier mois de grossesse : SA 3 à 6

Au cours de la 3^e SA, l'œuf issu de la fécondation de l'ovule par un spermatozoïde descend la trompe de Fallope vers l'utérus. Au cours de cette migration, il se divise activement pour donner le blastocyste, constitué :

- d'une masse cellulaire interne (le bouton embryonnaire) qui donnera l'embryon proprement dit,
- et d'une couche de cellules périphériques (le trophoblaste ou trophoctoderme) à l'origine des structures extra-embryonnaires comme le placenta ou le cordon ombilical.

Dès la 4^e SA, l'œuf s'implante dans la muqueuse utérine ; cette étape est appelée la nidation. C'est à ce moment-là que l'œuf commence à produire l'hormone chorionique gonadotrope (HCG), dont le rôle est d'induire la sécrétion de progestérone afin de maintenir la muqueuse utérine épaissie bien en place. Comme nous l'avons vu précédemment, c'est cette hormone qui est recherchée pour confirmer la grossesse.

Lors de la 5^e SA, les annexes embryonnaires se développent et l'œuf poursuit sa nidation. Il commence à prendre une forme allongée et mesure entre 0,5 et 1,5 mm. Les organes commencent à se dessiner : poumons, tube digestif, cerveau, etc. Et le cœur commence même à battre.

La 6^e SA est marquée par une étape importante du développement : la fermeture du tube neural, structure à partir de laquelle se développe tout le système nerveux (cerveau, moelle épinière et nerfs). La tête commence à se former et les bourgeons des membres apparaissent. A la fin du premier mois de grossesse, on parle désormais d'embryon, et celui-ci peut mesurer jusqu'à 5 mm.



3. Deuxième mois de grossesse : SA 7 à 10

Durant la 7^e SA, c'est le développement du cerveau qui prend le pas sur tout le reste. L'arrière du cerveau devient plus large, ce qui oblige l'embryon à incliner la tête vers l'avant. Le visage se dessine doucement avec l'ébauche des yeux, des narines et de la bouche.



C'est au cours de la 8^e SA que l'embryon commence à bouger le tronc et les membres et à se déplacer à l'intérieur du placenta. Les doigts et les orteils commencent à se former et les premiers récepteurs olfactifs apparaissent. A la fin de cette semaine, l'embryon mesure entre 10 et 14 mm et pèse 1,5 g.

Durant la 9^e SA, les bras et les jambes s'allongent et les articulations se précisent. Les muscles et les nerfs prennent forme. Sur le plan sensoriel, des récepteurs tactiles apparaissent autour de la bouche et les premières cellules gustatives se développent.

Lors de la 10^e SA, les organes vitaux sont en place et les gonades commencent à se former. La tête s'arrondit, le cou se développe et les paupières et les oreilles sont formées. La fin du deuxième mois de grossesse marque la fin de la période embryonnaire et le début de la période fœtale. A cet instant, le fœtus, qui ressemble de plus en plus à un bébé, mesure 3 cm et pèse entre 2 et 3 g.



4. Troisième mois de grossesse : SA 11 à 15

Au 3^e mois de grossesse, tous les organes et systèmes vitaux sont formés et peuvent commencer à fonctionner. Les poumons s'exercent à « respirer » : le fœtus inspire et expire du liquide amniotique, ce qui contribue à la formation des alvéoles pulmonaires. Le sexe du fœtus devient progressivement apparent.

Les premiers tissus osseux commencent à se modeler, notamment ceux du bassin, des côtes, de la tête et des membres, ainsi que la colonne vertébrale.

Le cerveau se perfectionne, les cellules nerveuses se multiplient. Le fœtus commence à sucer son pouce et réagit aux stimuli extérieurs : si la future maman pousse sur son ventre, il se peut que le fœtus réponde en poussant à son tour.

Le sang se constitue : la moelle osseuse produit ses premiers globules rouges. Le réseau des vaisseaux sanguins se complexifie. A la fin du 3^e mois, le cœur pompe 24 litres de sang par jour et bat à environ 140 battements par minute.

Les traits du visage se précisent et le fœtus devient doué d'expressions faciales. Les bourgeons des dents de lait font leur apparition dans les gencives. Les extrémités se peaufinent ; les ongles apparaissent, les empreintes digitales se dessinent. La peau se couvre de petits poils très fins ; c'est le lanugo, qui disparaîtra avant la naissance.



Les cellules gustatives sont opérationnelles : le fœtus peut désormais goûter le liquide amniotique parfumé par les aliments de la future maman. Le liquide avalé est ensuite évacué sous forme d'urine.

A ce stade de la grossesse, le risque de fausse couche a considérablement chuté. Le sac amniotique occupe désormais tout l'utérus, ce qui est idéal pour la première échographie. A la fin de ce 3^e mois, et donc du premier trimestre, le fœtus mesure 12 cm pour 65 g.

5. Quatrième mois de grossesse : SA 16 à 19

Au cours du 4^e mois de grossesse, le fœtus acquiert plus de force et ses coups de pieds deviennent de plus en plus vigoureux. Il se déplace beaucoup dans l'utérus, se retourne, remue les bras et les jambes. Ses mouvements sont aussi mieux coordonnés et il commence à jouer avec son cordon ombilical.

A partir de la 17^e SA, toutes les structures du fœtus sont formées. La suite de la grossesse consiste donc à développer ces structures. Les battements du cœur, compris entre 110 et 120 bpm, sont désormais perceptibles à l'aide d'un stéthoscope ordinaire de bonne qualité.

Dans le cerveau, les zones spécialisées des cinq sens se mettent en place. Le fœtus perçoit désormais les sons : il entend la voix, les battements du cœur et les bruits provenant de la digestion de sa mère. Ses yeux, bien que protégés par les paupières, sont sensibles à la lumière. En cas d'exposition à une forte lumière, le fœtus peut même se cacher les yeux avec ses mains.



A la fin du 4^e mois, le sexe de l'enfant est apparent : s'il s'agit d'un garçon, le pénis est visible ; si c'est une fille, les trompes de Fallope et l'utérus sont en place. A ce stade, le fœtus mesure 19 cm et pèse 200 g.

6. Cinquième mois de grossesse : SA 20 à 24

Au 5^e mois de grossesse, le fœtus est complètement formé. Il bouge toutes les parties de son corps et ses muscles se développent. La future maman peut désormais le sentir bouger. Mais entre ses périodes d'activité, le fœtus dort beaucoup : de 18 à 20 heures par jour.

Il commence à ouvrir les yeux et prend conscience de la lumière et de l'obscurité. Dans les gencives, les bourgeons des dents définitives apparaissent derrière ceux des dents de lait.

Le fœtus a maintenant de vrais cheveux et ses ongles sont plus distincts. Sa peau s'épaissit et se colore légèrement, bien qu'elle soit encore assez transparente. Elle est fripée car ses réserves de graisse sont encore limitées.

Son corps est couvert de *vernix caseosa*, plaques blanches grasses et cireuses. Cette couche le protège de l'urine dont la concentration ne cesse d'augmenter dans le placenta. Elle s'effacera peu à peu jusqu'à la naissance pour ne laisser qu'une fine couche qui permettra de faciliter l'accouchement.



Son système immunitaire produit d'ores et déjà des anticorps et des globules blancs.

A ce stade de la grossesse, il mesure 26 cm et pèse environ 500 g. Il remplit bien l'espace de l'utérus. S'il naissait à la fin du 5^e mois, le fœtus pourrait survivre mais serait un très grand prématuré et aurait besoin de soins ultraspécialisés.

7. Sixième mois de grossesse : SA 25 à 28

Au cours du 6^e mois de grossesse, le fœtus prend conscience de la présence de sa mère et du monde qui l'entoure. Il reconnaît les voix et se laisse bercer par les sons maternels. Il sait faire la distinction entre l'activité et la lumière du jour et la tranquillité et l'obscurité de la nuit.

Au cours de la 26^e SA, les poumons commencent à sécréter une substance qui leur permet de se dilater plus facilement et de les protéger contre les infections. Les battements du cœur sont désormais perceptibles simplement en collant l'oreille sur le ventre de la maman.

A la 27^e SA, le fœtus acquiert le plus important de ses réflexes : la capacité de pleurer ! Ce réflexe lui permettra de communiquer ses besoins une fois au monde. Il améliore aussi ses réflexes de déglutition et de succion.

Le visage continue de se préciser ; le fœtus a pratiquement acquis le visage qu'il aura à la naissance. La forme des yeux, du nez et de la bouche est plus nette et le cou se dégage.



Le fœtus devient plus potelé et sa peau se défripe. Il a pris beaucoup de poids à l'issue de ce second trimestre de grossesse, puisqu'il pèse désormais 870 g pour 33 cm.

8. Septième mois de grossesse : SA 29 à 32

Au 7^e mois de grossesse, le fœtus continue à boire beaucoup de liquide amniotique, ce qui lui permet d'enregistrer un éventail de saveurs. De plus, les substances odorantes véhiculées par ce liquide lui offrent une première expérience olfactive. Le fœtus est également capable de voir de 20 à 30 cm devant lui.

Les os du fœtus sont complètement développés mais restent encore mous. Ses organes sont presque entièrement formés, à l'exception des reins et des poumons qui nécessitent encore du temps.

Concernant les organes génitaux du fœtus, les testicules sont maintenant descendus dans le scrotum si c'est un garçon, et les ovocytes (futurs ovules) ont achevé leur développement s'il s'agit d'une fille.

Le développement du système nerveux se poursuit : les structures du cerveau se renforcent et la gaine de myéline continue de se développer autour des fibres nerveuses. Ce développement se poursuivra intensément pendant les premières années de vie du bébé.



Le fœtus dispose d'un espace de plus en plus limité dans l'utérus, ce qui restreint ses mouvements mais ne l'empêche pas de continuer de pousser et de s'étirer. Sa croissance ralentit un peu, mais il atteint tout de même un poids de 1,5 kg pour 37 cm à la fin de ce 7^e mois. Le diamètre de sa tête est de 8,2 cm. Et il se peut même que le fœtus ait déjà la tête en bas, position qu'il gardera jusqu'à sa naissance.

9. Huitième mois de grossesse : SA 33 à 36

Au 8^e mois de grossesse, le fœtus a les proportions du nouveau-né (tête, corps, membres). Les deux derniers mois de grossesse sont surtout l'occasion de prendre du poids, de grandir encore un peu et d'achever la maturation des organes.

Le fœtus est désormais recroquevillé : jambes pliées, bras croisés et menton sur les genoux. Il est maintenant positionné tête en bas ; sa tête commence à appuyer sur les os du bassin de la maman pour y descendre peu à peu en vue de l'accouchement.

Les os continuent de croître et de s'épaissir. Les os du crâne restent toutefois malléables en prévision de l'accouchement ; ils ne sont pas soudés entre eux. Les espaces entre les os, appelés fontanelles, ne se fermeront que plusieurs mois après la naissance.

Le fœtus continue à avaler beaucoup de liquide amniotique et y déverse une bonne quantité d'urine, urine qui est drainée par le placenta. Dans ses intestins, le méconium s'accumule ; il est formé d'eau, de sécrétions intestinales et de débris cellulaires et constituera les premières selles du nouveau-né.



A la fin de ce mois de grossesse, le fœtus commence à perdre le lanugo (duvet) et le *vernix caseosa* (substance visqueuse). Il est désormais bien potelé, pèse autour de 2,2-2,5 kg et mesure 43 cm.

10. Neuvième mois de grossesse : SA 37 à 41

Durant le 9^e mois de grossesse, le fœtus continue à s'engager dans la région pelvienne. En l'attente de sa naissance, il dort beaucoup. Il n'a plus de place pour bouger mais continue de prendre du poids.



Le bébé peut désormais naître à tout moment. C'est en quelque sorte lui qui décidera du moment de sa naissance : lorsqu'il sera trop à l'étroit, il sécrétera une hormone qui provoquera les contractions.

A la naissance, le poids du bébé tournera autour de 3,5 kg pour une cinquantaine de centimètres. Les garçons ont tendance à être un peu plus gros que les filles. Mais bien des variations sont possibles et normales.

C. Pharmacologie de la grossesse

1. Modifications pharmacocinétiques au cours de la grossesse (6, 11, 12, 13)

a. Rôles du placenta

Comme nous l'avons vu précédemment, l'œuf issu de la fécondation est à l'origine à la fois du bouton embryonnaire qui donnera l'embryon, et du trophoblaste qui donnera le placenta et le cordon ombilical.

Le placenta est un tissu qui assure de nombreuses fonctions comme l'ancrage du fœtus dans la cavité utérine et la réalisation d'échanges entre le fœtus et la mère : apport en oxygène et en nutriments (glucose, lipides, acides aminés), épuration (dioxyde de carbone, urée, etc). La placentation est dite hémochoriale, c'est-à-dire que les villosités placentaires sont directement en contact avec le sang de la mère, ce qui favorise les échanges.

Le placenta possède également une fonction endocrine avec la production de diverses hormones :

- hormones polypeptidiques : HCG (Hormone Chorionique Gonadotrope), HPL (Hormone Placentaire Lactogène) aussi appelée HCS (Hormone Chorionique Somatotrope), GH (Growth Hormone) ;
- hormones stéroïdes : progestérone, œstrogènes (œstriol, œstradiol et œstrone) ;
- neuropeptides, leptine, etc.

Ces hormones jouent un rôle essentiel dans l'établissement et le maintien de la grossesse, l'adaptation de l'organisme maternel et le développement du fœtus.

Mais par-dessus tout, le placenta est la seule barrière qui sépare le compartiment sanguin maternel du compartiment sanguin fœtal. Ainsi, la capacité de passage d'un médicament à travers le placenta sera déterminante dans l'évaluation du risque d'exposition du fœtus à un médicament au cours de la grossesse.

b. Mécanismes de transfert à travers la barrière placentaire

On distingue quatre mécanismes de transfert à travers le placenta. Dans tous les cas, les échanges sont conditionnés par :

- la surface de la membrane, estimée entre 11 et 13 m² en fin de grossesse ;
- l'épaisseur de la membrane, estimée entre 2 et 5 µm ;
- le débit sanguin maternel ;
- les pressions sanguines (hydrostatiques et osmotiques) maternelles et fœtales.

Ainsi, les transferts transplacentaires s'intensifient avec l'avancée de la grossesse.

Diffusion passive

La diffusion passive correspond à une perméabilité libre à travers le placenta, qui tend à égaliser les concentrations sanguines des substances entre la mère et le fœtus.

Elle s'applique aux molécules de faible poids moléculaire, sans liaison avec les protéines circulantes (forme libre), et suit la loi de Fick. Ainsi, la vitesse de passage est fonction non seulement de la surface et de l'épaisseur de la membrane, mais également de la lipophilie des molécules, et bien sûr du gradient de concentration entre le sang maternel et le sang fœtal.

C'est par ce mécanisme de transfert que diffusent l'eau et les gaz respiratoires, l'oxygène de la mère vers le fœtus et le dioxyde de carbone du fœtus vers la mère.

Diffusion facilitée

La diffusion facilitée s'apparente à une diffusion passive faisant intervenir un transporteur membranaire ; elle est donc spécifique et saturable. Elle n'implique pas de dépenses énergétiques car elle suit le gradient électrochimique (gradient de concentration) des molécules.

Le glucose, principal sucre transporté de la mère au fœtus, est transféré par diffusion facilitée via les transporteurs GLUT.

Transport actif

Le transport actif correspond à une diffusion facilitée se faisant à l'encontre du gradient électrochimique des molécules. Ce transport nécessite donc un transporteur membranaire et de l'énergie. Dans le cas du transport actif primaire, l'énergie est directement apportée par l'hydrolyse de l'ATP (Adénosine TriPhosphate), tandis que dans le transport actif secondaire, l'énergie est fournie par couplage à la diffusion passive d'un ion.

C'est par ce mécanisme que sont transportés les acides aminés de la mère au fœtus, contre le gradient de concentration. Il est à noter que le transfert d'acides aminés est supérieur aux besoins du fœtus. Ainsi, le surplus est utilisé pour la néoglucogenèse, ce qui conduit à une forte production d'urée.

Transport vésiculaire ou transcytose (endocytose ou exocytose)

Le transport vésiculaire se fait par repli de la membrane cellulaire sur elle-même, entraînant ainsi une petite quantité de liquide extracellulaire contenant entre autres des macromolécules.

Les immunoglobulines de type G, qui assurent l'immunité passive du nouveau-né, sont transférées pendant la gestation par transcytose du fait de leur poids moléculaire élevé.

Cas des médicaments

De façon générale, la plupart des médicaments peuvent traverser le placenta, la diffusion passive étant le mécanisme de transfert le plus courant. Seules de grosses molécules comme l'héparine ou l'insuline ne franchissent pas cette « barrière ».

L'intensité du transfert dépend :

- du poids moléculaire du médicament ;
- de sa liaison aux protéines plasmatiques ;
- de son degré de lipophilie ;
- de son gradient de concentration entre le sang maternel et le sang fœtal.

c. Modifications de la pharmacocinétique des médicaments chez la femme enceinte

Au cours de la grossesse, les concentrations des médicaments dans l'organisme sont modifiées par plusieurs mécanismes :

- une augmentation de l'absorption ;
- une augmentation du volume de distribution ;
- une modification de la métabolisation (induction ou inhibition) ;
- une augmentation de l'élimination.

Augmentation de l'absorption

Au niveau de l'estomac, on observe une augmentation du pH par diminution de la sécrétion acide. De ce fait, la variation de l'absorption des médicaments dépend de leur acidité. Au niveau intestinal, l'absorption est augmentée du fait de la diminution du péristaltisme, donc de l'allongement du temps de transit, et de l'augmentation du flux sanguin intestinal. Ainsi, on considère globalement que la résorption gastro-intestinale est augmentée.

Concernant la voie pulmonaire, l'augmentation du débit cardiaque et l'hyperventilation liées à la grossesse entraînent une augmentation de la résorption des médicaments.

Augmentation du volume de distribution

La grossesse est responsable d'une rétention d'eau et d'une hypoalbuminémie⁶ de dilution, ce qui diminue la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques. Cette augmentation de la forme libre des médicaments couplée à l'augmentation du débit sanguin facilite ainsi la diffusion tissulaire.

⁶ Albumine : Principale protéine plasmatique, dont l'un des rôles majeurs est la fixation et le transport des molécules dans le sang.

Modification de la métabolisation

La modification de la métabolisation est variable selon les médicaments. Elle est liée à l'importante production d'hormones : la progestérone a un effet inducteur enzymatique, tandis que les œstrogènes ont un effet inhibiteur enzymatique.

Augmentation de l'élimination

Au cours de la grossesse, l'élimination rénale est augmentée du fait de l'augmentation du débit sanguin rénal, ce qui permet de contrebalancer l'augmentation de l'absorption et de la distribution des médicaments. Mais une altération de la fonction rénale est possible au cours de la grossesse, d'où une diminution de l'élimination.

Concernant l'élimination biliaire, celle-ci est diminuée du fait de la cholestase fréquemment rencontrée lors de la grossesse.

2. Conséquences possibles d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse (14, 15, 16, 17)

Comme nous venons de le voir, il existe de nombreuses modifications pharmacocinétiques chez la femme enceinte, et la plupart des médicaments traversent le placenta, à des degrés variables. Il n'existe donc pas de règle générale applicable à tous les médicaments pour toute la durée de la grossesse.

Schématiquement, on distingue quatre périodes au cours desquelles les conséquences possibles d'une exposition médicamenteuse ne sont pas les mêmes.

De la conception à la nidation (SA 2 et 3)

Durant cette période, les échanges entre la mère et l'œuf sont relativement pauvres puisque l'œuf n'est pas encore implanté dans la muqueuse utérine. Ainsi, le risque lié à une exposition médicamenteuse est faible, le principal risque étant purement et simplement la mort embryonnaire. La loi du tout ou rien est ici appliquée : s'il existe un dommage pour l'œuf il y a fausse couche spontanée, et si l'embryon est indemne la grossesse évolue normalement.

Durant la période embryonnaire (SA 4 à 10)

Comme vu précédemment, cette phase correspond à la mise en place de l'ébauche de tous les organes. C'est donc durant cette période que le risque d'atteinte morphologique, dit risque tératogène, est maximal. Le risque durant cette phase est d'autant plus important que la grossesse peut encore être méconnue par la mère.

Voici quelques exemples de médicaments tératogènes à proscrire absolument pendant les deux premiers mois de grossesse, et si possible pendant toute la grossesse (sauf indication exceptionnelle) :

- Acide Valproïque (Dépakine®, Dépamide®, Dépakote®) ;
- Acitrétine (Soriatane®), Isotrétinoïne (Curacné®, Procuta®) ;
- Méthotrexate, Cyclophosphamide (Endoxan®) ;
- Misoprostol (Cytotec®, Gymiso®) ;
- Mycophénolate mofétil (Cellcept®) ;
- Thalidomide.

Durant la période fœtale (SA 11 à 41 – jusqu'à l'accouchement)

Cette période correspond à la maturation fonctionnelle et histologique de tous les organes ; on parle alors de risque fœtotoxique. Les conséquences d'une exposition sont très variables.

Voici quelques exemples de médicaments fœtotoxiques contre-indiqués durant la période fœtale :

- les IEC et les ARAII (Captopril, Valsartan, etc) : responsables d'une toxicité rénale et d'une hypoplasie des os de la voûte crânienne, ils sont contre-indiqués aux 2^e et 3^e trimestres ;
- les AINS (Ibuprofène, Aspirine \geq 500 mg/jour, etc) : pouvant induire une insuffisance cardiaque et une atteinte de la fonction rénale, ils sont contre-indiqués à partir du 6^e mois de grossesse ;
- les cyclines (Doxycycline, Lymécycline, etc) : à l'origine d'une coloration des dents et d'une hypoplasie de l'émail, elles sont contre-indiquées aux 2^e et 3^e trimestres ;
- les aminosides (Kanamycine, Streptomycine, etc) : pouvant provoquer une ototoxicité avec risque de surdité, ils sont contre-indiqués durant toute la grossesse.

Certaines anomalies sont évidentes à la naissance, mais d'autres ne sont détectées que tardivement et sont ainsi difficilement imputables à une exposition médicamenteuse au cours de la grossesse.

En période prénatale

Cette période ne nous concerne pas dans le cadre de cette thèse. Mais signalons toutefois que les manifestations néonatales observées sont le plus souvent liées à l'action pharmacologique et aux effets indésirables du médicament en cause.

3. Grandes règles de prescription chez la femme enceinte

(15, 16, 18, 19, 20, 21, 22)

a. Conseils généraux de prescription

Les risques pour le fœtus dépendent essentiellement de la période d'exposition et de la nature des données toxicologiques et cliniques des médicaments. Attention, la durée d'exposition au médicament peut être plus longue que la durée de prise du traitement, notamment pour les médicaments à demi-vie longue. De ce fait, un médicament pris avant la grossesse peut avoir des effets rémanents sur le fœtus. C'est par exemple le cas du Soriatane® (Acitrétine), puissant tératogène qui nécessite le recours à une contraception efficace quatre semaines avant le traitement, durant toute la durée du traitement et pendant deux ans après l'arrêt du traitement.

Ainsi, lors de la prescription de médicaments chez une femme en âge de procréer, il faut penser en termes de « femme susceptible d'être enceinte » plutôt qu'en termes de « femme enceinte », et penser en termes de « durée d'exposition médicamenteuse » plutôt qu'en termes de « durée de prise de médicament ». Il est préférable de choisir des médicaments pouvant être utilisés pendant la grossesse et éviter les médicaments récents (sauf bien sûr en l'absence d'alternative).

Si une prise de médicament a eu lieu au cours de la grossesse lorsque celle-ci n'était pas encore connue, rien ne sert de s'alarmer ; cette situation n'est en aucun cas une indication systématique à l'interruption de grossesse. Il faut d'abord procéder à une évaluation précise des risques nécessitant une datation précise de la grossesse et un calcul de la période d'exposition médicamenteuse prenant en compte la demi-vie.

Lorsqu'une prescription est nécessaire chez une femme enceinte, qu'elle ne peut pas attendre la naissance de l'enfant, elle doit être réfléchie selon le stade de la grossesse et selon le rapport bénéfices/risques pour le couple mère/enfant. Dans la mesure du possible, il faut toujours choisir les médicaments les mieux connus et les mieux évalués, pour lesquels on dispose d'un important recul et de données nombreuses et rassurantes. De même, il faut privilégier les monothérapies et prescrire les doses minimales suffisantes sur les durées les plus courtes possibles.

Le but de cette thèse n'étant pas de dresser la liste des médicaments utilisables ou non au cours de la grossesse, ceux-ci ne seront pas détaillés ici.

b. Sources d'information

De nombreuses sources d'information sont disponibles pour guider le prescripteur et le pharmacien.

Le RCP – Résumé des Caractéristiques du Produit – est l'outil de référence validé lors de l'obtention de l'AMM⁷. Disponible dans le Vidal, il comprend une rubrique « Grossesse et allaitement » qui distingue cinq niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse : contre-indication, utilisation déconseillée, à éviter par prudence, utilisation envisageable ou utilisation possible.

Le CRAT – Centre de Référence sur les Agents Tératogènes – existe depuis plus de 40 ans. Basé à l'hôpital Armand-Trousseau de Paris, il propose deux moyens d'information : un site internet (www.lecrat.org) en accès libre à tout public, et un service hospitalier réservé aux professionnels de santé (médecins, pharmaciens, sages-femmes), joignable au 01 43 41 26 22.

Le centre IMAGE – Information sur les Médicaments Administrés pendant la Grossesse et chez l'Enfant – travaille sur la détection et l'évaluation des effets indésirables des médicaments chez la femme enceinte et l'enfant. Appartenant au service de Pharmacologie pédiatrique et pharmacogénétique de l'hôpital Robert-Debré de Paris, il peut être contacté par téléphone au 01 40 03 21 49.

Enfin, les CRPV – Centre Régionaux de Pharmacovigilance – réalisent l'enregistrement et l'exploitation des déclarations de pharmacovigilance faites par les professionnels de santé ou les patients, ce qui permet d'enrichir les données cliniques obtenues lors de l'AMM. Ils sont joignables par téléphone, la liste des numéros est disponible sur le site de l'ANSM (www.ansm.sante.fr, rubrique Déclarer un effet indésirable > Assurer les vigilances > Pharmacovigilance > Centres régionaux de pharmacovigilance).

Pour terminer, retenons que 2 à 3% des enfants naissent avec une malformation majeure, et que l'étiologie n'est médicamenteuse que dans 5% des cas. Même les médicaments les plus tératogènes (rétinoïdes, Thalidomide, etc) n'entraînent une malformation « que » chez 25 à 30% des embryons exposés. Bien que le risque malformatif soit augmenté avec certains médicaments, il l'est le plus souvent dans une faible proportion. En pratique, très peu de médicaments justifient de discuter d'une interruption de grossesse.

⁷ AMM : Autorisation de Mise sur le Marché. Elle est délivrée par les autorités compétentes européennes (Commission Européenne, après avis de l'EMA) ou nationales (ANSM).

D. Déclaration de la grossesse et protection sociale (7, 23, 24, 25, 26)

1. Déclaration de la grossesse

Une fois la grossesse confirmée, celle-ci doit être déclarée avant la fin du troisième mois (15 SA révolues) pour que la future maman puisse bénéficier des avantages socio-économiques auxquels elle a droit.

Cette déclaration se fait à l'aide d'un document en trois volets intitulé « Premier examen médical prénatal » et remis à la future maman suite à sa première consultation prénatale chez le médecin (généraliste, gynécologue) ou la sage-femme. Le volet rose est à renvoyer à la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM), tandis que les deux volets bleus sont à renvoyer à la Caisse d'Allocations Familiales (CAF).

Dès réception de la déclaration de grossesse, la CPAM envoie à la future maman un carnet de maternité afin de mieux l'accompagner au cours de sa grossesse. Ce carnet contient notamment un calendrier personnalisé des examens médicaux ainsi qu'un guide intitulé « Ma maternité – Je prépare l'arrivée de mon enfant », qui aborde divers sujets tels que le suivi médical, la préparation à la parentalité, le congé maternité et le congé paternité, la prise en charge des soins, etc.

2. Protection sociale

Pour prendre connaissance des avantages socio-économiques dont elle peut bénéficier, la future maman dispose de sites internet fiables :

- www.service-public.fr, site de l'administration française ;
- www.ameli.fr, site de l'Assurance Maladie.

a. Grossesse et travail

La femme enceinte n'est pas tenue de révéler sa grossesse à son employeur ; la loi prévoit uniquement l'obligation d'informer l'employeur avant de partir en congé maternité. Toutefois, tant qu'elle n'a pas prévenu son employeur, elle ne peut pas demander à bénéficier des avantages légaux et conventionnels prévus pour les femmes enceintes.

En effet, la femme enceinte peut bénéficier de plusieurs avantages :

- des autorisations d'absence pour se rendre aux examens médicaux, sans baisse de la rémunération ;
- une réduction ou un réarrangement des horaires de travail selon les conventions collectives (il n'y a pas de loi à ce sujet) ;
- un reclassement temporaire si le travail est incompatible avec la grossesse du fait que le poste expose à certains risques ou qu'il soit de nuit ; si le reclassement est impossible, le contrat de travail est suspendu et la femme enceinte perçoit une allocation journalière de maternité.

La salariée enceinte bénéficie également d'une protection contre le licenciement durant sa grossesse et jusqu'à quatre semaines après l'expiration du congé maternité, sauf situations exceptionnelles type faute grave, motif économique, etc. Cette protection est toutefois absolue pendant la durée du congé maternité. Par contre, la salariée enceinte peut rompre son contrat de travail sans préavis et sans indemnités de rupture.

Il est à noter que pendant le congé maternité, le contrat de travail est suspendu. Le congé est assimilé à du travail effectif pour le calcul des congés et la détermination des droits liés à l'ancienneté.

b. Prise en charge par l'Assurance Maladie

Du début de la grossesse jusqu'à la fin du 5^e mois, les frais engendrés par les examens médicaux obligatoires dans le cadre du suivi de grossesse sont pris en charge à 100 %⁸, notamment :

- les consultations prénatales obligatoires ;
- les séances de préparation à la naissance et à la parentalité ;
- les examens biologiques complémentaires (y compris ceux du père) ;
- le caryotype fœtal et l'amniocentèse qui pourraient être proposés pour la recherche de certaines maladies génétiques.

Un examen de prévention bucco-dentaire chez un chirurgien-dentiste ou un médecin stomatologue est également proposé à la femme enceinte. Il est pris en charge à 100% à partir du 4^e mois de grossesse et jusqu'au 12^e jour après l'accouchement sur présentation de l'imprimé de prise en charge envoyé par l'Assurance Maladie dès réception de la déclaration de grossesse.

Les deux premières échographies, proposées au 3^e et au 5^e mois de grossesse, sont quant à elles prises en charge à hauteur de 70%. Les autres frais médicaux sont remboursés aux tarifs habituels.

À partir du 1^{er} jour du 6^e mois de grossesse et jusqu'au 12^e jour après l'accouchement, tous les frais médicaux remboursables (pharmacie, examens biologiques, hospitalisation, etc) sont pris en charge à 100%, qu'ils soient ou non en rapport avec la grossesse. La troisième échographie, proposée au 7^e mois de grossesse, est donc prise en charge à 100%.

Durant cette période de prise en charge à 100%, la future maman est exonérée de la participation forfaitaire de 1 euro, de la franchise médicale sur les médicaments, les actes paramédicaux et les transports, du forfait 18 euros et du forfait hospitalier.

⁸ Prise en charge à 100% sur la base et dans la limite des tarifs de l'Assurance Maladie. Les dépassements d'honoraires ne sont jamais pris en charge par l'Assurance Maladie, mais peuvent éventuellement l'être par la complémentaire santé.

c. Congé maternité

Le congé maternité comprend un congé prénatal (avant l'accouchement) et un congé postnatal (après l'accouchement). Sa durée, fixée par le Code de la Sécurité Sociale et le Code du travail, varie selon le nombre d'enfants attendus et le nombre d'enfants déjà à charge.

La durée légale du congé maternité est présentée dans ce tableau. Toutefois, certaines conventions collectives peuvent prévoir des dispositions plus favorables.

Situation familiale	Congé prénatal	Congé postnatal	Durée totale
1 enfant attendu et moins de 2 enfants à charge	6 semaines	10 semaines	16 semaines
1 enfant attendu et au moins 2 enfants à charge ou 2 enfants nés viables*	8 semaines	18 semaines	26 semaines
	10 semaines	16 semaines	
grossesse multiple avec 2 enfants attendus*	12 semaines	22 semaines	34 semaines
	16 semaines	18 semaines	
grossesse multiple avec au moins 3 enfants attendus	24 semaines	22 semaines	46 semaines

*Si la femme enceinte attend un enfant et qu'elle a déjà au moins 2 enfants à charge, elle peut demander à avancer le début de son congé prénatal de 2 semaines. Si elle attend des jumeaux, elle peut demander à avancer le début de son congé prénatal de 4 semaines. Dans les deux cas, la durée du congé postnatal sera réduite d'autant de façon à ce que la durée totale du congé maternité reste inchangée.

Il est également possible de demander à reporter une partie du congé prénatal sur le congé postnatal, quel que soit la situation familiale. Ce report ne peut se faire qu'avec l'accord du médecin ou de la sage-femme, et pour une durée maximale de 3 semaines.

d. Congé maternité : cas particuliers

Certaines situations particulières peuvent influencer la durée du congé maternité.

En cas d'état pathologique attesté par un certificat médical comme résultant de la grossesse, une période supplémentaire de congé peut être accordée, dans la limite de 2 semaines.

En cas d'accouchement prématuré, la durée totale du congé maternité est maintenue : le congé prénatal non pris est reporté sur le congé postnatal. En cas d'accouchement prématuré intervenant avant le début du congé maternité et si l'enfant est hospitalisé, un congé supplémentaire indemnise la période entre l'accouchement et la date initialement prévue de début du congé maternité.

En cas d'accouchement tardif, le congé prénatal est prolongé jusqu'à la date de l'accouchement et la durée du congé postnatal est inchangée.

En cas d'hospitalisation de l'enfant au-delà de la 6^e semaine après sa naissance, la mère a la possibilité d'interrompre son congé maternité et de reporter le reliquat de son congé postnatal à la fin de la période d'hospitalisation.

En cas de décès de l'enfant, la femme peut bénéficier de son congé postnatal.

e. Indemnités journalières

Si la future maman exerce une activité salariée ou si elle perçoit une allocation chômage, l'Assurance Maladie peut lui verser des indemnités journalières afin de compenser la perte de salaire pendant le congé maternité. Pour bénéficier de ces indemnités, la femme enceinte doit impérativement cesser toute activité pendant au moins 8 semaines de façon ininterrompue et remplir les conditions requises (période d'emploi ou de chômage, montant des cotisations). Le montant des indemnités est calculé sur les salaires précédents l'interruption de travail, dans la limite du plafond de la Sécurité Sociale.

f. Congé d'allaitement

Il n'existe pas de congé maternité spécifique à l'allaitement. Le congé postnatal ne peut pas être prolongé au motif que la maman allaite son bébé. Toutefois, certaines conventions collectives peuvent éventuellement prévoir ce type de dispositions.

g. Congé paternité

À l'occasion de la naissance d'un enfant, un congé paternité est accordé au père de l'enfant, ou s'il n'est pas le père, au conjoint de la mère, à son partenaire PACS ou à la personne vivant maritalement avec elle. Ce congé est d'une durée maximale de 11 jours consécutifs (y compris les samedis, dimanches et jours fériés) ou de 18 jours consécutifs en cas de naissance multiple. Il doit débiter avant la fin du 4^e mois suivant la naissance de l'enfant. Il s'ajoute aux 3 jours d'absence prévus par le Code du travail.

II. Surveillance clinique et suivi biologique de la grossesse

La surveillance clinique et le suivi biologique de la grossesse s'inscrivent dans une démarche de prévention et de dépistage des complications maternelles, obstétricales et fœtales. Ils permettent notamment d'identifier les grossesses à risque de complications afin d'en adapter le suivi. En France, les modalités de cette surveillance sont basées sur des dispositions réglementaires et des recommandations professionnelles. Certains examens médicaux sont obligatoires au cours de la grossesse, tandis que d'autres sont plus ou moins recommandés en fonction du contexte.

Dans cette seconde partie, nous commencerons par définir la notion de grossesse à risque avant de rappeler quels sont les examens obligatoires et recommandés dans le cadre du suivi de la grossesse. Nous consacrerons ensuite tout le reste de cette partie à l'étude de chacun des examens, notamment en détaillant leurs intérêts cliniques et leurs modalités.

A. Définition et prise en charge d'une grossesse à risque (27, 28, 29)

Afin d'assurer le bon déroulement de la grossesse, le niveau de risque de celle-ci doit être apprécié le plus tôt possible. Dans l'idéal, l'évaluation du risque se fait avant la grossesse, dans le cadre d'une consultation préconceptionnelle, lorsque la femme exprime son désir de grossesse. Mais le risque est également apprécié tout au long de la grossesse, à chaque consultation de suivi.

Dans ses recommandations professionnelles intitulées « Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées » et parues en mai 2007, la HAS dresse une liste non exhaustive des situations jugées à risque. En voici un extrait. La liste intégrale est jointe en annexe 1.

Facteurs de risque généraux
Age, poids, contexte social, risque professionnel, antécédents familiaux
Exposition à des toxiques
Alcool, tabac, drogues, médicaments potentiellement tératogènes
Antécédents personnels préexistants non gynécologiques
Antécédents chirurgicaux généraux et neurochirurgicaux : <ul style="list-style-type: none">– traumatisme du bassin ou du rachis– chirurgies, pathologies cardiaques– hémorragie cérébrale, anévrisme
Antécédents médicaux et pathologies préexistantes non gynécologiques : <ul style="list-style-type: none">– hypertension artérielle, diabète, épilepsie, asthme– anomalies de la coagulation, néphropathie
Maladies infectieuses : toxoplasmose, rubéole, syphilis, VIH, hépatites
Antécédents personnels préexistants gynécologiques
Pathologies utéro-vaginales : malformations, antécédents chirurgicaux

Antécédents personnels liés à une grossesse précédente

Antécédents médicaux : diabète gestationnel

Antécédents obstétricaux : incompatibilité fœto-maternelle, HTA gravidique

Antécédents liés à l'enfant à la naissance : mort périnatale inexplicée, anomalie congénitale ou génétique

Facteurs de risque apparus au cours de la grossesse

Facteurs médicaux : diabète gestationnel, HTA gravidique, néphropathie gravidique, coagulopathie

Maladies infectieuses

Facteurs gynécologiques : cancer du col, cancer du sein

Facteurs obstétricaux : pré-éclampsie, incompatibilité fœto-maternelle

L'identification de ces situations à risque avant, au début ou au cours de la grossesse permet de mettre en place le suivi approprié en termes de professionnels de santé et de lieu d'accouchement, et ce toujours à l'aide des recommandations de la HAS. Ainsi, en fonction des situations identifiées, il existe différents suivis et demandes d'avis possibles pour la grossesse.

Suivi A : Lorsque la grossesse se déroule sans situations à risque ou lorsque ces situations relèvent d'un faible niveau de risque, le suivi régulier peut être assuré par une sage-femme ou un médecin (généraliste, gynécologue médical ou gynécologue-obstétricien) selon le choix de la femme.

Avis A1 : L'avis d'un gynécologue-obstétricien et/ou d'un autre spécialiste est conseillé.

Avis A2 : L'avis d'un gynécologue-obstétricien est nécessaire. L'avis complémentaire d'un autre spécialiste peut également être nécessaire.

Suivi B : Lorsque les situations à risque détectées permettent de statuer sur un niveau de risque élevé, le suivi régulier doit être assuré par un gynécologue-obstétricien.

De même, il existe différents types de maternité permettant d'assurer la prise en charge des femmes enceintes et des nouveau-nés en fonction du degré de risque. En France, on distingue actuellement trois types de maternité (respectivement I, II et III) définis à l'article R.6123-39 du CSP.

Article R.6123-39

Les établissements assurant la prise en charge des femmes enceintes et des nouveau-nés comprennent, sur le même site :

- soit une unité d'obstétrique ;
- soit une unité d'obstétrique et une unité de néonatalogie ;
- soit une unité d'obstétrique, une unité de néonatalogie et une unité de réanimation néonatale.

Il est donc important de détecter le plus tôt possible les situations à risque afin d'assurer la meilleure prise en charge possible. Toutefois, dans cette thèse, nous nous limiterons au suivi de la grossesse dite « normale ».

B. Examens médicaux obligatoires et recommandés au cours de la grossesse (8, 29)

1. Contexte législatif

L'article L.2122-1 du CSP prévoit que « toute femme enceinte bénéficie d'une surveillance médicale de la grossesse et des suites de l'accouchement qui comporte, en particulier, des examens prénataux et postnataux obligatoires ». Le nombre et la nature de ces examens médicaux obligatoires sont fixés par voie réglementaire dans le CSP, aux articles R.2122-1, R.2122-2 et R.2122-3.

Article R.2122-1

Les examens médicaux obligatoires des femmes enceintes prévus à l'article L.2122-1 sont au nombre de sept pour une grossesse évoluant jusqu'à son terme.

Le premier examen médical prénatal doit avoir lieu avant la fin du troisième mois de grossesse. Les autres examens doivent avoir une périodicité mensuelle à partir du premier jour du quatrième mois et jusqu'à l'accouchement.

Article R.2122-2

Chaque examen doit comporter un examen clinique, une recherche de l'albuminurie et de la glycosurie.

De plus sont effectués [divers examens biologiques] :

[...]

Article R.2122-3

Un examen médical postnatal doit être obligatoirement effectué dans les huit semaines qui suivent l'accouchement.

En plus de ces examens obligatoires, d'autres examens sont plus ou moins recommandés en fonction du contexte de la grossesse. La liste de ces examens est dressée par la HAS dans ses recommandations professionnelles intitulées « Comment mieux informer les femmes enceintes ? » et parues en avril 2005.

2. Recommandations professionnelles de la HAS

Les consultations de suivi permettent l'optimisation de la prise en charge de la femme enceinte. Elles donnent également l'opportunité aux futurs parents de poser leurs questions relatives à la grossesse et à la parentalité.

La première consultation est capitale pour détecter les situations à risque et définir la stratégie de surveillance de la grossesse. C'est à cette occasion que le médecin donne de nombreuses informations concernant les examens de dépistage, les risques liés à l'usage de toxiques (alcool, tabac, médicaments, drogues) et les risques liés à l'alimentation.

Il informe également la future maman sur les droits sociaux et les avantages liés à la maternité, ainsi que sur l'organisation des soins autour de la grossesse. C'est notamment lors de cette consultation que la déclaration de grossesse est établie et que la date présumée d'accouchement est fixée.

Cette première consultation permet aussi au médecin de prescrire les examens biologiques et de réaliser un examen clinique de la femme, avec entre autres :

- prise de la pression artérielle ;
- mesure du poids ;
- examen des seins (dépistage d'un cancer) ;
- examen de l'état veineux des membres inférieurs ;
- réalisation d'un frottis cervical si le dernier remonte à plus de 2-3 ans.

Sur le même modèle, les autres consultations sont un moment d'échange avec le médecin permettant d'identifier un éventuel besoin de suivi complémentaire et d'orienter la future maman vers une filière de soins spécifiques.

A chacune des consultations, des examens biologiques sont prescrits et un examen clinique de la patiente est réalisé, avec :

- prise de la pression artérielle ;
- mesure du poids ;
- mesure de la hauteur utérine ;
- recherche des bruits du cœur ;
- recherche de signes fonctionnels urinaires ;
- recherche de la présence de contractions utérines.

Les examens prescrits au cours de la grossesse sont soit prescrits obligatoirement, soit proposés systématiquement, soit proposés éventuellement. En voici le détail.

1^e consultation – avant la fin du 3^e mois (avant 15 SA révolues)

Examens prescrits obligatoirement :

- détermination des groupes sanguins ABO, du phénotype Rhésus complet et du phénotype Kell si la femme ne possède pas de carte de groupe sanguin complète (premier prélèvement) ;
- recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) ; si le résultat est positif, identification et titrage des anticorps ;
- sérologie de la syphilis ;
- sérologie de la toxoplasmose, sauf en cas de résultats écrits faisant considérer l'immunité comme acquise ;
- sérologie de la rubéole, sauf en cas de résultats écrits datant de moins d'un an faisant considérer l'immunité comme acquise ;
- glycosurie et albuminurie.

Examens à proposer systématiquement :

- échographie (entre 11 et 13 SA + 6 jours) ;
- dépistage des anomalies chromosomiques (trisomie 21) et recherche de maladies génétiques ;
- sérologie du VIH.

Examens à proposer éventuellement :

- hémogramme (dépistage d'une anémie) ;
- examen cyto bactériologique des urines (ECBU) ;
- frottis cervical (si le dernier date de plus de 2-3 ans).

2^e consultation – 4^e mois

Examens prescrits obligatoirement :

- sérologie de la toxoplasmose en cas de négativité du résultat précédent ;
- glycosurie et albuminurie.

Examens à proposer systématiquement :

- sérologie de la rubéole en cas de négativité du résultat précédent ;
- échographie (entre 20 et 22 SA).

3^e consultation – 5^e mois

Examens prescrits obligatoirement :

- sérologie de la toxoplasmose en cas de négativité du résultat précédent ;
- glycosurie et albuminurie.

Examens à proposer éventuellement :

- examen cyto bactériologique des urines (ECBU).

4^e consultation – 6^e mois

Examens prescrits obligatoirement :

- sérologie de la toxoplasmose en cas de négativité du résultat précédent ;
- numération formule sanguine (NFS) ;
- recherche de l'antigène HBs ;
- recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) si Rhésus négatif ou passé transfusionnel ; si le résultat est positif, identification et titrage des anticorps ;
- glycosurie et albuminurie.

5^e consultation – 7^e mois

Examens prescrits obligatoirement :

- sérologie de la toxoplasmose en cas de négativité du résultat précédent ;
- glycosurie et albuminurie.

Examens à proposer systématiquement :

- échographie (entre 31 et 32 SA).

6^e consultation – 8^e mois

Examens prescrits obligatoirement :

- sérologie de la toxoplasmose en cas de négativité du résultat précédent ;
- détermination des groupes sanguins ABO, du phénotype Rhésus complet et du phénotype Kell (deuxième prélèvement) ;
- recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) si Rhésus négatif ou passé transfusionnel ; si le résultat est positif, identification et titrage des anticorps ;
- glycosurie et albuminurie.

Examens à proposer systématiquement :

- prélèvement vaginal avec recherche de streptocoque B (entre 35 et 38 SA).

Examens à proposer éventuellement :

- examen cytbactériologique des urines (ECBU).

Examens prescrits obligatoirement :

- sérologie de la toxoplasmose en cas de négativité du résultat précédent ;
- détermination des groupes sanguins ABO, du phénotype Rhésus complet et du phénotype Kell (deuxième prélèvement) si non fait à la consultation précédente ;
- recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) si Rhésus négatif, si non fait à la consultation précédente ; si le résultat est positif, identification et titrage des anticorps ;
- glycosurie et albuminurie.

Examens à proposer systématiquement :

- prélèvement vaginal avec recherche de streptocoque B (entre 35 et 38 SA) si non fait à la consultation précédente.

Examens à proposer éventuellement :

- examen cytobactériologique des urines (ECBU).

3. Synthèse

La chronologie des examens biologiques et leur caractère obligatoire ou facultatif peuvent être résumés sous forme d'un tableau proposé ci-après.

Examens	3 ^e mois	4 ^e mois	5 ^e mois	6 ^e mois	7 ^e mois	8 ^e mois	9 ^e mois
Examens prescrits obligatoirement							
Groupes sanguins, Rhésus, Kell	1 ^{er} prélèv. si absence de carte					2 ^e prélèv. si absence de carte	2 ^e prélèv. si non fait au 8 ^e mois
RAI	X			Si RH– ou passé transfu.		Si RH– ou passé transfu.	Si RH– ... si non fait au 8 ^e mois
Identification et titrage des Ac	Si RAI positive			Si RAI positive		Si RAI positive	Si RAI positive
Sérologie de la syphilis	X						
Sérologie de la toxoplasmose	X ⁽¹⁾	Répétée tous les mois si le résultat à la consultation précédente est négatif					
Sérologie de la rubéole	X ⁽²⁾	Si résultat négatif					
Glycosurie	X	X	X	X	X	X	X
Albuminurie	X	X	X	X	X	X	X
NFS				X			
Recherche de l'Ag HBs				X			
Examens à proposer systématiquement							
Echographie	Entre 11 et 13 SA + 6 jours	Entre 20 et 22 SA				Entre 31 et 32 SA	
Maladies génétiques	X						
Sérologie du VIH	X						
Prélèv. vaginal : streptocoque B						Entre 35 et 38 SA	Si non fait au 8 ^e mois
Examens à proposer éventuellement							
Hémogramme	X						
ECBU	X		X			X	X
Frottis cervical	Si > 2 ans						

(1) Sauf en cas de résultats écrits faisant considérer l'immunité comme acquise

(2) Sauf en cas de résultats écrits datant de moins d'un an faisant considérer l'immunité comme acquise

C. Détermination des groupes sanguins ABO, du phénotype Rhésus complet et du phénotype Kell

1. Rappels et pré-requis (30, 31, 32, 33)

Les globules rouges, également appelés hématies ou érythrocytes, sont des éléments figurés du sang dont le rôle principal est le transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone entre les poumons et les tissus. Ils portent à leur surface des antigènes, c'est-à-dire des molécules capables d'être reconnues par le système immunitaire et de déclencher une réponse immune. Ces antigènes membranaires érythrocytaires peuvent être de nature protéique, glycoprotéique ou glycolipidique.

L'ensemble des variants antigéniques d'un composé membranaire constitue un système. A ce jour, plus de vingt systèmes érythrocytaires ont été identifiés chez l'homme, dont le système ABO, le système Rhésus et le système Kell.

Il est à noter que certains antigènes sont exclusivement présents à la surface des globules rouges, comme ceux des systèmes Rhésus et Kell, tandis que d'autres sont présents à la surface de nombreux autres types cellulaires, comme ceux du système ABO, notamment présents sur les plaquettes et les leucocytes.

a. Le système ABO

Les antigènes A, B et O sont des oligosaccharides composant certaines glycoprotéines et certains glycolipides. Ils sont le résultat de l'expression de deux gènes :

- le gène H : allèle H dominant, allèle h récessif (et amorphe) ;
- le gène I : allèles A et B codominants, allèle O récessif (et amorphe).

Tous les êtres humains possèdent l'enzyme H (codée par le gène H) permettant de synthétiser la substance H (à l'exception de rares sujets de phénotype « Bombay »⁹). Les antigènes A et B sont synthétisés à partir de cette substance H sous l'action des transférases A et B (codées par le gène I). Les sujets dépourvus de ces deux transférases conservent la substance H d'origine, qui constitue l'« antigène » O (non antigénique). Ainsi, on distingue quatre groupes sanguins différents définis par le ou les antigènes présents à la surface des globules rouges : A, B, AB et O.

⁹ Les sujets de phénotype Bombay ne sont pas capables de produire l'antigène O (substance H). Ainsi, même en présence des transférases A ou B, ces sujets ne sont pas capables de synthétiser les antigènes A ou B, et sont donc considérés à tort comme étant du groupe O.

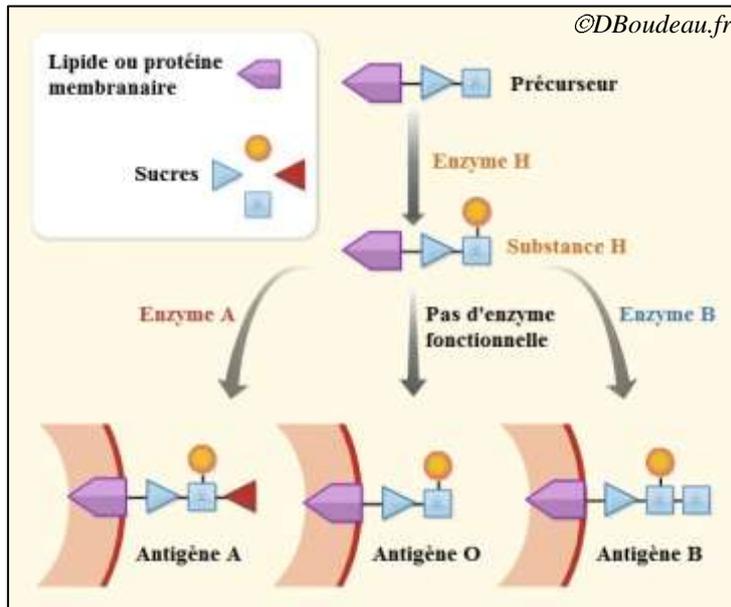
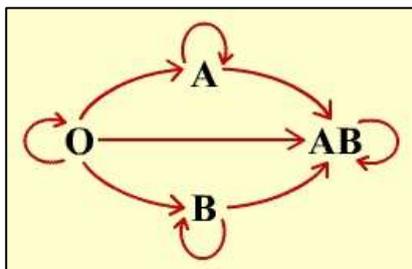


Figure 2 : Synthèse des antigènes du système ABO

En complément de ces antigènes, le sérum contient naturellement des anticorps dits réguliers (de type IgM), dirigés contre les antigènes du système ABO absents chez l'individu. Ces anticorps sont capables d'agglutiner les globules rouges *in vitro*, c'est pourquoi on parle d'agglutinines.

Génotype	Groupes sanguin	Antigènes érythrocytaires	Anticorps sériques	Fréquence (en France)
AA ou AO	A	A	anti-B	45%
OO	O	–	anti-A + anti-B	43%
BB ou BO	B	B	anti-A	9%
AB	AB	A + B	–	3%

Ainsi, en cas de transfusion sanguine (transfusion de concentrés de globules rouges ou CGR), il est important de connaître les groupes sanguins du donneur et du receveur afin d'éviter de réunir dans l'organisme du receveur un anticorps sérique et un antigène érythrocytaire complémentaires, ce qui conduirait à un accident transfusionnel grave par lyse massive des globules rouges transfusés.



©Snv.Jussieu.fr

La compatibilité ABO des globules rouges peut être résumée sous forme d'un schéma. Les flèches indiquent quelles sont les transfusions possibles, du donneur vers le receveur. Ainsi, les sujets de groupe O sont donneurs universels, tandis que les sujets de groupe AB sont receveurs universels.

Mais il arrive parfois que des anticorps irréguliers ou inconstants (de type IgG) apparaissent après contact avec l'antigène correspondant, majoritairement après une transfusion incompatible ou une grossesse (par contact avec le sang du fœtus). Ces anticorps sont capables *in vitro* de se fixer sur les globules rouges, mais ne sont pas capables de les agglutiner. Ils ont un fort pouvoir hémolysant, c'est pourquoi on parle d'hémolysines ou d'agglutinines irrégulières.

b. Le système Rhésus

Les antigènes du système RH (ou « Rhésus » par abus de langage) sont codés par deux gènes présents sur un même chromosome :

- le gène D : allèle D unique, présent ou non ;
- le gène CE : allèles CE, Ce, cE et ce codominants.

Ce sont des antigènes de nature protéique et non glycosylés. Ils sont enchâssés dans la membrane des hématies et auraient une fonction de protéine canal, de transporteur membranaire.

Le système RH standard correspond à la présence ou l'absence de l'antigène D à la surface des hématies. Par définition, les sujets possédant l'antigène D sont considérés comme RH+, les autres comme RH-.

Le système RH complet prend en compte à la fois l'antigène D et les antigènes C/c et E/e. Sachant que ces derniers sont codominants, un sujet peut être à la fois C+ et c+, et E+ et e+.

Il existe plusieurs nomenclatures pour ce système, mais celle retenue sur les cartes de groupe sanguin est la nomenclature internationale de Rosenfield. Il s'agit d'une nomenclature numérique : aux antigènes D, C, E, c, e correspondent respectivement les chiffres 1, 2, 3, 4, 5. Lorsque l'antigène est présent, le chiffre apparaît seul. Lorsque l'antigène est absent, le chiffre est précédé du signe « - ». Pour mieux comprendre cette nomenclature, voici un aperçu de principaux phénotypes RH dans la population française.

Phénotype	Nomenclature de Rosenfield	RH standard	Fréquence (en France)
D+ C+ E- c+ e+	RH 1, 2, -3, 4, 5	RH+	35%
D+ C+ E- c- e+	RH 1, 2, -3, -4, 5	RH+	20%
D- C- E- c+ e+	RH -1, -2, -3, 4, 5	RH-	15%
D+ C+ E+ c+ e+	RH 1, 2, 3, 4, 5	RH+	13%
D+ C- E+ c+ e+	RH 1, -2, 3, 4, 5	RH+	12%

Contrairement à ce qu'on observe dans le système ABO, il n'existe pas d'anticorps réguliers dans le système RH. Des anticorps irréguliers (de type IgG) peuvent toutefois apparaître à la suite d'une transfusion incompatible ou d'une grossesse, l'antigène le plus immunogène étant l'antigène D ($D > C > c > E > e$).

Ainsi, en cas de transfusion sanguine, il est aussi important de connaître les statuts RH du donneur et du receveur afin d'éviter tout accident. La règle étant qu'on ne peut transfuser un sang RH+ qu'à un receveur RH+. Un sang RH- peut être transfusé à un receveur RH- ou éventuellement RH+.

c. Le système Kell

D'un point de vue simplifié¹⁰, le système Kell comporte deux antigènes principaux, de nature glycoprotéique, codés par un même gène KEL possédant deux allèles K et k codominants :

- l'antigène K, KEL1 ou Kell ;
- l'antigène k, KEL2 ou Cellano.

Génotype	Phénotype	Fréquence (en France)
kk	K- k+	91%
KK	K+ k-	9%
Kk	K+ k+	

Comme pour le système RH, il n'existe pas d'anticorps réguliers pour le système Kell, mais des anticorps irréguliers peuvent apparaître car l'antigène K est très immunogène. Ainsi, l'anticorps le plus fréquent est l'anticorps anti-K, l'anticorps anti-k étant exceptionnel.

Comme précédemment, la connaissance du phénotype Kell est donc importante en transfusion. La règle étant qu'il faut respecter systématiquement l'absence de l'antigène K.

2. Détermination des phénotypes (30, 32, 33)

La détermination des groupes sanguins ABO, du phénotype Rhésus complet et du phénotype Kell doit être faite si la femme ne possède pas de carte de groupe sanguin complète. Elle nécessite deux prélèvements prescrits lors de la 1^e consultation (avant la fin du 3^e mois) et de la 6^e consultation (8^e mois).

¹⁰ Le système Kell est en réalité plus complexe, K correspondant à au moins 23 antigènes différents.

Le système ABO

La détermination du phénotype ABO fait appel à des techniques d'agglutination. Elle utilise deux méthodes complémentaires :

- l'épreuve globulaire de Beth-Vincent, qui utilise des sérums tests d'anticorps anti-A et anti-B afin de déterminer les antigènes présents à la surface des hématies à tester ;
- l'épreuve sérique de Simonin, qui utilise des hématies tests A et B afin de déterminer les anticorps présents dans le sérum à tester.

Pour que la recherche soit validée, il faut que les deux résultats soient concordants. Une recherche correspond à deux réalisations exécutées par deux techniciens différents, sauf si le laboratoire utilise un automate. La détermination définitive du phénotype ABO nécessite obligatoirement la réalisation des deux épreuves (globulaire et sérique) sur deux prélèvements différents.

Le système Rhésus

Comme précédemment, la détermination du phénotype RH fait appel à une technique d'agglutination. Elle utilise des sérums tests d'anticorps dirigés contre les différents antigènes du système RH : antigènes anti-D, anti-C, anti-E, anti-c, anti-e. La détermination définitive du phénotype nécessite également deux prélèvements différents.

Le système Kell

Sur le même principe, la détermination du phénotype Kell utilise des anticorps anti-K et nécessite deux prélèvements différents.

3. Intérêt de cette détermination lors de la grossesse (30)

La connaissance de ces phénotypes est importante pour prévenir les incompatibilités sanguines fœto-maternelles. En effet, comme nous venons de le voir, il existe à la fois des anticorps réguliers de type IgM, et des anticorps irréguliers de type IgG. Les IgM ne passent pas la barrière placentaire, mais les IgG peuvent la passer. Ainsi, si la mère et le fœtus n'ont pas les mêmes phénotypes et que la mère possède des anticorps irréguliers, il se peut que ces anticorps passent dans le sang du fœtus et se fixent sur les hématies, pouvant ainsi provoquer leur destruction et donc une anémie. La maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN) en est un exemple que nous allons développer ci-après.

D. Recherche des agglutinines irrégulières (RAI)

1. Rappels et pré-requis (30, 34)

On appelle agglutinines irrégulières les anticorps irréguliers pouvant apparaître après contact avec l'antigène érythrocytaire correspondant, majoritairement après une transfusion incompatible ou une grossesse.

Normalement, au cours de la grossesse, il n'y a pas de contact direct entre le sang maternel et le sang fœtal. Mais en cas de petits traumatismes pendant la grossesse (choc abdominal, amniocentèse, etc) ou lors de l'accouchement, du sang fœtal peut passer dans le sang maternel et induire une réaction immunitaire avec production d'anticorps irréguliers (hémolysines) dirigés contre les antigènes érythrocytaires du fœtus. Il est à noter que cette situation est également possible en cas d'avortement spontané, d'IMG ou d'IVG.

2. Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) (30, 34)

La recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) est prescrite lors de la 1^e consultation (avant la fin du 3^e mois). Si le résultat est positif, il faut réaliser l'identification et le titrage des anticorps.

Si la femme est RH+, la RAI n'est pas represcrite. Mais si la femme est RH- ou si elle a déjà été transfusée, la RAI est represcrite à la 4^e et à la 6^e consultation (6^e et 8^e mois).

Ces anticorps irréguliers sont recherchés par la méthode de Coombs indirect. Cette technique consiste à confronter une gamme d'hématies dont on connaît les antigènes au sérum à tester. Les hématies ayant fixé une IgG sont ensuite agglutinées à l'aide d'un sérum contenant des anticorps anti-IgG.

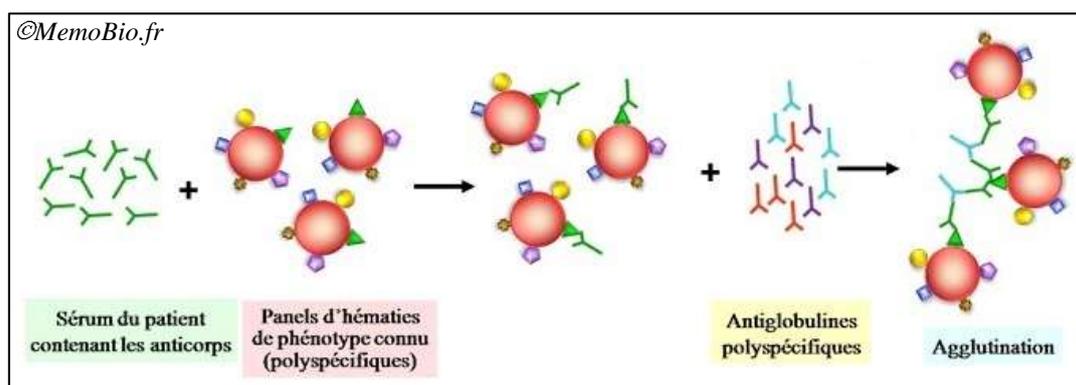


Figure 3 : Principe du test de Coombs indirect

En cas de RAI positive, une identification et un titrage des agglutinines irrégulières sont réalisés afin de déterminer s'il s'agit d'une situation à risque d'incompatibilité sanguine fœto-maternelle, l'anticorps le plus problématique étant l'anticorps anti-D (mais aussi anti-K, anti-c, etc).

3. Intérêt de cette recherche lors de la grossesse (5, 30, 34)

Comme évoqué précédemment, les anticorps irréguliers peuvent passer dans le sang du fœtus et se fixer sur les hématies, provoquant ainsi la MHNN. Il est à noter que certains anticorps irréguliers peuvent aussi détruire les plaquettes ou les leucocytes du fœtus ou du nouveau-né, mais ces situations sont très rares. La RAI permet donc de prévenir les conséquences des incompatibilités fœto-maternelles.

La MHNN est dans la majorité des cas liée à la présence d'agglutinines irrégulières anti-D chez la mère. Ces agglutinines peuvent apparaître lors d'une première grossesse si la mère RH⁻ porte un enfant RH⁺. Au cours d'une seconde grossesse d'un enfant RH⁺, les anticorps anti-D passent alors la barrière placentaire et provoquent une hémolyse fœtale d'intensité variable avec libération de bilirubine.

La bilirubine est un pigment jaune issu principalement de la dégradation de l'hémoglobine (mais aussi d'autres hémoprotéines comme la myoglobine, les cytochromes tissulaires, etc). Chez l'adulte, la bilirubine libérée par la dégradation des hématies est transportée jusqu'au foie afin d'y subir une glycurono-conjugaison, puis est éliminée en majorité dans les fèces et en faible quantité dans les urines (c'est d'ailleurs elle qui leur donne leur couleur).

Au cours de la grossesse, la bilirubine fœtale est transportée au niveau du placenta afin d'être conjuguée et éliminée par le foie maternel. A la naissance, le foie du nouveau-né est encore immature ; la bilirubine libre s'accumule alors temporairement dans l'organisme, provoquant ainsi un ictère physiologique bref et peu intense (« jaunisse ») qui disparaît en quelques jours.

En cas de MHNN, une hémolyse minime se manifeste à la naissance par une anémie et un ictère anormalement sévère ou prolongé chez le nouveau-né. Une hémolyse massive peut quant à elle conduire à la mort du fœtus *in utero* par accumulation de bilirubine libre au niveau des noyaux gris centraux du cerveau ; on parle alors d'ictère nucléaire.

4. Conduite à tenir en fonction des résultats (5, 7, 18, 30, 34, 35)

a. Chez une femme RH+

Dans ce cas de figure, il n'y a pas de risque d'allo-immunisation RH maternelle, et donc pas de risque de MHNN quel que soit le phénotype RH du fœtus. En effet, comme vu précédemment, l'anticorps le plus à risque d'incompatibilité sanguine fœto-maternelle est l'anticorps anti-D. Les autres cas (anticorps anti-K, etc) sont beaucoup plus rares et ne seront pas abordés ici.

b. Chez une femme RH-, si la RAI est positive : surveillance du risque d'anémie fœtale

Lorsque la RAI est positive et que l'identification des agglutinines irrégulières révèle la présence d'anticorps anti-D, le risque d'hémolyse fœtale n'existe que si le fœtus est RH+.

Il est aujourd'hui possible de déterminer le phénotype RH standard du fœtus en utilisant le sang maternel grâce à une méthode d'amplification du gène RHD à partir de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel. Si le fœtus est détecté comme RH+, un dosage des anticorps irréguliers est alors réalisé pour déterminer le niveau de risque d'anémie fœtale et adapter la prise en charge (surveillance des anticorps ± dosage-titrage des anticorps ± surveillance échographique).

Lorsqu'une anémie fœtale est détectée au cours de la grossesse à un âge gestationnel faible, le fœtus peut bénéficier d'une transfusion *in utero* par ponction du cordon (sous guidage échographique). A un âge gestationnel plus avancé, la découverte d'une anémie fœtale peut conduire à une décision d'extraction du fœtus. A la naissance, la prise en charge du nouveau-né comporte une transfusion en cas d'anémie et une photothérapie en cas d'ictère sévère.

c. Chez une femme RH-, si la RAI est négative : prévention du risque d'allo-immunisation maternelle

Chez une femme RH-, une allo-immunisation RH est possible si le fœtus est RH+. Le phénotype RH standard du bébé peut être déterminé pendant la grossesse à partir du sang maternel grâce à une méthode d'amplification du gène RHD (voir précédemment), ou à la naissance à partir du sang du cordon ombilical.

L'allo-immunisation peut être prévenue par injection chez la mère d'IgG anti-D par voie IM ou IV (spécialité : Rhophylac®). Ces IgG se fixent sur les globules rouges fœtaux et bloquent ainsi la réponse immunitaire maternelle.

L'injection doit être faite dans les 72 heures suivant l'accouchement ou l'évènement à risque (type amniocentèse, IVG, etc). Une injection prophylactique au cours de la grossesse peut également être faite en l'absence d'évènement à risque, mais elle ne se substitue en aucun cas à l'injection faite après l'accouchement.

Les posologies recommandées sont les suivantes :

- prophylaxie *ante-partum* planifiée : dose unique de 300 µg (1500 UI) par voie IM ou IV, à 28-30 semaines de grossesse ;
- prophylaxie *ante-partum* suite à un évènement à risque : dose unique de 300 µg (1500 UI) par voie IM ou IV, à répéter toutes les 6 à 12 semaines si nécessaire ;
- prophylaxie *post-partum* :
 - 200 à 300 µg (1000 à 1500 UI) en IM ;
 - 200 µg (1000 UI) en IV.

Si une hémorragie fœto-maternelle importante (> 4 ml) est soupçonnée, par exemple lors d'une anémie fœtale ou d'une mort *in utero*, des doses complémentaires d'IgG anti-D doivent être administrées. Ces doses sont calculées en fonction de la quantité d'hématies fœtales détectées dans le sang maternel par la méthode de Kleihauer, sur la base de 10 µg (50 UI) de Rhophylac® par 0,5 ml d'hématies fœtales (1 ml de sang fœtal).

Le test de Kleihauer, réalisé à partir d'un frottis sanguin, est basé sur la différence de résistance entre les hémoglobines fœtale (HbF) et adulte (HbA) à une solution acide : l'HbF est résistante, tandis que l'HbA est éluée des hématies adultes sous l'effet de la solution. Ainsi, lors de la lecture du frottis au microscope après coloration, les hématies fœtales apparaissent en rose, tandis que les hématies maternelles, dont il ne reste que les stromas vides, ne sont pas colorées.

Le résultat est exprimé en nombre d'hématies fœtales pour 10 000 hématies maternelles. On en déduit alors le volume de globules rouges fœtaux, sachant que le rapport « 1 hématie fœtale pour 10 000 hématies maternelles » correspond à 0,25 ml d'hématies fœtales, soit 0,5 ml de sang fœtal.

E. Sérologie de la syphilis

1. Rappels et pré-requis (36, 37, 38)

a. Epidémiologie

La syphilis est une maladie infectieuse due à une bactérie de la famille des Spirochètes, le tréponème pâle, ou *Treponema pallidum*. C'est une bactérie très fragile qui ne survit pas en dehors de l'organisme humain, c'est pourquoi la contamination se fait principalement par voie sexuelle (risque estimé à 30%) ou lors de la grossesse (par voie transplacentaire ou par contact direct au moment de l'accouchement). La persistance d'anticorps anti-tréponémiques ne confère pas d'immunité ; les réinfections sont donc possibles.



©Phil.cdc.gov

Il est à noter qu'il existe d'autres tréponématoses de transmission non sexuelle qui rendent les sérologies syphilis positives au même titre que *T. pallidum*. Ces tréponématoses, observées dans certaines régions chaudes du globe, sont le Bèjel (*T. endemicum*), le Pian (*T. pertenue*) et la Pinta (*T. carateum*). De même, d'autres bactéries de la famille des Spirochètes, comme *Borrelia burgdorferi* (maladie de Lyme) et *Leptospira interrogans* (leptospirose), rendent les sérologies dites « non spécifiques » positives.

La syphilis était autrefois une maladie à déclaration obligatoire, mais une modification du CSP en juillet 2000 a levé l'obligation de déclarer les maladies vénériennes. En contrepartie, un système de surveillance de la syphilis a été mis en place par l'InVS. 857 cas ont été recensés en 2012, mais ce nombre est probablement sous-estimé.

b. Clinique

On distingue plusieurs stades dans l'évolution de la maladie :

- la période d'incubation, qui est d'environ 3 semaines mais qui peut varier entre 10 et 90 jours ;
- la syphilis récente, qui regroupe la syphilis primaire, la syphilis secondaire et la syphilis latente précoce ;
- la syphilis tardive, qui regroupe la syphilis latente tardive et la syphilis tertiaire.

Syphilis primaire

La syphilis primaire dure de 4 à 6 semaines. Elle est caractérisée par l'apparition au point d'inoculation d'un chancre induré et indolore, qui régresse spontanément même en l'absence de traitement. On observe également pendant cette phase une adénopathie indolore et non suppurative, inguinale le plus souvent, liée à la dissémination lymphatique des tréponèmes.

Syphilis secondaire

La syphilis secondaire dure de quelques mois à 2 ans et correspond à la forme disséminée de la maladie. C'est une phase bénigne mais très contagieuse. Elle est caractérisée par une adénopathie, des signes généraux infectieux (type syndrome pseudo-grippal avec fièvre et arthralgies) et une éruption cutanée polymorphe (notamment palmo-plantaire).

L'éruption cutanée se compose de deux phases successives :

- la roséole syphilitique, ou première floraison, caractérisée par des macules rose pale, non prurigineuses, localisées sur le tronc ;
- les floraisons secondaires, caractérisées par des syphilides, papules cuivrées qui desquament, à localisation majoritairement palmo-plantaire, mais également retrouvées sur le tronc, le visage ou les muqueuses.

Syphilis latente

La phase de latence est asymptomatique et peut durer plusieurs années. On distingue la syphilis latente précoce (moins d'un an d'évolution) de la syphilis latente tardive (plus d'un an d'évolution). Durant cette latence, la contagiosité est faible mais la transmission materno-fœtale reste possible.

Syphilis tertiaire

La syphilis tertiaire survient 2 à 10 ans après l'infection. C'est une phase non contagieuse. Elle est caractérisée par l'atteinte de certains organes spécifiques :

- le système nerveux central (tabès), avec de violentes douleurs des membres, une ataxie voire une paralysie générale ;
- la peau, les os et les viscères, avec l'apparition de gommages, qui sont des indurations de 2 à 3 cm de diamètre qui évoluent vers l'ulcération ;
- le système cardio-vasculaire, avec des aortites et des anévrismes.

2. Sérologie de la syphilis (38, 39)

La sérologie de la syphilis est obligatoire au premier trimestre. Elle est prescrite lors de la 1^e consultation (avant la fin du 3^e mois).

Une seconde sérologie doit être proposée au troisième trimestre chez les femmes à risque élevé : toxicomanie, prostitution, immigration récente d'une zone d'endémie (Afrique noire), découverte d'une IST, etc.

a. Méthodes

Le diagnostic de la syphilis repose sur la recherche d'anticorps correspondant à deux types d'antigènes différents : les Ag cardiolipidiques (non spécifiques) et les Ag tréponémiques (spécifiques).

Ce diagnostic nécessite donc l'utilisation de deux méthodes sérologiques :

- une méthode à antigène non tréponémique : VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), RPR (Rapid Plasma Reagin test) ;
- une méthode à antigène tréponémique : TPHA (Treponema Pallidum Haemagglutination Assay), FTA-Abs (Fluorescent Treponemal Assay Absorption), ELISA.

Les méthodes couramment utilisées sont le VDRL et le TPHA. En cas de positivité, une quantification du titre doit être systématiquement réalisée. Le FTA-Abs peut également être utilisé en confirmation lorsqu'un des deux tests se révèle positif.

VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)

Cette méthode, dite non tréponémique ou cardiolipidique, repose sur la recherche d'anticorps dirigés contre un antigène de nature phospholipidique, le cardiolipide. Cet antigène est commun aux tréponèmes, mais il est également présent dans de nombreux organismes vivants (bactéries, végétaux, animaux) et notamment dans le cœur du bœuf (d'où son nom).

LE VDRL est donc un test non spécifique, mais il est simple et sensible. Il se négative après traitement ou dans les syphilis tardives après de nombreuses années. Il est donc utilisé à la fois pour poser le diagnostic de syphilis et pour surveiller l'efficacité du traitement.

Ce test consiste à confronter des antigènes cardiolipidiques fixés sur un support inerte au sérum à tester. Si le sérum contient des anticorps anti-cardiolipide, il se produit une réaction d'agglutination visible à l'œil nu ou au microscope à faible grossissement.

TPHA (Treponema Pallidum Haemagglutination Assay)

Cette méthode, dite tréponémique, est quant à elle spécifique des tréponèmes pathogènes (vénériens ou non) car elle repose sur la recherche d'anticorps dirigés contre des antigènes tréponémiques.

Le TPHA reste toutefois positif après traitement du fait de la persistance des anticorps, c'est pourquoi il est utilisé uniquement pour confirmer le diagnostic de syphilis, et non pour surveiller l'efficacité du traitement.

Ce test consiste à confronter le sérum à tester à un lysat de tréponèmes pathogènes préalablement fixé sur des érythrocytes. Si le sérum contient des anticorps anti-tréponème, il se produit une hémagglutination (agglutination des érythrocytes) visible à l'œil nu ou au microscope.

FTA-Abs (Fluorescent Treponemal Assay Absorption)

Ce test est similaire au TPHA. Il utilise des tréponèmes pathogènes tués fixés sur une lame auxquels on confronte le sérum à tester. La fixation d'anticorps sur les tréponèmes est mise en évidence par l'utilisation d'anticorps anti-Ig humaine marqués par l'isothiocyanate de fluorescéine et observables au microscope à fluorescence.

Sur le même principe, l'utilisation d'un conjugué fluorescent anti-IgM¹¹ est utile pour le diagnostic de syphilis congénitale.

b. Résultats

Cinétique des anticorps au cours de la syphilis

	Stade	TPHA	VDRL	FTA-Abs	FTA-Abs IgM
Syphilis non traitée	primaire	+ dès 7-10 jours	+ dès 10-15 jours	+ dès 5-7 jours	+ dès 5-7 jours
	secondaire	++	++	++	++
	latente	+	+ faible ou -	+	+ ou -
	tertiaire	+	+ faible ou -	+	+ ou -
Syphilis guérie	/	+	- en 1 ou 2 ans ou + faible si ttt ¹² tardif	+	- (délai variable)

Interprétation des résultats

VDRL	TPHA	FTA-Abs	Diagnostic
-	-	/	sérologie négative mais attention si contagé récent
-	+	+ ou -	syphilis ancienne non traitée (rare) ou traitée tardivement ou TPHA faux positif
+	-	+	syphilis primaire (rare)
		-	VDRL faux positif (Ac anti-cardiolipine)
+	+	+	syphilis non traitée ou traitée tardivement

¹¹ Pour rappel, les IgM maternelles ne passent pas la barrière placentaire. Ainsi, si des IgM anti-tréponème sont détectées chez le nouveau-né, ce sont ses propres IgM produites en réponse à l'infection par le tréponème.

¹² ttt : traitement

3. Intérêt de cette sérologie lors de la grossesse (5, 36, 40)

La survenue d'une syphilis pendant la grossesse peut être responsable de complications tant pour la mère que pour le fœtus. Les principales complications sont une fausse couche, une mort fœtale *in utero*, un retard de croissance intra-utérin (RCIU), un accouchement prématuré ou un syndrome de syphilis congénitale.

Le diagnostic de syphilis congénitale n'est pas toujours évident car deux tiers des nouveau-nés atteints sont asymptomatiques. La syphilis congénitale est responsable d'une atteinte multi-organe pouvant causer principalement des séquelles neurologiques et osseuses, voire des décès durant la période néonatale. On distingue la syphilis congénitale précoce, qui survient avant deux ans de vie, de la syphilis congénitale tardive, qui survient après deux ans de vie.

La syphilis congénitale précoce

Les principaux symptômes de la syphilis congénitale précoce sont :

- un écoulement nasal survenant 1 à 2 semaines avant l'éruption cutanée et contenant d'importantes quantités de *T. pallidum* ;
- une éruption maculo-papuleuse pouvant être accompagnée d'un pemphigus¹³ palmo-plantaire et d'un ictère cutanéomuqueux ;
- une ostéochondrite métaphysaire¹⁴ ou une périostite¹⁵ ;
- une hépatosplénomégalie, une polyadénopathie ;
- l'atteinte du SNC est asymptomatique.

La syphilis congénitale tardive

Les symptômes d'une syphilis congénitale tardive sont :

- des anomalies des incisives (dents espacées et encochées) ;
- un défaut du palais osseux ;
- une kératite interstitielle (inflammation de la cornée) ;
- une atteinte de la VIII^e paire crânienne associée à une surdité ;
- des rhagades (fentes cutanées péri-orificielles).

Le diagnostic de la syphilis chez la femme enceinte est donc important afin d'éviter toute transmission au fœtus. Le risque d'infection du fœtus est estimé entre 30 à 60% en l'absence de traitement. Ce risque est d'autant plus élevé que la syphilis maternelle est récente (primaire ou secondaire) et augmente avec le terme de la grossesse ; on considère que le tréponème est capable de traverser le placenta dès la 14^e SA.

¹³ Pemphigus : Dermatose caractérisée par des lésions à type de bulles ou de croûtes.

¹⁴ Ostéochondrite métaphysaire : Anomalie de croissance de l'os au niveau de la métaphyse.

¹⁵ Périostite : Inflammation des couches supérieures de l'os qui assurent la croissance en épaisseur.

En cas de syphilis maternelle, un traitement avant le quatrième mois de grossesse permet de rendre le risque de contamination fœtale quasiment nul. Au contraire, le risque de syphilis congénitale est important si la syphilis est traitée moins d'un mois avant l'accouchement.

4. Conduite à tenir en fonction des résultats (5, 18, 36, 40, 41)

Lorsqu'une syphilis est diagnostiquée, le traitement de choix est la Pénicilline G. La posologie est adaptée en fonction du stade de l'infection :

- syphilis récente : Extencilline®¹⁶ 2,4 MUI en IM, en une seule injection (benzathine-benzylpénicilline = Pénicilline G retard) ;
- syphilis tardive : Extencilline® 2,4 MUI en IM, une injection par semaines pendant 3 semaines.

En cas d'allergie de la femme enceinte aux pénicillines, il est préférable de la désensibiliser avec des doses progressives de Pénicilline plutôt que d'utiliser un autre antibiotique (Ceftriaxone, Erythromycine).

Lors du traitement de la syphilis, il est possible d'observer une réaction d'Herxheimer. Lors de la grossesse, la fréquence de cette réaction est estimée à 40%. Elle correspond à une réaction allergique causée par la destruction des tréponèmes qui libèrent des substances antigéniques. Elle se manifeste par une fièvre, des myalgies et des céphalées, et augmenterait le risque d'accouchement prématuré. Elle pourrait être prévenue par une bonne hydratation et l'utilisation de Paracétamol ; l'utilisation de corticoïdes reste discutée.

Suite au dépistage et au traitement, la femme enceinte doit être suivie mensuellement. Le suivi des taux sériques d'anticorps permet de surveiller l'efficacité du traitement. Le VDRL doit se négativer, mais les autres tests peuvent quant à eux rester positifs. La surveillance échographique est également importante afin de surveiller l'apparition de signes évocateurs d'une syphilis congénitale.

Les signes échographiques de la syphilis sont :

- une anasarque¹⁷ fœto-placentaire avec de l'ascite¹⁸ ;
- un hydramnios¹⁹ ;
- une hépatomégalie et une splénomégalie ;
- un intestin dilaté ou hyperéchogène ;
- une mort fœtale.

¹⁶ Suite à un arrêt de commercialisation au cours de l'année 2014, la spécialité Extencilline® (disponible en officine) est remplacée par Sigmacillina®, spécialité italienne disponible uniquement en pharmacie hospitalière.

¹⁷ Anasarque : Syndrome œdémateux généralisé.

¹⁸ Ascite : Epanchement de liquide dans la cavité péritonéale, le péritoine étant la membrane qui tapisse l'intérieur de la cavité abdominale.

¹⁹ Hydramnios : Excès de liquide amniotique.

La recherche d'autres IST doit également être proposée à la femme enceinte, notamment les hépatites B et C et l'infection par le VIH.

A la naissance, le niveau de risque pour le nouveau-né d'être contaminé est évalué en fonction de plusieurs critères : le terme de la grossesse lors du dépistage et du traitement de la syphilis, l'évolution du VDRL chez la mère, les signes cliniques, les résultats des tests sérologiques (VDRL, FTA-Abs), etc.

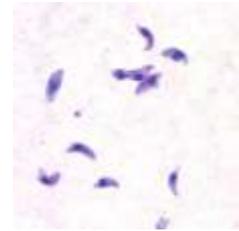
L'OMS recommande qu'un nouveau-né infecté ou fortement suspecté de l'être soit traité par 100 000 à 150 000 UI/kg/jour de Pénicilline pendant 10 jours. Il recommande également qu'un nouveau-né asymptomatique né d'une mère séropositive soit traité par une dose unique de 50 000 UI/kg de Pénicilline. Dans tous le cas, une surveillance du nouveau-né sera mise en place, avec notamment un suivi sérologique.

F. Sérologie de la toxoplasmose

1. Rappels et pré-requis (42, 43, 44, 45, 46)

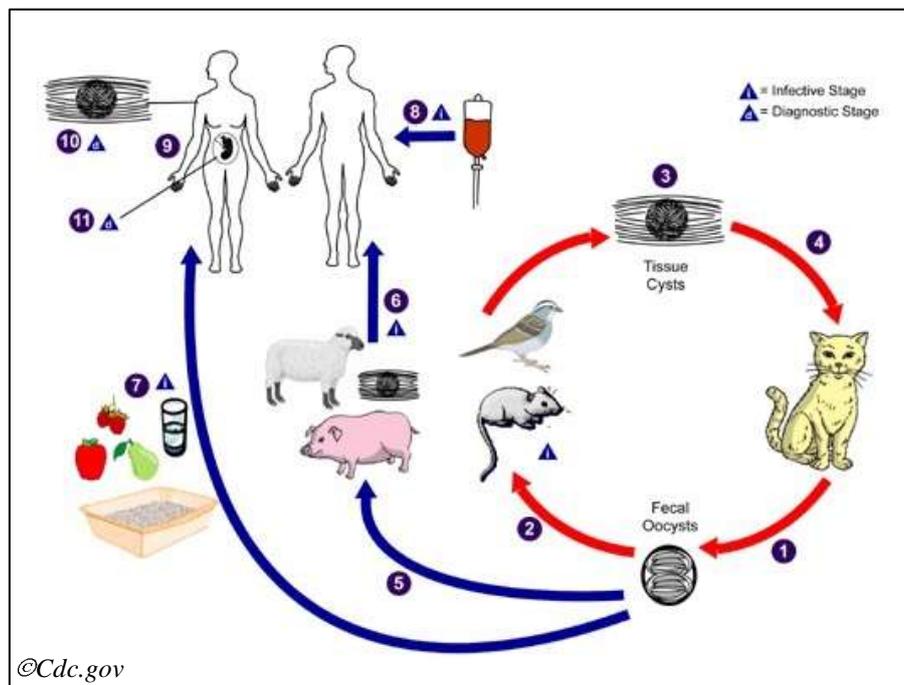
a. Epidémiologie

La toxoplasmose est une infection parasitaire fréquente en France : on estime que 50% de la population est infectée, le plus souvent de manière asymptomatique. Elle est causée par *Toxoplasma gondii*, un parasite unicellulaire appartenant au règne des protistes (ou protozoaires), à l'embranchement des Apicomplexa.



©Cdc.gov

Pour comprendre le mode de transmission, voici un rappel du cycle parasitaire du toxoplasme. Ce cycle est indirect : il comporte une phase de reproduction sexuée chez l'hôte définitif (chats), et une phase de reproduction asexuée chez les hôtes intermédiaires (porcs, moutons, rongeurs, oiseaux).



©Cdc.gov

Figure 4 : Cycle parasitaire du toxoplasme

Les chats éliminent dans leurs déjections des oocystes qui deviennent infectants en un à cinq jours et résistent plusieurs mois sur le sol. Les hôtes intermédiaires ingèrent ces oocystes qui se transforment en tachyzoïtes (forme de prolifération rapide) dans l'intestin puis diffusent dans tout l'organisme par voie sanguine. Ils se transforment ensuite en bradyzoïtes (forme infectante) et forment des kystes au sein des tissus musculaires et nerveux (le parasite est limité aux organes à faible réponse immunitaire : œil, cerveau, muscles). Les chats s'infectent alors en ingérant la viande parasitée de leurs proies. Mais ils peuvent aussi s'infecter directement en ingérant des oocystes présents sur le sol.

De la même façon, l'homme peut se contaminer :

- par ingestion de viande crue ou mal cuite (bradyzoïtes ou « kystes ») ;
- par ingestion de fruits et légumes souillés et mal lavés (oocystes) ;
- par ingestion d'eau contaminée (rare du fait des critères de traitement et de filtration de l'eau en France) ;
- par « inhalation » de la litière d'un chat contaminé (oocystes) ;
- par transfusion sanguine ou transplantation d'organe ;
- par voie transplacentaire.

Chez les sujets en bonne santé, la toxoplasmose est le plus souvent bénigne. Mais elle peut être grave chez les sujets immunodéprimés ainsi que chez les femmes enceintes avec un risque de toxoplasmose congénitale. Il est à noter que la persistance des kystes du parasite dans l'organisme confère une « immunité » protectrice à vie, avec présence d'IgG.

Selon l'ANSES, le nombre d'infections acquises au cours de la grossesse est estimé à 2700 par an. En 2010, 244 cas de toxoplasmose congénitale ont été diagnostiqués.

b. Clinique

Chez le sujet immunocompétent, on distingue trois formes cliniques de toxoplasmose.

La forme inapparente est la plus courante (80% des cas). Elle est asymptomatique, avec absence de fièvre ; seuls des ganglions cervicaux sont perceptibles durant une semaine.

La forme subaiguë (15 à 20% des cas) donne un tableau clinique comparable à celui de la mononucléose infectieuse. Elle se manifeste par une adénopathie cervicale, une fièvre prolongée à 38°C, une asthénie et une augmentation du taux de monocytes ; la guérison est relativement lente.

La forme aiguë est rare mais peut être mortelle. Elle est caractérisée par de la fièvre, des lésions oculaires, cardiaques, pulmonaires et neurologiques, ainsi qu'une phase de septicémie prolongée avec excrétion de tachyzoïtes dans les fluides corporels (larme, salive, urine, lait). Chez le sujet immunodéprimé, le tableau clinique est souvent lié à la réactivation de kystes et s'apparente à cette forme aiguë.

c. Rappels d'immunologie

Pour mieux comprendre la suite de ce chapitre, faisons un rappel de l'évolution de la production des anticorps après l'infection par le toxoplasme.

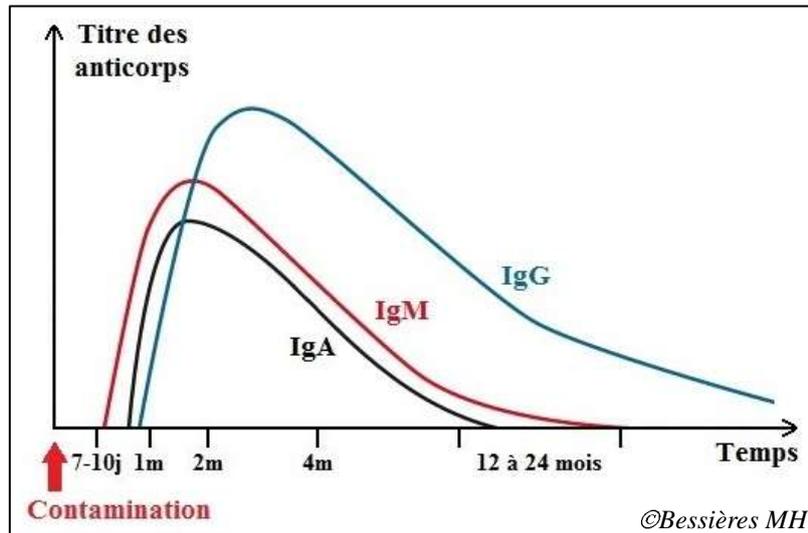


Figure 5 : Cinétique d'évolution des anticorps après contamination par le toxoplasme

Les premiers anticorps produits après l'infection sont les IgM ; ils constituent la réponse primaire. Leur titre atteint un maximum dans les premières semaines, puis diminue progressivement ; ils persistent entre 6 et 12 mois. Pour rappel, les IgM maternelles ne passent pas la barrière placentaire.

Les IgG sont produites au cours de l'infection ; elles constituent la réponse secondaire. Leur titre atteint un maximum en 2 à 3 mois, puis diminue progressivement. Mais à la différence des IgM, elles persistent à vie à un titre faible. Et pour rappel, les IgG sont capables de passer la barrière placentaire.

Les IgA sont produites dans le premier mois de l'infection. Leur titre atteint un maximum en 2 à 3 mois, puis diminue progressivement pour finalement se négativer au bout de 12 mois. Tout comme les IgM, les IgA maternelles ne passent pas la barrière placentaire.

2. Sérologie de la toxoplasmose (46, 47, 48)

La sérologie de la toxoplasmose est obligatoire au premier trimestre, sauf en cas de résultats écrits faisant considérer l'immunité comme acquise. Elle est prescrite lors de la 1^e consultation (avant la fin du 3^e mois).

Elle est répétée tous les mois jusqu'à l'accouchement si le résultat à la consultation précédente est négatif (immunité non acquise).

a. Méthodes

La détermination du statut sérologique vis-à-vis de la toxoplasmose repose sur la recherche des IgG et des IgM.

Cette recherche nécessite donc l'utilisation de méthodes sérologiques telles que :

- technique de référence : Dye test ;
- pour les IgG : méthode immunoenzymatique type ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), technique d'immunofluorescence IFI (ImmunoFluorescence Indirecte), méthodes d'agglutination ;
- pour les IgM : méthode d'immunocapture type ISAgA (ImmunoSorbent Agglutination Assay).

Les méthodes couramment utilisées sont l'immunofluorescence pour les IgG et l'immunocapture pour les IgM.

Dye test

Le Dye test, ou test de lyse des toxoplasmes, est la méthode de référence. Il consiste à confronter des toxoplasmes vivants au sérum à tester. Si le sérum contient des IgG ou des IgM dirigées contre des antigènes membranaires du toxoplasme, il se produit une lyse des toxoplasmes visible au microscope.

C'est un test ayant une bonne spécificité et qui détecte les anticorps rapidement en début d'infection, mais la complexité de sa réalisation le réserve à des laboratoires spécialisés. En effet, il nécessite des toxoplasmes vivants, ce qui implique l'entretien de la souche au laboratoire.

ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)

Les méthodes immunoenzymatiques, type ELISA, consistent à incuber des antigènes toxoplasmiques fixés sur un support solide avec une dilution du sérum à tester. La fixation d'Ig sériques sur les toxoplasmes est mise en évidence par l'utilisation d'anticorps anti-Ig humaine marqués par une enzyme. L'hydrolyse d'un substrat spécifique aboutit à la formation d'un composé coloré ou fluorescent quantifiable grâce à un spectrophotomètre ou un fluorimètre.

Ces méthodes détectent les IgG et les IgM selon la nature de l'anticorps anti-Ig utilisé. Toutefois, elles sont plus facilement utilisables pour la détection des IgG. En effet, la détection des IgM est plus difficile à cause d'un phénomène de compétition entre les IgG et les IgM lorsque les IgG sont en quantité importante dans le sérum.

IFI (ImmunoFluorescence Indirecte)

Cette méthode utilise des toxoplasmes inactivés fixés sur une lame auxquels on confronte le sérum à tester. La fixation d'Ig sériques sur les toxoplasmes est mise en évidence par l'utilisation d'anticorps anti-Ig humaine marqués par l'isothiocyanate de fluorescéine et observables au microscope à fluorescence.

L'IFI détecte les IgG et les IgM selon la nature de l'anticorps anti-Ig utilisé. Elle est d'excellente valeur pour la détection des IgG, mais se révèle de sensibilité et de spécificité médiocres pour les IgM.

Agglutination directe

La réaction d'agglutination directe met en présence une suspension de toxoplasmes formolés et le sérum à tester. Si le sérum contient des Ig dirigées contre des antigènes membranaires du toxoplasme, il se produit une agglutination des toxoplasmes. Pour rendre cette méthode spécifique des IgG, on utilise du 2-mercaptoéthanol (2-ME) qui élimine les IgM.

Une variante de ce test consiste à utiliser une suspension de toxoplasmes traités à l'acétone. Il a été observé que les sérums de sujets atteints de toxoplasmose à la phase aiguë agglutinent à la fois les suspensions traitées au formol et celles traitées à l'acétone, tandis que les sérums de sujets atteints d'une infection ancienne agglutinent plus fortement les suspensions au formol mais n'agglutinent pas ou peu les suspensions à l'acétone. Il est ainsi possible d'apprécier le stade de l'infection.

Hémagglutination indirecte

C'est une technique ancienne basée sur la fixation d'antigènes toxoplasmiques sur des hématies. Comme précédemment, l'emploi du 2-ME rend la réaction spécifique des IgG.

ISAgA (ImmunoSorbent Agglutination Assay)

Les méthodes d'immunocapture, type ISAgA, sont ici utilisées pour la détection des IgM. La première étape correspond à l'immunocapture des IgM du sérum par des antiglobulines anti-chaine μ humaine fixées sur un support. La seconde étape consiste à révéler les IgM en ajoutant des toxoplasmes qui vont alors s'agglutiner.

La révélation des IgM peut également se faire par technique immunoenzymatique, par ajout d'antigènes toxoplasmiques puis d'anticorps anti-toxoplasmiques marqués par une enzyme (ELISA inverse).

Test d'avidité des IgG

Ce test est une méthode complémentaire utilisée pour dater une primo-infection. L'avidité exprime l'intensité de la liaison des antigènes aux anticorps ; elle augmente au cours de la réponse immunitaire.

Il utilise un agent dissociant (type urée) perturbant la liaison Ag-Ac. Cet agent a peu d'effet sur la liaison des anticorps de forte avidité, mais en revanche il dissocie la liaison des anticorps de faible avidité. L'effet de l'agent est révélé par des méthodes immunoenzymatiques.

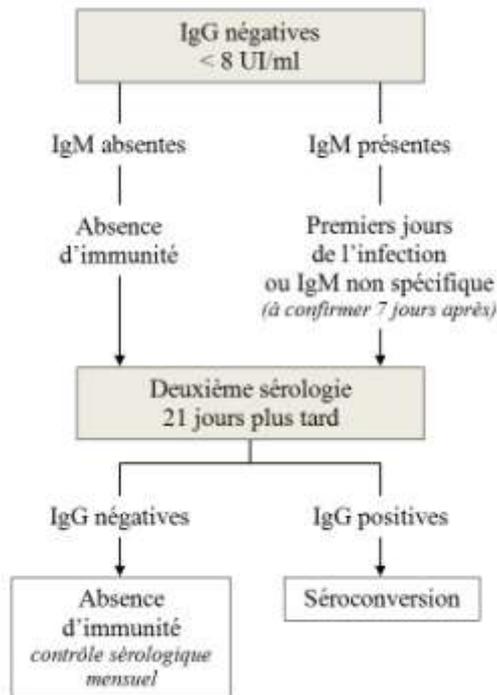
Recherche des IgA

La détection des IgA utilise des méthodes comparables à celle des IgM. C'est aussi une méthode complémentaire pour aider au diagnostic d'une infection récente ou pour différencier une réactivation sérologique d'une primo-infection.

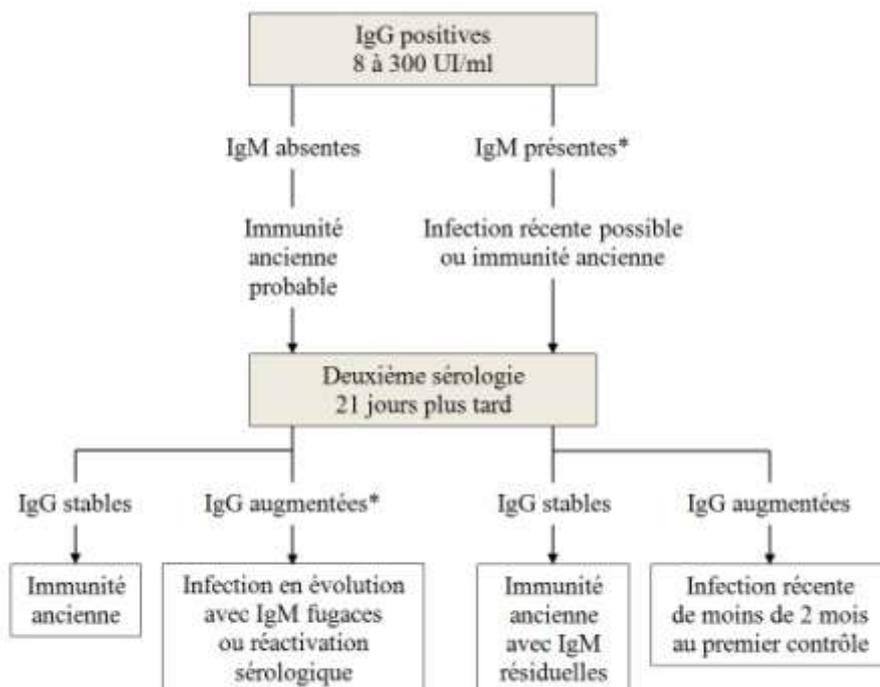
b. Résultats

Pour que l'interprétation des résultats soit possible, il faut réaliser deux sérologies à trois semaines d'intervalle. Si une primo-infection est suspectée, la mesure de l'avidité des IgG et/ou la recherche des IgA peuvent être réalisées en complément afin de dater plus précisément l'infection.

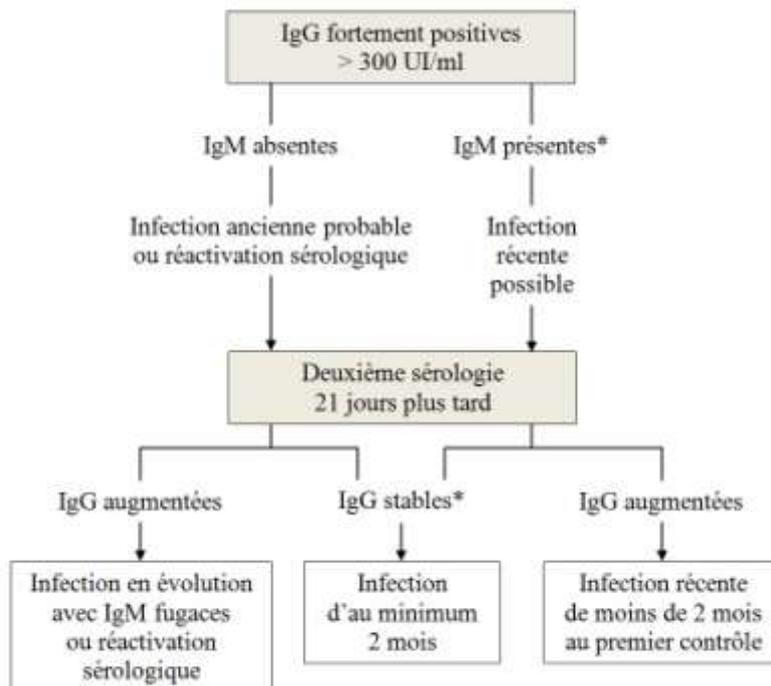
Cas des IgG négatives



Cas des IgG positives

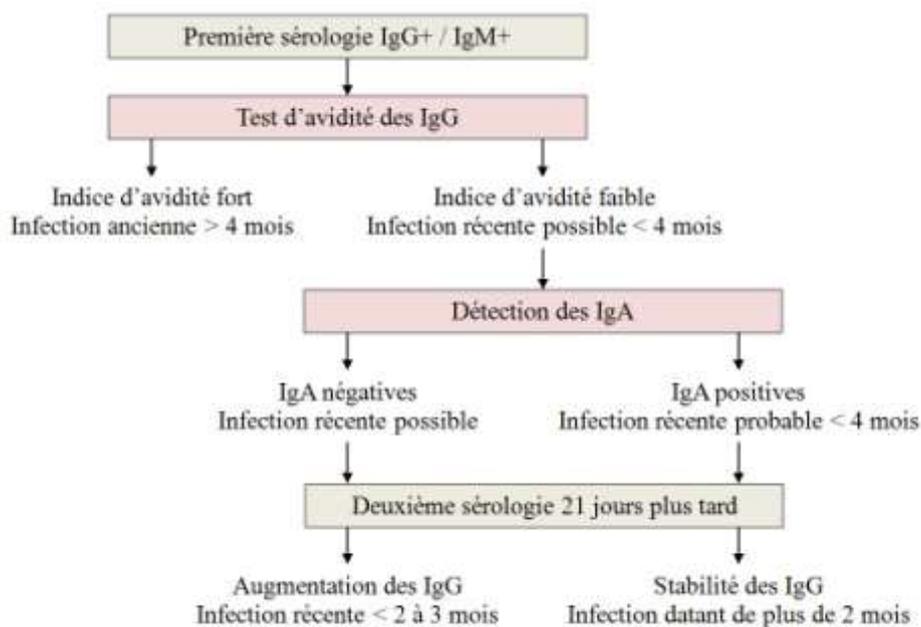


* Pratiquer un test complémentaire : avidité des IgG et/ou recherche des IgA



* Pratiquer un test complémentaire : avidité des IgG et/ou recherche des IgA

Test d'avidité des IgG et recherche des IgA



3. Intérêt de cette sérologie lors de la grossesse (45, 48, 49)

La contamination par le toxoplasme durant la grossesse peut avoir de graves conséquences pour le fœtus, avec le risque de toxoplasmose congénitale. Bien que la parasitémie maternelle soit brève, le toxoplasme se localise dans le placenta et y demeure jusqu'au terme de la grossesse, rendant la contamination du fœtus possible jusqu'à l'accouchement.

La gravité de l'atteinte fœtale est inversement proportionnelle au risque de transmission transplacentaire : la gravité de l'atteinte fœtale décroît avec l'âge gestationnel, tandis que le risque de transmission transplacentaire augmente avec le terme de la grossesse.

Terme de la grossesse	Taux de formes sévères	Risque de transmission
1 ^{er} trimestre	41%	4%
2 ^e trimestre	8%	25%
3 ^e trimestre	0%	50%

Ainsi, en début de grossesse (avant le 4^e mois), le risque de contamination fœtale est faible mais l'atteinte fœtale est grave, tandis qu'en fin de grossesse (après le 4^e mois), la transmission transplacentaire est plus importante mais la toxoplasmose fœtale est souvent bénigne ou latente. La période la plus dangereuse se situe entre 10 et 24 SA, car fréquence et gravité se conjuguent.

Toxoplasmose congénitale grave

Cette forme de toxoplasmose, de pronostic redoutable, est associée à une contamination de début de grossesse, dans les premiers mois de gestation. Sur le plan clinique, on distingue la forme classique de la forme se présentant comme une infection néo-natale grave.

Le tableau clinique classique de la toxoplasmose regroupe :

- une hydrocéphalie et une microcéphalie associées à une augmentation du périmètre crânien et au bombement des fontanelles ;
- des calcifications intracrâniennes correspondant à des foyers de nécrose calcifiés secondairement ;
- des signes neurologiques variés :
 - des crises convulsives, un retard psychomoteur ;
 - une hypotonie généralisée ou localisée à la nuque ;
 - des paralysies type monoplégie, hémiplégie ou paraplégie ;
- une atteinte oculaire :
 - une chorioretinite à l'origine de flous visuels, de myodésopsies (« mouches volantes »), d'une photophobie et d'une baisse de l'acuité visuelle ;
 - des lésions associées : strabisme, microphthalmie, cataracte, décollement de la rétine, atrophie du nerf optique, nystagmus, glaucome, uvéite antérieure, etc.

Le second tableau clinique se présente comme une infection néo-natale grave regroupant de la fièvre, un ictère et une hépato-splénomégalie.

Ces formes graves sont heureusement rarement observées en France grâce aux modalités de prise en charge de la séroconversion de la femme enceinte.

Toxoplasmose congénitale bénigne

La forme bénigne correspond à une contamination plus tardive au cours de la grossesse. Elle est diagnostiquée à la naissance ou au cours de la petite enfance.

Les principaux éléments cliniques de cette forme sont :

- une hydrocéphalie d'installation progressive ;
- des crises convulsives, un retard psychomoteur ;
- une chorioretinite.

Toxoplasmose congénitale latente

La forme latente est associée à une contamination de fin de grossesse. Elle représente environ 80% des toxoplasmoses congénitales en France.

Dans cette forme, le nouveau-né est cliniquement normal, le diagnostic est uniquement biologique. La prise en charge et le traitement sont alors importants pour éviter l'évolution en toxoplasmose congénitale bénigne. Toutefois, la principale difficulté reste la prévention des chorioretinites pouvant survenir après des mois ou des années.

4. Conduite à tenir en fonction des résultats (44, 46, 47, 48, 49)

a. Chez une femme séronégative

Lorsque le dépistage est négatif, le suivi sérologique mensuel est obligatoire jusqu'à l'accouchement. Parasitologues et obstétriciens s'accordent sur le fait qu'un dernier contrôle sérologique doit être fait 2 à 3 semaines après l'accouchement (du fait du délai d'apparition des anticorps) afin de ne pas passer à côté d'une contamination de l'extrême fin de grossesse, mais ce point ne figure pas encore dans la législation.

Des mesures hygiéno-diététiques sont également proposées aux femmes enceintes séronégatives afin de limiter le risque de contamination. Voici la liste de ces recommandations.

Concernant la consommation d'aliments :

- ne manger que de la viande bien cuite (cuisson à au moins 65°C) ;
- congeler la viande pour détruire les kystes du parasite (à -18°C ou à -12°C pendant 3 jours) ;
- éviter la charcuterie à base de viande crue ;
- éviter les viandes marinées, saumurées ou fumées ;
- éviter les mollusques consommés crus (huitres, moules, etc) ;
- éviter le lait de chèvre cru ;

- lors des repas pris en dehors du domicile, éviter les crudités et préférer les légumes cuits, et ne manger que de la viande bien cuite.

Concernant la préparation des aliments :

- se laver les mains et se brosser les ongles avant et après toute manipulation d'aliment ;
- laver soigneusement les fruits et légumes avant consommation ;
- lors de la manipulation de viande crue ou d'aliments souillés par de la terre, ne pas se toucher la bouche ou les yeux et se laver ensuite soigneusement les mains ;
- laver soigneux le plan de travail et les ustensiles utilisés après chaque manipulation d'aliment.

Concernant le jardinage :

- porter des gants pour jardiner ;
- se laver les mains et se brosser les ongles après avoir jardiné ou touché des objets souillés par de la terre ;
- éviter tout contact avec du matériel ayant pu être contaminé par des matières fécales de chat.

Si l'on possède un chat :

- éviter de le nourrir avec de la viande crue, préférer les aliments en boîte ;
- chaque jour, faire changer et laver la litière à l'eau bouillante par une autre personne ; si cela est inévitable, porter des gants et les désinfecter à l'eau bouillante ;
- ne pas entreposer la litière du chat dans la cuisine.

Il est à noter que les chats résidant strictement en appartement et recevant uniquement une alimentation traitée par la chaleur (conserves et croquettes indemnes de parasites) ne sont pas concernés par ces mesures car ils ne sont pas exposés au danger.

b. Chez une femme séropositive, dont l'infection est ancienne

Lorsque l'infection est ancienne, les kystes qui persistent dans l'organisme sont contrôlés par le système immunitaire, avec présence d'IgG. Le risque de transmission au fœtus est donc nul.

Une réactivation de l'infection est toutefois possible, notamment en cas d'immunosuppression de la femme enceinte : immunosuppression acquise (SIDA) ou thérapeutique (traitement immunosuppresseur suite à une greffe, chimiothérapie dans le cadre d'un cancer, etc). Dans ce cas, la conduite à tenir est la même que pour une femme enceinte en séroconversion.

c. Chez une femme en séroconversion

Lorsqu'une primo-infection est détectée au cours de la grossesse, un traitement par Spiramycine (Rovamycine®) à la posologie de 9 MUI/jour (en 3 prises) est instauré immédiatement et doit être poursuivi jusqu'à l'accouchement. En effet, ce traitement parasitostatique a la propriété de diminuer le risque de transmission au fœtus en se concentrant au niveau du placenta.

Vient ensuite la recherche de l'atteinte fœtale, en plusieurs étapes : diagnostic prénatal, néonatal puis postnatal.

Diagnostic prénatal

La recherche de l'atteinte fœtale passe par une surveillance échographique répétée (au moins tous les mois) et la réalisation d'une amniocentèse.

Les signes échographiques de la toxoplasmose sont :

- une dilatation des ventricules cérébraux ;
- des calcifications intracrâniennes ;
- une hépatomégalie, une ascite ;
- les complications oculaires ne sont pas détectables *in utero*.

L'amniocentèse doit être réalisée au moins quatre semaines après la séroconversion de la mère (délai nécessaire au passage du parasite à travers le placenta), et ne peut être réalisée avant 16 SA (quantité de liquide amniotique jusque-là insuffisante). La recherche du parasite dans le liquide amniotique fait alors appel à deux méthodes différentes :

- mise en évidence de l'ADN toxoplasmique par amplification génique par PCR du gène B1 (répété 35 fois dans le génome du parasite) ;
- mise en évidence du toxoplasme après inoculation à la souris.

Si le diagnostic prénatal se révèle positif, le traitement maternel est modifié : la Spiramycine est arrêtée et remplacée par l'association de la Pyriméthamine (Malocide® ; anti-protozoaire) et d'un sulfamide. L'association la plus couramment utilisée est Pyriméthamine – Sulfadoxine (Fansidar®) ; la posologie de ce traitement est variable selon les spécialistes. Dans tous les cas, un traitement par Acide folinique (Lederfoline®) doit être associé pour contrer les effets indésirables de la Pyriméthamine (qui est un inhibiteur du métabolisme de l'acide folique).

Si le diagnostic prénatal est négatif, le traitement par Spiramycine et la surveillance échographique sont maintenus jusqu'à l'accouchement.

L'interruption médicale de grossesse (IMG) n'est pas justifiée systématiquement en cas de séroconversion de la femme enceinte ; elle n'est justifiée qu'en cas de signes échographiques de gravité.

Diagnostic néonatal

Le dépistage néonatal associe examen clinique, recherche parasitologique et bilan sérologique. Il est très important en cas de diagnostic prénatal négatif car il permet de mettre en évidence une éventuelle transmission materno-fœtale tardive (survenue après l'amniocentèse).

L'examen clinique comprend fondamentalement un fond d'œil et une échographie transfontanellaire, mais également selon les cas un examen neurologique, la mesure du périmètre crânien, une biologie hépatique, etc.

La recherche parasitologique est effectuée à la naissance à partir du placenta et du sang du cordon, par inoculation à la souris ou par PCR.

Le bilan sérologique est réalisé à partir du sang du cordon et/ou du nouveau-né et comporte la détection des IgG, des IgM et des IgA. En effet, les IgM et les IgA maternelles ne passant pas la barrière placentaire, la détection de ces Ig chez le nouveau-né est le signe d'une infection fœtale. Attention toutefois, la sérologie de l'enfant réalisée à la naissance sur le sang du cordon n'est pas vraiment fiable car celui-ci peut être « contaminé » par du sang maternel. A ce stade, c'est le profil immunologique comparé mère-enfant qui est de bonne valeur diagnostique.

Si le diagnostic néonatal est positif, l'enfant est traité pendant 1 à 2 ans par l'association de la Pyriméthamine et d'un sulfamide. Comme précédemment, c'est l'association Pyriméthamine – Sulfadoxine (Fansidar®) qui est la plus couramment utilisée. Ce traitement est associé à une surveillance régulière et prolongée, en particulier biologique et ophtalmique (risque de toxoplasmose oculaire).

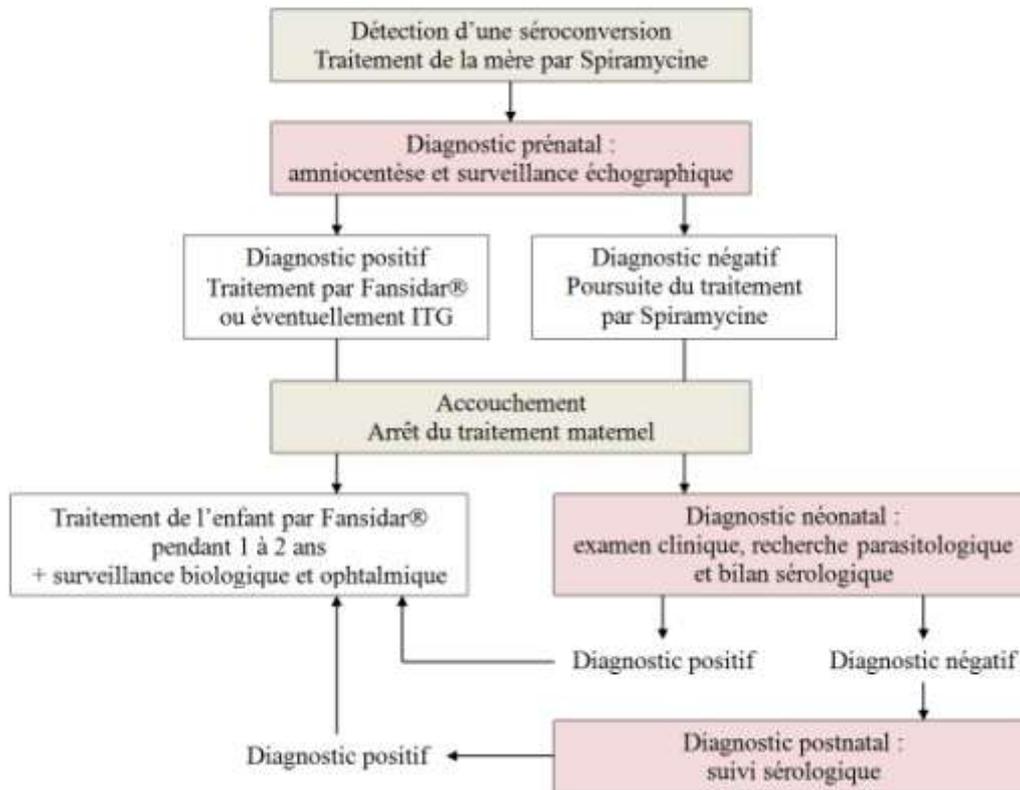
Si le diagnostic néonatal se révèle négatif, une surveillance de la sérologie IgG de l'enfant est mise en place.

Diagnostic postnatal

Le suivi sérologique de l'enfant la première année permet d'exclure ou de confirmer une infection congénitale. En effet, il faut compter un an pour que les IgG maternelles transmises au nouveau-né s'éliminent. Ainsi, la négatification des IgG chez l'enfant permet d'exclure une infection, tandis que la persistance des IgG signe une infection congénitale.

Résumé

La conduite à tenir chez une femme enceinte en séroconversion peut être résumée et simplifiée avec l'arbre décisionnel suivant.



G. Sérologie de la rubéole

1. Rappels et pré-requis (5, 50, 51)

a. Epidémiologie

La rubéole est une infection virale bénigne survenant généralement dans l'enfance. Le virus en cause appartient à la famille des Togaviridae, au genre Rubivirus dont il est le seul membre. Il est de taille moyenne (60 à 70 nm de diamètre), possède une enveloppe, une capsidie icosaédrique et un ARN simple brin.

C'est un virus strictement humain, dont la transmission se fait uniquement par voie respiratoire. La période de contagiosité s'étend approximativement de 8 jours avant à 8 jours après l'éruption cutanée. C'est également un virus génétiquement très stable, qui présente peu de variations d'une souche à l'autre, c'est pourquoi le vaccin contre la rubéole est efficace.

Chez les sujets en bonne santé, l'infection par le virus de la rubéole est généralement bénigne, avec 50% d'infections asymptomatiques. La guérison laisse une immunité durable, même si les réinfections ne sont pas exclues. Toutefois, l'infection d'une femme enceinte dans les premiers mois de grossesse peut avoir des conséquences redoutables pour le fœtus avec un risque de malformations congénitales sévères.

En France, l'InVS a mis en place un réseau de surveillance appelé Rénarub, qui recense les infections rubéoleuses diagnostiquées durant la grossesse ainsi que les rubéoles congénitales malformatives. Depuis 2006, moins de 10 cas de rubéole sont rapportés chaque année chez la femme enceinte, et seuls un ou deux cas d'infection congénitale sont comptés. Et grâce à la prise en charge, seuls deux cas de rubéole congénitale malformative ont été rapportés chez les nouveau-nés entre 2006 et 2012.

b. Clinique

Comme évoqué précédemment, l'infection par le virus de la rubéole est asymptomatique dans 50% des cas environ. Chez les sujets symptomatiques, l'infection se manifeste après une incubation de 13 à 20 jours. Elle est caractérisée par une éruption cutanée discrète, maculo-papuleuse (morbilliforme), qui commence au visage et s'étend rapidement au tronc et aux membres, mais ne dure rarement plus de trois jours.



©Naitreetgrandir.com

Les autres symptômes sont une fièvre modérée (38,5°C) et une adénopathie qui apparaît une semaine avant l'éruption et peut persister jusque deux semaines après. Les complications les plus communes sont des arthralgies (qui peuvent parfois persister plus d'un mois), une encéphalite (avec guérison sans séquelles) et une thrombopénie. La mortalité est quasi-nulle.

c. Rappels d'immunologie

Comme nous l'avons vu précédemment dans le chapitre consacré à la toxoplasmose, les anticorps anti-rubéole respectent une certaine cinétique d'évolution. Les IgM sont produites en premier, dans les 3 jours qui suivent l'éruption, et disparaissent en général en 4 à 8 semaines. Les IgG apparaissent quant à elles 8 jours après l'éruption, et atteignent un plateau en 1 à 2 mois ; elles persistent ensuite à vie.

2. Sérologie de la rubéole (50, 52)

La sérologie de la rubéole est obligatoire au premier trimestre, sauf en cas de résultats écrits datant de moins d'un an faisant considérer l'immunité comme acquise. Elle est prescrite lors de la 1^e consultation (avant la fin du 3^e mois).

Une seconde sérologie est proposée lors de la 2^e consultation (4^e mois) si le résultat à la consultation précédente est négatif (immunité non acquise).

a. Méthodes

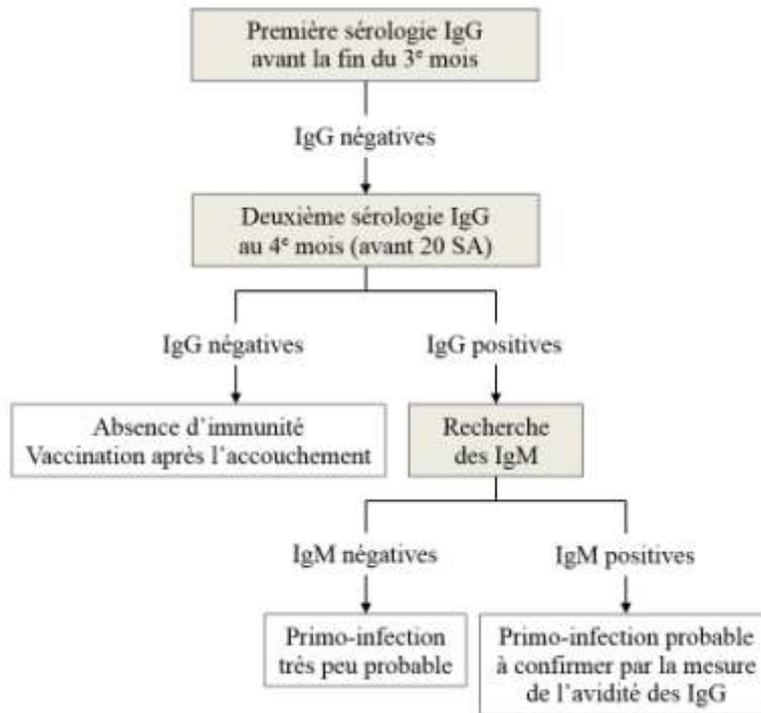
La détermination du statut sérologique vis-à-vis de la rubéole repose sur la recherche des IgG. La recherche des IgM et le test d'avidité des IgG peuvent venir en complément en fonction du contexte clinique et biologique.

Les méthodes couramment utilisées sont l'ELISA (méthode immuno-enzymatique) pour les IgG et l'immunocapture (type ISAgA) pour les IgM. Les détails de ces méthodes étant déjà abordés dans le chapitre consacré à la toxoplasmose, nous ne les retraiterons pas ici.

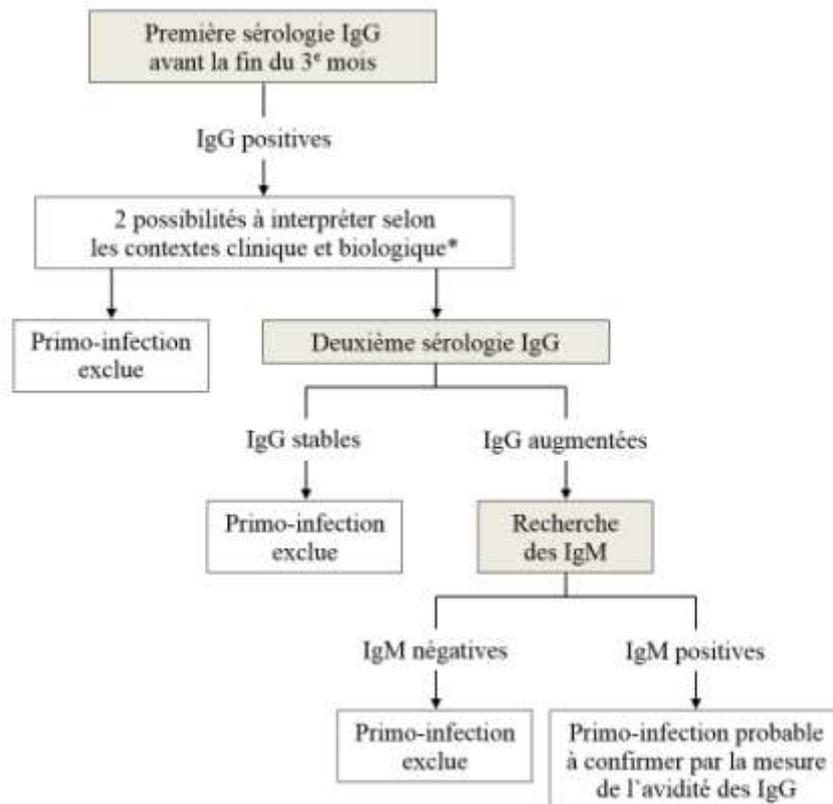
b. Résultats

L'interprétation de la sérologie de la rubéole peut être résumée sous la forme de deux arbres décisionnels.

Cas des IgG négatives



Cas des IgG positives



* Antécédents vaccinaux, signes cliniques type éruption cutanée, notion de contagé récent, etc

La détection d'IgG lors de la première sérologie s'explique dans la majorité des cas par la vaccination et ne nécessite pas de seconde sérologie. Toutefois, en cas de signes cliniques suspects (fièvre, éruption cutanée) ou de notion de contagé récent, une primo-infection reste possible et la réalisation d'une deuxième sérologie est conseillée.

Attention toutefois lors du diagnostic, la présence d'IgM anti-rubéole n'est pas toujours associée à une primo-infection rubéolique récente ; des IgM peuvent être détectées en cas de stimulation non spécifique du système immunitaire, en cas de réinfection ou peuvent persister au long cours après une vaccination. D'où l'importance du contexte clinique et l'utilité de la mesure de l'avidité des IgG.

3. Intérêt de cette sérologie lors de la grossesse (50, 51, 53)

La recherche des anticorps anti-rubéole permet d'une part de déterminer le statut immunitaire de la patiente (vaccination antérieure ou non), et d'autre part de faire le cas échéant le diagnostic d'une primo-infection rubéolique. En effet, la contamination par le virus de la rubéole pendant la grossesse peut avoir de graves conséquences pour le fœtus avec un risque de rubéole congénitale malformative.

La contamination du fœtus n'est possible qu'en cas de virémie maternelle, or celle-ci n'existe que lors de la primo-infection. Une réinfection au cours de la grossesse ne présente donc théoriquement pas de risques pour le fœtus. En effet, en cas de réinfection, les anticorps sont rapidement produits par effet de rappel et permettent de limiter la diffusion virale le plus souvent à l'oropharynx.

Le risque de malformations fœtales est d'autant plus grand que la primo-infection maternelle survient précocement au cours de la grossesse. Au-delà de 18 SA, le risque d'atteinte congénitale malformative semble nul, c'est pourquoi la sérologie n'est obligatoire que jusqu'au 4^e mois de grossesse.

Terme de la grossesse	Risque de transmission	Risque de malformation congénitale
< 12 SA	70 à 80%	80 à 100%
entre 12 et 18 SA	25 à 50%	15 à 80%
entre 19 et 36 SA	35 à 60%	0%
> 36 SA	100%	0%

En cas de transmission de l'infection au fœtus, les anomalies seront différentes selon que la contamination ait lieu durant l'embryogenèse ou la période fœtale.

L'embryopathie est caractérisée par un syndrome polymalformatif touchant :

- l'appareil cardio-vasculaire : persistance du canal artériel, hypoplasie de l'artère pulmonaire ;
- l'oreille interne : surdité uni ou bilatérale ;
- les yeux : cataracte, rétinopathie, microphthalmie ;
- le SNC : lésions nerveuses, microcéphalie.

La fœtopathie est quant à elle caractérisée par des lésions multiviscérales : RCIU, hépatomégalie, splénomégalie, purpura thrombopénique, anémie hémolytique, encéphalite, pneumonie interstitielle, altération des os longs.

Des anomalies peuvent également apparaître tardivement après la naissance, comme par exemple un retard psychomoteur, une surdité ou encore un diabète insulino-dépendant dans l'adolescence.

4. Conduite à tenir en fonction des résultats (50, 53, 54, 55)

a. En cas d'absence d'immunité

Lorsque la sérologie est négative, la vaccination doit être planifiée pour après l'accouchement. Concernant la suite de la grossesse, il convient de faire une sérologie en cas de notion de contagé ou devant toute éruption cutanée maternelle afin de détecter une éventuelle primo-infection, même si le risque fœtal semble nul.

La vaccination doit être pratiquée immédiatement après l'accouchement, de préférence avant la sortie de la maternité, même en cas d'allaitement. Il est à noter toutefois que pour les femmes séronégatives ayant déjà reçu deux doses de vaccin, la revaccination n'est pas nécessaire.

Le vaccin contre la rubéole est souvent associé aux vaccins contre la rougeole et les oreillons pour former le vaccin ROR (spécialités : M-M-RVaxPro®, Priorix®). Chez les personnes nées depuis 1980, la vaccination nécessite l'administration de deux doses, classiquement selon le schéma 0-1 mois. Chez les femmes plus âgées (nées avant 1980), on ne recommande qu'une seule dose de vaccin.

Le vaccin de la rubéole est un vaccin à virus vivant atténué, tout comme ceux de la rougeole et des oreillons, c'est pourquoi la vaccination contre le ROR est contre-indiquée pendant la grossesse. Il est même conseillé de prendre une contraception pendant deux mois après la vaccination. Cependant, la vaccination accidentelle d'une femme enceinte n'a jamais entraîné de malformations ou de troubles du développement de l'enfant et ne justifie pas une IMG.

b. En cas d'immunité acquise

Lorsque la sérologie est positive, cela s'explique dans la majorité des cas par la vaccination ou parfois par une infection ancienne. Quoiqu'il en soit, la future maman est protégée et ne nécessite pas de suivi particulier à ce niveau.

c. En cas de primo-infection

Lorsqu'une primo-infection est détectée chez la femme enceinte avant 18 SA, la prise en charge repose uniquement sur l'évaluation statistique de l'atteinte fœtale (diagnostic prénatal). Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique.

Si l'infection a lieu avant 12 SA, le risque de transmission fœtale et le risque de malformation congénitale sont très importants, c'est pourquoi certains spécialistes recommandent d'emblée une IMG. Pour d'autres, il convient d'attendre les résultats du diagnostic prénatal avant de prendre une décision.

Si l'infection a lieu après 18 SA, compte-tenu des risques limités, la grossesse peut être poursuivie avec une simple surveillance échographique.

Diagnostic prénatal

Le diagnostic de l'atteinte fœtale passe par la réalisation d'une amniocentèse et d'une échographie.

L'amniocentèse doit être réalisée au moins six semaines après l'infection maternelle, et ne peut être faite avant 16 SA (quantité de liquide amniotique jusque-là insuffisante). Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'ARN viral dans le liquide amniotique par RT-PCR.

Une autre méthode de diagnostic est la mise en évidence des IgM dans le sang fœtal. En effet, les IgM maternelles ne passent pas la barrière placentaire, la détection d'IgM chez le fœtus est le signe d'une infection fœtale. Mais compte-tenu de la difficulté de prélèvement de sang fœtal, cette méthode est délaissée.

Les signes échographiques de la rubéole sont :

- des anomalies cardiaques (anomalies septales) ;
- une atteinte ophtalmique (cataracte, microphthalmie) ;
- une microcéphalie ;
- une hépatomégalie et/ou une splénomégalie ;
- un RCIU.

Diagnostic postnatal

Lorsque la grossesse est poursuivie malgré une primo-infection maternelle, il faut réaliser un dépistage postnatal de l'infection congénitale. Ce dépistage repose sur la détection des IgM dans le sang du nouveau-né (par immunocapture).

Il doit être effectué même si l'enfant est asymptomatique, car si celui-ci est infecté, il va excréter du virus dans sa salive et ses urines pendant plusieurs mois (voire plusieurs années) et sera donc potentiellement contaminant pour son entourage. Il est notamment possible de contrôler l'excrétion virale sur la salive ou les urines par RT-PCR.

Si l'enfant est infecté, un suivi pédiatrique doit être instauré, avec notamment un suivi oto-rhino-laryngologique (ORL) et un suivi neurologique.

H. Glycosurie et dépistage du diabète gestationnel

1. Rappels et pré-requis (56, 57, 58, 59, 60, 61, 62)

a. Régulation de la glycémie chez le sujet sain

Le glucose est une source d'énergie indispensable au fonctionnement des muscles et des organes du corps humain (surtout le cerveau), d'où l'importance de l'existence d'un système de régulation efficace de la glycémie. Cette régulation est assurée par deux hormones pancréatiques : l'insuline et le glucagon.

L'insuline est sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas et dégradée au niveau du foie. C'est une hormone hypoglycémiante ; elle a pour effet de stimuler :

- l'absorption du glucose par les cellules musculaires et les adipocytes ;
- la glycogénogenèse, c'est-à-dire la formation de glycogène (forme de stockage du glucose) dans le foie.

Le glucagon est quant à lui sécrété par les cellules α des îlots de Langerhans. Hyperglycémiant, il stimule :

- la glycogénolyse (dégradation du glycogène) et donc la libération du glucose stocké dans le foie ;
- la néoglucogenèse, c'est-à-dire la synthèse de glucose (à partir de précurseurs non-glucidiques : acides aminés, glycérol, etc) par le foie.

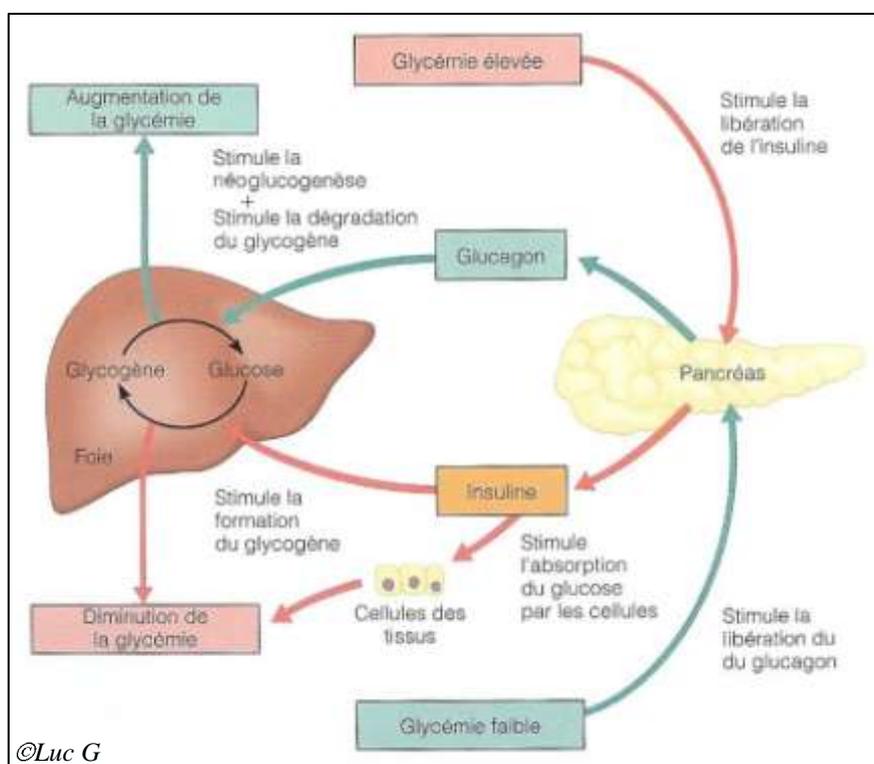


Figure 6 : Effets des hormones pancréatiques sur le foie et la glycémie

Le maintien d'une glycémie stable au cours de la journée résulte donc de l'équilibre entre la synthèse et les effets de l'insuline et du glucagon. Une glycémie trop élevée est le signe d'un trouble de cette régulation ; on parle alors de diabète.

L'OMS définit le diabète à partir de la mesure de la glycémie veineuse à jeun :

- glycémie < 1,10 g/L : glycémie normale ;
- $1,10 \leq$ glycémie < 1,26 g/L : hyperglycémie à jeun ;
- glycémie \geq 1,26 g/L (mesurée à 2 reprises) : diabète.

Il existe deux types de diabète :

- le diabète de type 1 (DT1), caractérisé par un déficit de la sécrétion d'insuline ;
- le diabète de type 2 (DT2), caractérisé par une altération des effets de l'insuline sur les tissus cibles (insulinorésistance) \pm une altération de l'insulinosécrétion.

b. Régulation de la glycémie au cours de la grossesse

Au cours de la grossesse normale, il existe une insulinorésistance progressive et réversible associée à un hyperinsulinisme réactionnel.

L'insulinorésistance est un phénomène physiologique au cours de la grossesse. Elle est liée à la production d'hormones qui modifient le métabolisme des nutriments afin de donner en priorité les produits métaboliques au fœtus en croissance. Ces hormones sont les œstrogènes, la progestérone, la prolactine, le cortisol et l'hormone placentaire lactogène (HPL).

L'hyperinsulinisme est mis en place en réponse à l'insulinorésistance. Il est lié à la fois à une diminution de la dégradation de l'insuline par le foie et à une hyperplasie et une hypertrophie des cellules β des îlots de Langerhans.

Mais dans 2 à 6% des grossesses, l'hyperinsulinisme est insuffisant pour pallier l'insulinorésistance et un diabète gestationnel s'installe. Le diabète gestationnel (DG) est défini par l'OMS comme étant un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution en *post-partum*²⁰.

20 Remarque : Cette définition englobe à la fois le « vrai » diabète gestationnel réellement apparu au cours de la grossesse, mais aussi les diabètes patents (généralement de type 2) préexistants à la grossesse et découverts à l'occasion de celle-ci. Toutefois, les diabétologues et obstétriciens se réfèrent implicitement au premier cas de figure lorsqu'ils parlent de diabète gestationnel.

Il est à noter que dans le cas de la femme dont le diabète est déjà connu (diabète pré-gestationnel), la grossesse est considérée à risque avant même la conception et nécessite une prise en charge particulière (suivi de type B, devant être assuré par un gynécologue-obstétricien), comme nous l'avons déjà évoqué au II.A.

2. Recherche d'une glycosurie (16, 60, 63, 64, 65)

La recherche d'une glycosurie est obligatoirement réalisée à chacune des 7 consultations, bien que ce test ne soit pas un reflet fiable de la glycémie.

Le dépistage du diabète gestationnel par hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) s'avère être plus fiable. Il est recommandé par l'OMS chez toutes les femmes enceintes entre 24 et 28 SA.

Chez les femmes à risque de diabète gestationnel, il est recommandé dès la 1^e consultation et répété entre 24 et 28 SA en cas de négativité.

a. Recherche d'une glycosurie

Chez le sujet sain, le glucose est absent des urines. En effet, bien que filtré par les glomérules rénaux, le glucose est entièrement réabsorbé au niveau des tubules. Toutefois, en cas de diabète, lorsque la glycémie est trop élevée, les mécanismes de réabsorption tubulaire sont dépassés et du glucose se retrouve dans les urines.

La recherche de la glycosurie peut être réalisée directement lors de la consultation à l'aide d'une bandelette réactive, ou par dosage biochimique au laboratoire (méthode plus sensible). Mais la spécificité de ces méthodes n'est pas bonne car il est admis que le seuil de filtration rénale du glucose est abaissé au cours de la grossesse. Ainsi, 10% des femmes ont une glycosurie sans diabète gestationnel. C'est pourquoi la méthode par HGPO est préférée par les professionnels pour le dépistage du diabète gestationnel.

b. Hyperglycémie provoquée par voie orale

La difficulté du dépistage du DG est qu'il n'existe pas de consensus international sur les protocoles à mettre en œuvre. En pratique, deux méthodes d'HGPO sont utilisées :

- la stratégie en un temps, basée sur une charge en glucose de 75g ;
- la stratégie en deux temps, composée d'un dépistage avec une charge de 50g (« test de O'Sullivan ») puis d'un diagnostic avec une charge de 75g ou de 100g si le dépistage se révèle positif.

Toutefois, l’OMS recommande la stratégie en un temps car elle permet à la fois de réduire les désagréments liés à la dose de charge de 100g de glucose (nausées, vomissements, sensation de malaise) et de limiter le nombre de femmes dépistées positives qui ne réalisent pas le second test diagnostique.

Stratégie en un temps : charge de 75g

Le test de charge glucidique doit être réalisé le matin, après un jeûne nocturne de 8 à 14 heures (seule de l’eau peut être consommée). On commence par mesurer la glycémie veineuse à jeun, puis la femme enceinte absorbe 75g de glucose dilués dans 250 à 300 ml d’eau (à boire en moins de 5 minutes) et on mesure à nouveau la glycémie 2 heures plus tard. Le résultat du test est positif et le diagnostic de DG est posé si au moins une des deux valeurs est supérieure au seuil.

Glycémie	à jeun	à 2 heures
Seuil en g/l	0,95	1,40 ou 1,55*

* Selon les recommandations choisies

Stratégie en deux temps

Test de O’Sullivan (50g)

Ce test consiste à doser la glycémie veineuse 1 heure après ingestion de 50g de glucose, que la femme soit ou non à jeun. Le résultat est positif si la glycémie est > 1,30 ou 1,40 g/l, selon le choix que l’on fait de privilégier la sensibilité ou la spécificité. Si le dépistage est positif, on réalise alors un test diagnostique, de préférence dans un délai de 7 jours afin d’optimiser la prise en charge.

Test diagnostique (75g ou 100g)

Le test basé sur une charge en glucose de 75g est identique à celui vu précédemment (stratégie en un temps).

Pour une charge de 100g, le test diffère légèrement puisqu’il nécessite 4 prélèvements sanguins. La glycémie est mesurée à jeun, puis 1 heure, 2 heures et 3 heures après l’absorption de la dose de glucose. Le résultat du test est positif et le diagnostic de DG est posé si au moins deux valeurs sont supérieures au seuil.

Glycémie	à jeun	à 1 heure	à 2 heures	à 3 heures
Seuil en g/l	0,95	1,80	1,55	1,40

Population cible

Le dépistage par HGPO s’adresse à toutes les femmes enceintes entre 24 et 28 SA. Chez les femmes à risque de DG, il est recommandé dès la 1^e consultation et répété entre 24 et 28 SA en cas de négativité.

Les facteurs de risque de diabète gestationnel sont :

- l'âge de la future maman > 35 ans ;
- l'IMC avant la grossesse > 25 (surpoids ou obésité) ;
- l'origine ethnique : les femmes caucasiennes sont à plus faible risque ;
- des antécédents familiaux de diabète ;
- des antécédents personnels de diabète gestationnel ;
- des antécédents de mort fœtale *in utero* ou de macrosomie.

3. Intérêt de cette recherche lors de la grossesse (5, 60, 61)

L'installation d'un diabète gestationnel au cours de la grossesse peut être responsable de complications tant pour la mère que pour le fœtus, à court terme mais aussi à plus long terme. Le dépistage du diabète gestationnel est donc important pour mieux prévenir et prendre en charge les complications.

Mortalité *in utero*

Il a été établi que la mortalité *in utero* est augmentée en l'absence de traitement si les glycémies à jeun sont > 1,05 g/l.

Macrosomie

La macrosomie est définie par un poids de naissance > 4 kg. Elle concerne 15 à 30% des grossesses avec diabète gestationnel. Il est à noter toutefois que le diabète gestationnel n'est pas la seule cause de macrosomie puisqu'il représente moins de 10% des macrosomies.

La macrosomie augmente les risques de complications à l'accouchement : lésions périnéales, dystocie des épaules (absence d'engagement des épaules après expulsion de la tête), lésions du plexus brachial (souvent liée à la dystocie des épaules), recours à une césarienne.

Hypertension gravidique et pré-éclampsie

Bien qu'aucun lien de causalité n'ait été mis en évidence, on constate que l'HTA gravidique et la pré-éclampsie sont plus fréquentes chez les femmes présentant un diabète gestationnel. Cette association statistique semble s'expliquer par l'existence de facteurs de risques communs à l'HTA gravidique et au DG.

Développement d'un DT2 chez la mère

On estime que 10 à 60% des femmes ayant développé un diabète gestationnel deviennent par la suite diabétiques (DT2). Le principal facteur prédictif serait l'accroissement de la glycémie à jeun au cours de la grossesse ; la place de l'IMC reste à définir.

Troubles métaboliques chez l'enfant

L'augmentation du risque de DT2 et de surcharge pondérale chez l'enfant est suspectée, mais aucune étude n'a pour le moment permis de le démontrer.

4. Conduite à tenir en fonction des résultats (66, 67)

Lorsqu'un diabète gestationnel est diagnostiqué, la prise en charge a pour objectif de maintenir une glycémie normale jusqu'à l'accouchement. Elle débute par une consultation diabétologique initiale qui permet d'exposer les enjeux et les objectifs glycémiques à atteindre à la future maman, ainsi que de lui apprendre le fonctionnement de l'auto-surveillance glycémique (ASG). A cette occasion, la future maman se voit remettre un lecteur de glycémie ainsi qu'un carnet de suivi dans lequel elle devra noter les glycémies mesurées.

Règles hygiéno-diététiques

Le régime diététique constitue la pierre angulaire du traitement du diabète gestationnel. Il est établi avec la diététicienne en tenant compte à la fois des besoins nutritionnels spécifiques à la grossesse, du poids avant la grossesse, de la prise de poids durant la grossesse et des habitudes alimentaires de la femme enceinte.

L'apport calorique journalier nécessaire est fixé entre 1800 à 2000 kcal par jour, soit environ 30 kcal/kg/jour (poids avant grossesse). Dans tous les cas, il ne doit jamais être inférieur à 1500 kcal par jour, soit 25 kcal/kg/jour. Il est idéalement réparti en trois repas et trois collations.

Dans le cadre de ce régime sont conseillés les aliments à index glycémique bas, c'est-à-dire faisant peu augmenter la glycémie après leur absorption. Ce sont par exemple le pain complet, le riz complet, les pâtes, les flocons d'avoine, les légumineuses (lentilles, pois chiches, haricots, etc), les fruits entiers, les légumes verts, etc. Les aliments riches en fibres sont également classiquement recommandés car ils permettraient de diminuer la glycémie post-prandiale. Ce sont notamment les légumineuses, les céréales et farines complètes, les légumes verts, etc.

De plus, une activité physique régulière de l'ordre de 30 min 2 à 5 fois par semaine est recommandée en l'absence de contre-indications obstétricales, car elle permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline.

Auto-surveillance glycémique (ASG)

L'ASG capillaire permet à la future maman d'adapter sa diététique et à l'équipe médicale de décider de l'instauration d'une insulinothérapie. Elle est mise en place dès la consultation diabétologique initiale avec pour objectifs une glycémie à jeun < 0,95 g/l et une glycémie à 2 heures après un repas < 1,20 g/l.

L'efficacité des règles hygiéno-diététiques est déterminée à l'issue des 15 premiers jours de l'ASG. Durant cette période, 4 à 7 glycémies par jour doivent être réalisées, avec au moins une glycémie à jeun et la glycémie post-prandiale des trois principaux repas.

Si les objectifs glycémiques sont atteints durant cette période de surveillance, le régime diététique est poursuivi et l'ASG peut éventuellement être allégée (la fréquence des ASG dépend des protocoles des équipes médicales, il n'existe pas de consensus). Un suivi diabétologique reste toutefois nécessaire jusqu'à l'accouchement.

Par contre, si le régime est insuffisant pour réduire l'hyperglycémie, un traitement par insuline est instauré. La surveillance est alors renforcée et est superposable à la surveillance obstétricale proposée en cas de diabète préexistant.

Traitement médicamenteux : insulinothérapie

L'insuline constitue actuellement le seul traitement médicamenteux de l'hyperglycémie validé pendant la grossesse ; elle est considérée comme sûre car elle ne traverse pas le placenta. Les hypoglycémisants oraux sont quant à eux contre-indiqués.

L'instauration de l'insulinothérapie nécessite une hospitalisation de jour afin de déterminer les doses d'insuline nécessaires et de familiariser la patiente avec le matériel d'injection. Une consultation diabétologique est ensuite réalisée tous les 15 jours afin de surveiller l'efficacité du traitement et éventuellement d'adapter les doses d'insuline.

Accouchement et suivi au long cours

Le mode d'accouchement et la surveillance périnatale sont discutés au cas par cas en fonction des antécédents obstétricaux, de l'équilibre glycémique, de l'estimation du poids fœtal et des procédures propres à l'équipe obstétricale. Une césarienne peut être programmée par exemple pour éviter les complications liées à une éventuelle macrosomie (dystocie des épaules, etc).

Par la suite, une glycémie à jeun ou une épreuve d'HGPO peut être proposée 3 à 6 mois après l'accouchement puis tous les ans afin de détecter précocement l'installation d'un DT2.

I. Albuminurie et dépistage de la pré-éclampsie

1. Rappels et pré-requis (5, 11, 68, 69)

a. Modifications tensionnelles et rénales physiologiques au cours de la grossesse

Effets de la grossesse sur la tension artérielle

Le climat hormonal de la grossesse est responsable d'une diminution de la pression artérielle par vasodilatation périphérique. Bien que le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)²¹ soit activé pour limiter cette diminution des résistances périphériques, celui-ci reste insuffisant pour restaurer une tension artérielle normale.

Effets de la grossesse sur les reins

En plus de la vasodilatation, le climat hormonal est aussi à l'origine d'une rétention de sodium et d'eau, d'une augmentation du débit cardiaque, et par conséquent d'une augmentation du débit sanguin. L'augmentation du débit sanguin au niveau rénal s'accompagne d'une augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG)²² et d'une augmentation de la taille et du poids des reins.

Cette hyperfiltration glomérulaire a pour conséquence une augmentation de la clairance de la créatinine, d'où une diminution de la créatinine sérique dont la norme passe en dessous de 50 $\mu\text{mol/l}$, contre 45 à 105 $\mu\text{mol/l}$ en dehors de la grossesse. Selon le même principe, la femme enceinte peut présenter une glycosurie normoglycémique par dépassement des capacités de réabsorption tubulaire du glucose, comme évoqué dans le paragraphe précédent.

De même, l'augmentation du DFG est associée à une augmentation de l'excrétion de protéines dans les urines. Ainsi, la norme de la protéinurie passe de 100-150 mg/jour à 200-300 mg/jour au cours de la grossesse. A noter que par abus de langage on parle fréquemment d'albuminurie, l'albumine étant la protéine la plus présente quantitativement.

Toutefois, malgré une hyperfiltration importante, la pression dans les glomérules rénaux ne s'élève pas, d'où l'absence d'effet délétère sur l'endothélium.

²¹ SRAA : Cascade de régulation hormonale et enzymatique permettant le maintien de l'homéostasie hydrosodée et donc de la pression artérielle. La rénine, première hormone de la cascade, est produite par le rein.

²² DFG : Volume de liquide filtré par le rein (les glomérules rénaux) par unité de temps ; marqueur de l'activité rénale. Il est classiquement mesuré par la clairance (excrétion) de la créatinine, produit de dégradation de la créatine musculaire.

b. Mécanismes de la placentation

Comme nous l'avons évoqué dans la première partie, le placenta est un tissu clé qui permet l'ancrage du fœtus dans la cavité utérine. La placentation est dite hémochoriale, c'est-à-dire que les villosités du placenta sont directement en contact avec le sang de la mère, ce qui favorise les échanges.

L'invasion de la cavité utérine par le placenta est réalisée grâce à la coopération de deux types cellulaires : les cellules du trophoblaste issu de l'œuf et les cellules NK (lymphocytes Natural Killer) maternelles.

Les cellules du trophoblaste vont migrer dans l'endomètre alors transformé en decidua jusqu'à atteindre les artères spiralées du myomètre. Elles vont ensuite procéder au remodelage de ces artères en collaboration avec les cellules NK qui jouent un rôle important dans l'angiogenèse. Ce processus conduit à la dilatation des vaisseaux et au remplacement de l'endothélium vasculaire par des cellules du trophoblaste spécialisées, « endothélialisées ».

Cette transformation des artères spiralées est indispensable à l'augmentation du flux sanguin de la mère vers le fœtus. Pendant le premier trimestre, les cellules du trophoblaste obstruent les artères spiralées pendant leur remodelage, ce qui induit une relative hypoxie. Mais dès le second trimestre de grossesse, ces bouchons trophoblastiques disparaissent pour laisser le sang maternel baigner les villosités du placenta et ainsi permettre un afflux d'oxygène.

Il arrive toutefois que l'invasion de la muqueuse utérine par les cellules trophoblastiques soit défectueuse, par absence totale de transformation des artères spiralées ou par transformation incomplète, sur une longueur insuffisante. C'est ce phénomène qui est à l'origine de la pré-éclampsie.

Les mécanismes aboutissant à ce phénomène ne sont pas complètement élucidés, mais on soupçonne un défaut de coopération entre les cellules, une inhibition de l'angiogenèse et une protéolyse insuffisante.

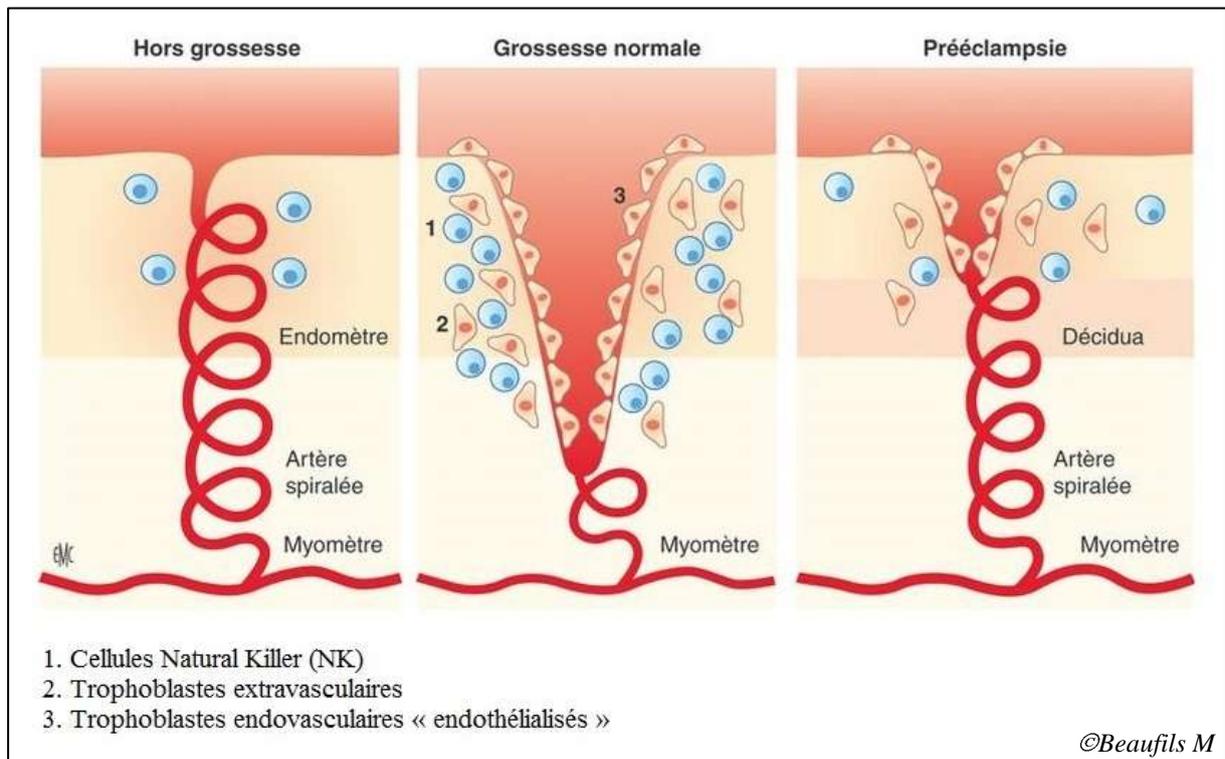


Figure 7 : Invasion trophoblastique et remodelage vasculaire dans la grossesse normale et dans la prééclampsie

c. Physiopathologie de la pré-éclampsie

Dans le cas d'un défaut d'invasion de la muqueuse utérine par le trophoblaste, l'afflux d'oxygène au niveau du placenta et du fœtus est insuffisant. L'hypoxie ainsi induite entraîne une libération accrue de débris placentaires à l'origine :

- d'un syndrome inflammatoire maternel ;
- d'une dysfonction endothéliale maternelle généralisée : vasoconstriction et hypertension, activation de l'hémostase.

La vasoconstriction va prendre le dessus sur l'hypotension relative de la grossesse évoquée précédemment et conduire à une hypertension artérielle gravidique. Cette hypertension est à l'origine d'une hypoperfusion des organes, notamment des reins. L'endothélium glomérulaire est ainsi modifié, conduisant à une perte de sélectivité de la filtration glomérulaire des protéines, et donc à une augmentation de la protéinurie au-delà des normes. On parle alors de pré-éclampsie, phénomène qui touche 1 à 2% des grossesses.

Il est à noter que dans le cas de la femme présentant une hypertension artérielle antérieure à la grossesse, celle-ci est considérée à risque avant même la conception et nécessite une prise en charge particulière (suivi de type B, devant être assuré par un gynécologue-obstétricien), comme nous l'avons déjà évoqué au II.A.

2. Recherche d'une albuminurie et mesure de la tension artérielle (68, 69)

La recherche d'une albuminurie est obligatoirement réalisée à chacune des 7 consultations. La prise de la tension artérielle est également effectuée à chacune de ces consultations.

a. Recherche d'une albuminurie

Comme nous venons de le voir, la protéinurie (ou albuminurie) passe de 100-150 mg/jour à 200-300 mg/jour au cours de la grossesse. Mais en cas de pré-éclampsie, la protéinurie est encore augmentée du fait de la lésion des glomérules rénaux. Elle est considérée comme anormale au-delà de 300 mg/jour.

La recherche de la protéinurie peut être réalisée directement lors de la consultation à l'aide d'une bandelette réactive, ou par dosage biochimique au laboratoire (méthode plus sensible).

b. Mesure de la tension artérielle

La mesure de la pression artérielle chez la femme enceinte est délicate du fait de son instabilité. Elle doit être réalisée lorsque la femme est détendue, à distance de l'examen gynécologique, après un moment de calme, de conversation. Elle est prise le plus souvent en position assise et au moins deux fois par consultation (une mesure à chaque bras).

L'auto-mesure de la pression artérielle n'est pas reconnue comme critère de diagnostic mais aide à éliminer une fausse hypertension causée par « l'effet blouse blanche ». L'utilisation d'un auto-tensiomètre de bras est préférée à celle d'un auto-tensiomètre de poignet car le résultat obtenu est plus précis.

L'hypertension artérielle (HTA) est définie par une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg mesurées lors d'au moins deux consultations. Cette HTA est dite gravidique si elle survient après 20 SA ; si elle survient avant 20 SA, elle est considérée comme préexistante à la grossesse.

c. Résultats

Une protéinurie associée à une hypertension indique habituellement une forme de pré-éclampsie de mauvais pronostic. Mais l'absence de protéinurie en présence d'une hypertension n'exclut pas la possibilité d'une forme sévère. À l'opposé, une protéinurie importante en l'absence d'hypertension peut s'avérer être la seule manifestation d'une pré-éclampsie.

3. Intérêt de cette recherche lors de la grossesse (5, 7, 69, 70, 71)

La survenue d'une hypertension artérielle et/ou d'une protéinurie au cours de la grossesse peut avoir de graves conséquences pour la mère comme pour le fœtus, d'où l'importance du dépistage. De plus, les tableaux cliniques liés à l'hypertension et à la pré-éclampsie ne sont pas figés dans le temps et peuvent s'aggraver rapidement, d'où la nécessité d'une surveillance accrue de la future maman dès lors que le diagnostic est posé. On distingue habituellement quatre tableaux cliniques de gravité croissante.

Hypertension artérielle (gravidique)

Comme définie précédemment, l'HTA est caractérisée par une PAS ≥ 140 mmHg et/ou une PAD ≥ 90 mmHg mesurées lors d'au moins deux consultations. Elle est dite gravidique si elle survient après 20 SA, sinon elle est considérée comme préexistante à la grossesse. On estime que 10% des grossesses se compliquent d'HTA.

Les signes fonctionnels maternels de l'HTA sont :

- des céphalées, des acouphènes, des phosphènes ;
- des réflexes ostéo-tendineux (ROT) vifs voire polycinétiques ;
- des douleurs épigastriques en barre.

Pré-éclampsie

La pré-éclampsie résulte de l'association d'une protéinurie anormalement élevée et d'une HTA. Toutefois, comme évoqué précédemment, la gravité de la pré-éclampsie n'est pas proportionnelle à la tension artérielle et à la protéinurie mesurées. On estime que 10% des HTA se compliquent en pré-éclampsie.

La gravité de la pré-éclampsie est mesurée à l'intensité des signes cliniques :

- des signes fonctionnels d'HTA (céphalées, acouphènes, etc) ;
- des œdèmes massifs infiltrant les membres, les lombes, la face ;
- une prise de poids brutale (plusieurs kilogrammes en quelques jours) ;
- une oligurie²³ et une protéinurie massive.

D'autres complications sont possibles :

- un hématome rétro-placentaire (HRP)²⁴ ;
- une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD)²⁵ ;
- une insuffisance rénale aiguë avec nécrose corticale ;

²³ Oligurie : Raréfaction du volume des urines, définie chez un adulte par une quantité d'urine < 200 à 500 ml/jour.

²⁴ HRP : Hémorragie parfois massive développée entre le placenta et l'utérus, à l'origine d'une souffrance fœtale par hypoxie et d'un risque de décès maternel.

²⁵ CIVD : Activation pathologique de la coagulation, avec formation de petits caillots dans les vaisseaux sanguins de tout l'organisme. Ces caillots consomment les facteurs de coagulation, ce qui empêche la coagulation normale et provoque des hémorragies, et perturbent le flux sanguin vers les organes, ce qui altère leur fonctionnement.

- une stéatose hépatique²⁶ aiguë, un hématome sous-capsulaire du foie ;
- une ischémie cérébrale avec cécité corticale²⁷.

Syndrome HELLP

Le HELLP syndrome est une complication de la pré-éclampsie qui nécessite une prise en charge hospitalière rapide.

Les trois éléments biologiques le caractérisant sont :

- *Hemolysis* : une anémie hémolytique ;
- *Elevated Liver enzymes* : une élévation des transaminases (par cytolysé hépatique) ;
- *Low Platelet count* : une thrombopénie.

Eclampsie

La crise d'éclampsie correspond à la survenue de convulsions et/ou de troubles de la conscience. C'est une crise de début brutal qui évolue en quatre phases :

- une phase d'invasion sans aura (quelques secondes), avec contractions de la face et des membres supérieurs ;
- une phase tonique (quelques dizaines de secondes), avec contracture généralisée et apnée ;
- une phase clonique (quelques minutes), avec convulsions généralisées et morsure de la langue ;
- une phase stertoreuse, réalisant un état d'obnubilation plus ou moins profond, souvent entrecoupé de nouvelles crises convulsives.

Complications fœtales

Les complications pour le fœtus sont fonction de la gravité de l'atteinte maternelle et des décisions obstétricales prises par les professionnels. Ce sont :

- un retard de croissance intra-utérin (RCIU) (stade de la pré-éclampsie) ;
- une mort fœtale *in utero* (MFIU) (stade du HELLP syndrome) ;
- une naissance prématurée pour sauvetage maternel ou fœtal ;
- des séquelles néonatales.

4. Conduite à tenir en fonction des résultats (7, 69, 70, 71)

Surveillance de la grossesse

Etant donnée l'évolution parfois très rapide de la pré-éclampsie, une surveillance accrue de la future maman est nécessaire dès lors que le diagnostic est posé. Cette surveillance est une aide précieuse à l'ajustement du traitement médicamenteux et à la décision obstétricale pour une issue aussi favorable que possible.

²⁶ Stéatose hépatique : Lésion du foie caractérisée par la présence de graisse dans les hépatocytes.

²⁷ Cécité corticale : Trouble de la perception visuelle résultant de lésions cérébrales, également appelé « cécité psychique ».

Elle s'articule autour de trois axes :

- une surveillance clinique : évolution de la pression artérielle, du poids, apparition d'œdèmes ;
- une surveillance biologique : protéinurie, hémogramme (hémodilution et thrombopénie), dosage des transaminases ;
- une surveillance échographique : dépistage morphologique, recherche d'un retard de croissance, examen Doppler.

Traitement médicamenteux

Le traitement antihypertenseur n'est qu'un traitement adjuvant qui n'apporte qu'un modeste bénéfice maternel et n'améliore en rien le pronostic fœtal, l'HTA n'étant qu'un symptôme d'une maladie polyviscérale.

La pression artérielle ne doit pas être abaissée ni trop vite, ni trop profondément pour éviter une baisse préjudiciable de la perfusion utérine et donc une hypotrophie du fœtus. En pratique, le traitement n'est initié qu'à partir de 160-180 mmHg et/ou 110 mmHg, et les chiffres tensionnels ne doivent pas être abaissés en-dessous de 140/90.

Tous les médicaments antihypertenseurs ne sont pas utilisables chez la femme enceinte. On peut utiliser sans restriction :

- les antihypertenseurs centraux : Méthylodopa (Aldomet®), dont l'innocuité est établie du fait d'un long recul ;
- les β -bloquants : Labétalol (Trandate®), Pindolol (Visken®), qui ont bénéficié de solides études cliniques ;
- les inhibiteurs calciques : Nicardipine (Loxen®), qui a une bonne tolérance et une absence de contre-indication malgré l'absence d'études cliniques.

Au contraire :

- les diurétiques sont abandonnés car ils diminuent le volume plasmatique et peuvent donc aggraver la souffrance fœtale ;
- les IEC et les ARAII sont contre-indiqués du fait de leur toxicité rénale pour le fœtus.

Concernant la crise d'éclampsie, elle peut être traitée par l'utilisation de benzodiazépines comme le Clonazépam (Rivotril®) ou le Diazépam (Valium®). Le sulfate de magnésium constitue quant à lui le traitement de référence en prévention de la récurrence en luttant contre le vasospasme cérébral. Mais il n'est envisageable que sous surveillance accrue en unité de soins intensifs avec monitoring cardio-respiratoire.

Accouchement prématuré ou interruption de grossesse

Dans les formes graves de pré-éclampsie avec souffrance maternelle et fœtale, la terminaison de la grossesse est la seule issue possible. La décision est aisée si le terme est suffisamment avancé pour permettre la survie du nouveau-né.

Mais dans les cas où le terme limite n'est pas encore atteint, la temporisation par mise en jeu des ressources médicales permet de gagner quelques précieuses semaines de maturation. Elle peut également permettre la mise en place d'une corticothérapie dont le but est de limiter le risque de détresse respiratoire chez le nouveau-né prématuré. Toutefois, ce traitement dit « conservateur » présente un risque de complications maternelles et d'hypotrophie fœtale malgré la maturation fœtale.

Enfin, dans les cas où le terme limite n'est pas atteint mais où la gravité est extrême, seule une césarienne dite « de sauvetage maternel » sur un enfant non viable est envisageable.

Suivi au long cours

Après l'accouchement, des complications sont encore possibles (poussée hypertensive, CIVD, HELLP syndrome, éclampsie) et l'HTA peut mettre plusieurs semaines à disparaître, c'est pourquoi il faut maintenir une surveillance étroite de la maman et n'arrêter que progressivement le traitement antihypertenseur.

Un bilan est proposé à la maman trois mois après l'accouchement, avec :

- un bilan vasculo-rénal (créatininémie, albuminurie des 24 heures) ;
- la recherche de pathologies auto-immunes ;
- la recherche de thrombophilies congénitales.

J. Numération de la formule sanguine

1. Rappels et pré-requis (72)

Le sang est composé de trois principaux éléments :

- les globules rouges, ou érythrocytes ;
- les globules blancs, ou leucocytes ;
- les plaquettes.

Les globules rouges renferment l'hémoglobine qui a pour principale fonction le transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone entre les poumons et les tissus. Les globules blancs ont un rôle dans la réponse immunitaire et les plaquettes interviennent dans le processus de coagulation.

2. Numération Formule Sanguine (8, 72, 73)

La Numération Formule Sanguine (NFS), ou hémogramme, est obligatoire au cours de la grossesse. Elle est normalement prescrite lors de la 4^e consultation (6^e mois). Mais elle peut être prescrite dès le début de la grossesse chez les femmes à risque élevé d'anémie : grossesses rapprochées, régime alimentaire particulier, milieu social défavorable, etc.

La NFS est l'un des examens les plus fréquemment prescrits. Elle est utilisée comme test général de dépistage pour rechercher des troubles tels qu'une anémie. Elle comporte un ensemble de tests et de mesures :

- la numération des leucocytes et la formule leucocytaire (polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, lymphocytes et monocytes) ;
- la numération des érythrocytes ;
- le taux d'hémoglobine ;
- l'hématocrite, qui correspond au volume occupé par les érythrocytes ;
- le volume globulaire moyen (VGM) ;
- la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) ;
- la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) ;
- la numération des plaquettes ;
- le volume plaquettaire moyen.

Les résultats obtenus sont comparés à des valeurs de référence. Toutefois, il faut prendre en compte la modification physiologique de certaines de ces valeurs biologiques au cours de la grossesse. En effet, on observe au cours de celle-ci une chute progressive du taux d'hémoglobine de 13-14 g/dl à 10,5-12 g/dl et de l'hématocrite de 40% à 31-34% du fait de l'augmentation du volume plasmatique, et une hyperleucocytose par augmentation des polynucléaires neutrophiles (jusqu'à 15 G/l).

Les anomalies les plus fréquemment observées au cours de la grossesse sont des anémies (hémoglobine < 11 g/dl) carentielles :

- anémie par carence martiale ;
- anémie par carence en folates (ou acide folique) ;
- anémie carentielle mixte (fer et acide folique) ;
- anémie par déficit en vitamine B12 (ou cobalamine), dite anémie pernicieuse ou anémie de Biermer.

Le diagnostic de ces anémies peut nécessiter la réalisation d'examens complémentaires, comme :

- la numération des réticulocytes (précurseurs des globules rouges) ;
- le dosage de la vitamine B12 et des folates ;
- le dosage du fer sérique et de la ferritine²⁸ et la mesure de la capacité totale de fixation de la transferrine²⁹ (CFT).

3. Intérêt de la NFS lors de la grossesse (73)

L'objectif premier de la réalisation d'une NFS au cours de la grossesse est le dépistage d'une anémie. En effet, toute anémie implique une diminution du transport d'oxygène au fœtus, ce qui augmente le risque de RCIU, d'hypotrophie fœtale, d'accouchement prématuré et de mortalité périnatale.

4. Conduite à tenir en fonction des résultats (18, 74, 75)

Carence en fer

L'anémie par carence martiale est :

- hypochrome (CCMH diminuée) ;
- microcytaire (VGM diminué) ;
- arégénérative (taux de réticulocytes stable).

Comme nous le verrons dans le III.B. de cette thèse, le fer est un oligo-élément qui entre dans la constitution de l'hémoglobine. En cas d'anémie par carence martiale, une supplémentation en fer est instaurée, à raison de 40 à 60 mg/jour (spécialités : Fumafer®, Tardyferon®, TimoFerol®, etc) et pour une durée d'au moins trois mois.

Attention toutefois chez les femmes à risque de diabète gestationnel ou de pré-éclampsie et chez les fumeuses : le fer augmente la production de radicaux libres et donc entretient le stress oxydatif présent dans ces pathologies, c'est pourquoi la dose est plafonnée à 25 mg/jour.

²⁸ Ferritine : Protéine de stockage du fer. Elle est le reflet des réserves tissulaires mobilisables.

²⁹ Transferrine : Protéine sérique assurant le transport du fer.

Carence en acide folique

L'anémie par carence en folates est :

- normochrome (CCMH stable) ;
- macrocytaire (VGM augmenté) ;
- arégénérative (taux de réticulocytes stable).

Comme nous le reverrons par la suite, l'acide folique, ou vitamine B9, est un micronutriment qui intervient dans la synthèse des acides nucléiques et joue un rôle important dans la fermeture du tube neural, structure à l'origine de tout le système nerveux (cerveau, moelle épinière et nerfs).

Ainsi, la supplémentation en acide folique est systématique lors de la grossesse afin de réduire le risque d'AFTN, à la posologie de 0,4 mg/jour. Mais en cas d'anémie malgré la supplémentation, la posologie est portée à 5 mg/jour (spécialité : Spéciafoldine®).

Déficit en vitamine B12

Tout comme l'anémie par carence en folates, l'anémie par déficit en vitamine B12 est normochrome, macrocytaire et arégénérative. En effet, comme l'acide folique, la vitamine B12 intervient dans la synthèse des acides nucléiques.

Les déficits en vitamine B12 sont rarement liés à un défaut apport, mais plutôt causés par une malabsorption intestinale d'origine gastrique. La cause la plus fréquente est la maladie de Biermer, maladie auto-immune responsable d'un défaut de production du facteur intrinsèque de Castle par l'estomac, facteur nécessaire à l'absorption intestinale de la vitamine B12. Le traitement nécessite l'injection d'Hydroxocobalamine ou de Cyanocobalamine en IM.

Autres anomalies de l'hémogramme

Toute anomalie de l'hémogramme est à interpréter en fonction des signes cliniques et d'éventuels examens biologiques complémentaires.

K. Recherche de l'antigène HBs

1. Rappels et pré-requis (52, 76, 77, 78)

a. Epidémiologie

L'hépatite B est une infection virale posant un véritable problème de santé publique par sa possible évolution vers la chronicité et la cancérisation. Le virus en cause appartient à la famille des Hepadnaviridae, au genre Orthohepadnavirus. Il est d'assez petite taille (42 nm de diamètre), possède une enveloppe, une capsidie icosaédrique et un ADN circulaire partiellement bicaténaire. Il est caractérisé par trois antigènes : l'Ag d'enveloppe HBs et les antigènes de capsidie HBc et HBc.

C'est un virus qui a la particularité de produire des particules sous-virales en plus des virions complets infectieux (ou particules de Dane) présentés ci-dessus. Ces particules, vides et non infectieuses, sont constituées de l'enveloppe produite en excès. De forme sphérique ou filamenteuse, elles pourraient jouer le rôle de leurre pour le système immunitaire de l'hôte infecté.

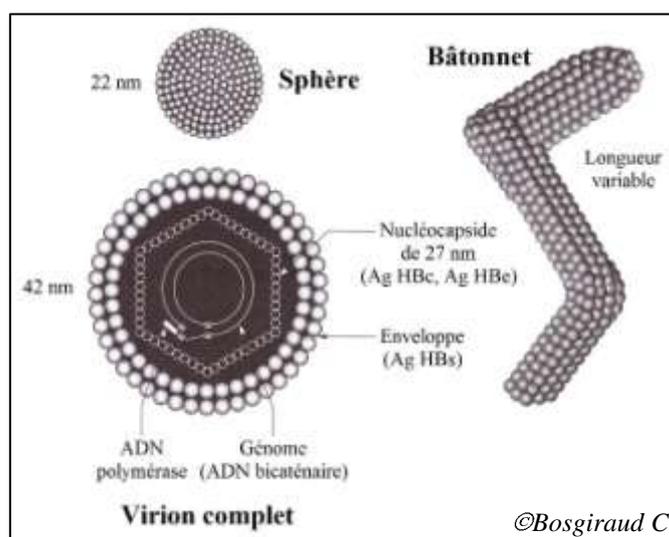


Figure 8 : Virus de l'hépatite B : particule de Dane (virion complet) et particules sous-virales (sphérique ou en bâtonnet)

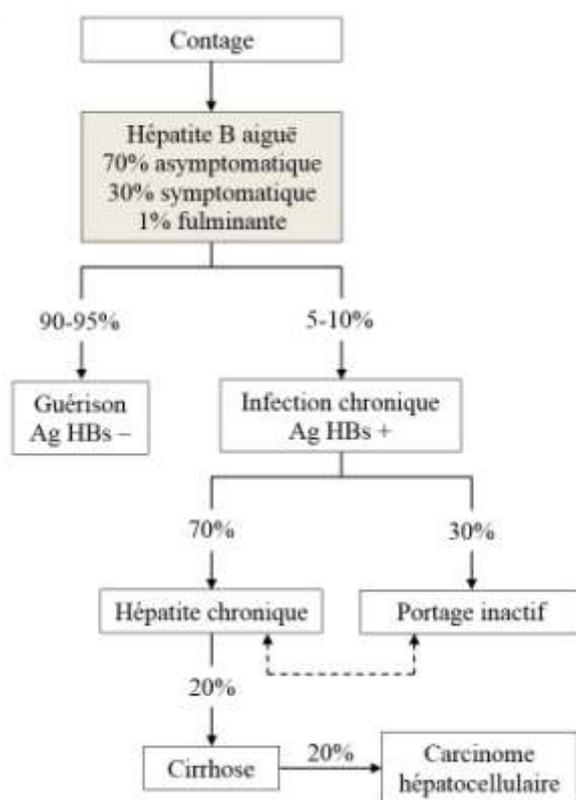
Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus strictement humain essentiellement présent dans le sang, mais également dans les sécrétions et excréments : salive, urine et selles, sueur, sperme, sécrétions vaginales, etc. Les trois principaux modes de transmission sont donc :

- la voie sexuelle ;
- la voie sanguine : principalement par toxicomanie IV, plus rarement par transfusion, accident d'exposition au sang (AES), etc ;
- la voie materno-fœtale : rarement *in utero*, plutôt lors de l'accouchement par contact direct, ou lors de l'allaitement.

L'infection par le VHB est largement répandue dans le monde. D'après l'OMS, 2 milliards d'individus ont été infectés par le VHB et plus de 350 millions souffrent d'une hépatite chronique. La France est toutefois une région de faible endémicité, avec moins de 1% d'infection chronique. Ce chiffre est notamment expliqué par la politique vaccinale (vaccin antigénique composé de l'Ag HBs) et le dépistage obligatoire de l'infection lors de la grossesse (prévention de la transmission materno-fœtale).

b. Clinique

L'histoire naturelle de l'infection par le VHB est assez complexe du fait de sa possible évolution vers la chronicité. Elle peut être présentée sous la forme d'un arbre décisionnel.



Hépatite aiguë

Suite à la contamination par le VHB, la période d'incubation varie entre 1 et 3 mois. L'hépatite aiguë qui s'en suit n'est symptomatique que dans 30% des cas, et fulminante dans moins de 1% des cas. Les manifestations les plus fréquentes sont un syndrome grippal, une asthénie, des troubles digestifs, des douleurs abdominales, des céphalées, un prurit et un ictère. Un taux élevé de transaminases peut être détecté dans le sang ; il reflète la cytolyse hépatique provoquée par la réponse immunitaire et inflammatoire. La guérison est complète dans 90 à 95% des cas ; la charge virale et les symptômes disparaissent en moins de six mois après l'infection. Mais dans 5 à 10% des cas, le VHB n'est pas éradiqué et l'hépatite devient chronique.

Hépatite fulminante

L'hépatite fulminante complique moins de 1% des hépatites aiguës, mais peut rapidement conduire au décès du patient en l'absence de transplantation hépatique. Elle est caractérisée par la destruction massive du foie qui perd alors ses fonctions de synthèse et de détoxification, ce qui se traduit sur le plan clinique par des troubles neurologiques (encéphalopathie hépatique) et de la coagulation (diminution du facteur V).

Hépatite chronique

Le passage à la chronicité s'observe chez 5 à 10% des sujets contaminés, que la phase aiguë ait été ou non symptomatique. Elle est notamment plus fréquente chez les enfants infectés précocement ou les sujets immunodéprimés. L'infection chronique est définie par la persistance de la détection sérique de l'Ag HBs pendant plus de six mois après l'hépatite aiguë.

L'hépatite chronique peut rester inactive et être découverte de manière fortuite, par exemple lors d'une grossesse. Mais dans 70% des cas, elle est active et s'accompagne d'atteintes plus ou moins sévères des fonctions du foie. Elle peut évoluer sur plusieurs dizaines d'années vers une cirrhose puis un carcinome hépatocellulaire. Les lésions hépatiques ne sont pas causées par le virus lui-même, dont la cytopathogénicité directe est peu importante, mais par la réponse immunitaire et inflammatoire qu'il entraîne.

c. Immunologie

Le diagnostic virologique de l'infection par le VHB est à la fois direct avec la détection des Ag viraux et du génome viral, et indirect avec la détection des Ac dirigés contre les Ag viraux.

Il existe trois principaux systèmes Ag-Ac, détectés par ELISA :

- l'Ag HBs est un marqueur de la présence du VHB ;
- les Ac anti-HBs sont des indicateurs d'immunisation contre le VHB ;
- l'Ag HBc n'est pas détectable dans le sang car il est situé dans la capsid ;
- les Ac anti-HBc sont des marqueurs de l'infection (passée ou présente) ;
- l'Ag HBe est un marqueur de la réplication virale ;
- les Ac anti-HBe sont des indicateurs de la fin de la période de réplication.

Marqueurs	Hépatite aiguë		Hépatite chronique		Vaccin
	Infection	Guérison	Inactive	Active	
Ag HBs	+	–	+	+	–
Ac anti-HBs	–	+	–	–	+
IgM anti-HBc ³⁰	+	–	–	–	–
Ac anti-HBc	+	+	+	+	–
Ag HBe	+	–	–	+	–
Ac anti-HBe	–	+	+	–	–
ADN viral	++	indéetectable ³¹	indéetectable	++	–

Remarque : Il existe des virus mutants qui peuvent entraîner des modifications dans les profils de réponse immune et avoir des conséquences sur l'efficacité du vaccin et des mesures de sérothérapie préventive. Ces mutants sont toutefois très particuliers et ne seront pas abordés ici par soucis de simplicité.

2. Recherche de l'antigène HBs (79)

La recherche de l'antigène HBs est obligatoire au cours de la grossesse. Elle est prescrite lors de la 4^e consultation (6^e mois).

Cette recherche se fait par ELISA. Pour rappel, cette méthode repose sur l'utilisation d'un support solide recouvert d'anticorps anti-HBs. Ce support est ensuite incubé avec le sérum à tester. La formation de complexes Ag-Ac est alors mise en évidence par l'utilisation d'anticorps anti-HBs marqués par une enzyme. L'hydrolyse d'un substrat spécifique aboutit à la formation d'un composé coloré ou fluorescent quantifiable grâce à un spectrophotomètre ou un fluorimètre.

Comme vu précédemment avec le tableau, la détection de l'Ag HBs signe soit une hépatite aiguë, soit une hépatite chronique, active ou non.

3. Intérêt de cette recherche lors de la grossesse (80)

Comme évoqué précédemment, la transmission du virus lors de la grossesse se fait rarement *in utero*, mais plutôt lors de l'accouchement par contact direct, ou lors de l'allaitement. De plus, le VHB n'est pas tératogène. Ainsi, la recherche de l'antigène HBs n'est pas faite pour prévenir ou dépister une infection congénitale, mais pour prévenir la transmission périnatale du VHB en mettant en place une sérovaccination du nouveau-né.

³⁰ Comme nous l'avons déjà abordé, les IgM sont produites en premier lors de la réponse immunitaire mais se négativent progressivement, tandis que les IgG sont produites secondairement mais persistent à vie. Les IgM anti-HBc sont donc des marqueurs de la primo-infection par le VHB, alors que les Ac anti-HBc totaux, qui correspondent aux IgM + IgG, sont des marqueurs de contact avec le VHB (passé ou présent).

³¹ Même chez le patient considéré comme guéri, l'ADN viral persiste dans les cellules hépatiques (sous forme épisomale) et une réactivation reste possible dans certaines circonstances (immunodépression sévère).

Chez le nouveau-né contaminé, l'infection par le VHB provoque dans 5 à 7% des cas une hépatite aiguë symptomatique suivie d'une guérison dans la grande majorité des cas ; l'hépatite fulminante est exceptionnelle. En revanche, le passage à la chronicité s'observe dans plus de 90% des cas du fait de l'incompétence immunitaire du nouveau-né. Et comme pour l'adulte, l'hépatite chronique peut évoluer vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire.

4. Conduite à tenir en fonction des résultats (18, 80, 81)

En cas de diagnostic d'une infection par le VHB au cours de la grossesse, il faut déterminer les niveaux de répllication virale et de charge virale en recherchant l'Ag HBe (par ELISA) et en quantifiant l'ADN viral (par PCR). En effet, le risque de transmission au nouveau-né est corrélé avec ces paramètres : il est de 90% en cas d'activité virale importante, contre 15% en cas d'activité faible.

La recherche de l'Ag HBs au cours de la grossesse étant un test de dépistage, il est rare de faire le diagnostic d'une hépatite aiguë ; il s'agit le plus souvent d'une hépatite chronique méconnue. Ainsi, il est rarement nécessaire de débiter un traitement antiviral durant la grossesse. Toutefois, en cas de charge virale très élevée, la Lamivudine (inhibiteur nucléosidique) peut être utilisée à la fin de la grossesse (sans effet cytotoxique pour le fœtus) afin de diminuer le risque de transmission périnatale.

La recherche d'autres IST doit également être proposée à la femme enceinte, notamment l'hépatite C et l'infection par le VIH.

Dans tous les cas, l'enfant doit être sérovacciné dès la naissance, même si l'AgHBs a disparu chez la mère durant la grossesse. Cette prophylaxie, qui associe l'injection d'IgG anti-HBs et la vaccination, est efficace à plus de 90%.

L'injection d'IgG doit être faite rapidement, dans les 12 heures qui suivent l'accouchement. La posologie recommandée est de 100 UI en dose unique par voie IM, quel que soit le niveau de risque de transmission. La première dose de vaccin peut être administrée le même jour, mais en un point d'injection différent.

La vaccination nécessite l'administration de trois doses selon le schéma 0-1-6 mois. La spécialité HBvaxPro® 5µg est déconseillée car elle pourrait être moins immunogène. On lui préfère Engerix B® 10µg ou GenHevac B Pasteur® 20µg. Pour les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 kg, le nombre de doses est porté à quatre selon le schéma 0-1-2-6 mois. Un contrôle sérologique avec recherche de l'Ag HBs et titrage des Ac anti-HBs doit être réalisé un à quatre mois après la fin du protocole vaccinal, et un suivi par un pédiatre spécialisé doit être mis en place si l'enfant est porteur de l'Ag HBs.

L. Echographies

Trois échographies sont systématiquement proposées au cours de la grossesse, mais ne sont pas obligatoires. La première est idéalement réalisée entre 11 et 13 SA + 6 jours (3^e mois), la seconde entre 20 et 22 SA (5^e mois) et la troisième entre 31 et 32 SA (7^e mois).

1. Réalisation d'une échographie (7, 82)

L'échographie est une technique d'imagerie médicale mettant en jeu les ultrasons, qui a l'avantage d'être indolore et sans danger pour la mère comme pour l'enfant.

La réalisation d'une échographie nécessite l'utilisation d'un capteur-émetteur glissé sur la peau et d'un gel destiné à favoriser le passage des ultrasons (émission et réception). L'échographie la plus utilisée pour la surveillance de la grossesse est l'échographie trans-abdominale, mais une échographie endovaginale peut également être réalisée à l'aide d'une sonde fine afin d'être au plus proche des structures étudiées (fœtus et annexes). Il n'est pas nécessaire d'être à jeun lors de l'examen, mais il peut être demandé d'avoir la vessie pleine.

Chaque échographie comporte quatre parties :

- l'appréciation de la vitalité du fœtus (activité cardiaque, mouvements) ;
- l'étude biométrique par la mesure de certaines parties du fœtus afin de préciser la DDG et de surveiller la croissance ;
- l'analyse morphologique du fœtus, utile dans le dépistage de pathologies fréquentes et/ou sévères ;
- l'observation de l'environnement du fœtus (liquide amniotique, placenta).

L'échographie nécessite beaucoup de concentration et de vigilance de la part de l'opérateur (médecin ou sage-femme), c'est pourquoi il est préférable de ne venir qu'avec un seul accompagnant et d'éviter la présence d'enfants en bas âge. Il est bon de rappeler que l'échographie n'est pas un spectacle vidéo mais un véritable bilan de santé du bébé.

Cette technique possède une bonne valeur diagnostique mais n'est toutefois pas parfaite. En effet, il se peut qu'une anomalie pourtant bien présente ne soit pas détectée lors de l'examen. Et à l'inverse, certains aspects observés à l'échographie peuvent faire évoquer à tort une malformation du fœtus. D'où la complémentarité des autres examens biologiques.

A l'issu de chaque échographie, un compte-rendu est remis à la patiente. Il doit comporter :

- la date de l'examen, le nom de l'opérateur ;
- les conditions de réalisation de l'examen ;
- les informations relatives à l'appareillage utilisé ;
- le nom du médecin prescripteur ;
- l'identification de la patiente ;
- la date des dernières règles (DDR) ;
- la date estimée du début de grossesse (DDG) ;
- les anomalies constatées ;
- une conclusion.

2. Première échographie « de datation » (7, 82, 83)

Les principaux objectifs de cette première échographie sont :

- la détermination du nombre de fœtus ;
- l'évaluation de la DDG et donc du terme de la grossesse ;
- l'étude de la morphologie et le dépistage de malformations fœtales à expression précoce, avec notamment la mesure de la clarté nucale.

Détermination du nombre de fœtus

La première échographie permet le diagnostic précoce de grossesse multiple, ce qui permet la mise en place rapide d'un suivi approprié de la femme enceinte, la grossesse multiple étant considérée comme à risque (suivi de type A2 ou B selon la situation).

Evaluation de la DDG et du terme de la grossesse

La DDG et donc le terme sont évalués à l'aide de paramètres biométriques, dont les principaux sont la longueur cranio-caudale (LCC) et le diamètre bipariétal (BIP), qui donnent une précision à ± 3 jours. Suite à l'échographie, la DDG ne sera modifiée que si la différence entre la DDG « mesurée » et la DDG calculée est supérieure à une semaine.

LCC (en mm)	BIP (en mm)	terme (en SA)
42	16	11
53	20	12
55	20,5	12 + 1
57	21	12 + 2
59,5	21,5	12 + 3

LCC (en mm)	BIP (en mm)	terme (en SA)
60	22	12 + 4
63	22,33	12 + 5
65	22,66	12 + 6
67	23	13
82	27	14

D'autres paramètres biométriques facultatifs peuvent également être mesurés, comme le périmètre crânien (PC), le périmètre abdominal (PA), la longueur du fémur ou la longueur du pied.

Dépistage de malformations fœtales et mesure de la clarté nucale

L'étude morphologique du fœtus permet de dépister la plupart des malformations importantes : anencéphalie, anomalie de fermeture du tube neural, anomalie des membres, cardiopathies majeures, etc.

Un des paramètres les plus connus est la clarté nucale, qui correspond au décollement physiologique situé entre la peau du cou et le rachis. Elle est presque toujours visible entre 10 et 14 SA et disparaît habituellement dès le début du deuxième trimestre de grossesse.

La mesure de la clarté nucale s'effectue sur une coupe sagittale stricte passant par la tête et les fesses du fœtus, à l'endroit du cou où l'image est la plus large. La clarté nucale augmente avec l'âge gestationnel, donc avec la LCC ; ainsi, en l'absence de la LCC, la mesure de la clarté nucale n'a pas de valeur. Une clarté nucale trop épaisse peut être le signe d'une anomalie chromosomique (comme la trisomie 21), d'une malformation cardiaque, d'une malformation rénale, etc, d'où la complémentarité des autres examens.



Figure 9 : Mesure de la LCC (55 mm) et de la clarté nucale (1,2 mm) à 11 SA + 6 jours

3. Seconde échographie « morphologie » (7, 82)

Cette deuxième échographie est la plus difficile, c'est celle qui demande le plus de concentration. C'est souvent l'échographie qui détermine le sexe fœtal.

Les principaux buts de cette échographie sont :

- l'étude de la morphologie et le dépistage de malformations fœtales ;
- l'évaluation de la croissance fœtale ;
- le contrôle des annexes (position et croissance) : placenta, liquide amniotique.

Etude de la morphologie et dépistage de malformations fœtales

La visualisation complète ou incomplète des éléments suivants doit être indiquée sur le compte-rendu de l'échographie :

- tête : crâne, structures inter-hémisphériques, système ventriculaire, fosse postérieure, face ;
- tronc : cœur, rachis, estomac, vessie, reins ;
- membres : quatre membres possédant chacun trois segments, mains ouvertes, position des pieds.

Evaluation de la croissance fœtale

La mesure des paramètres biométriques permet un suivi de la croissance du fœtus à l'aide de courbes. Les principaux paramètres mesurés sont le diamètre bipariétal (BIP), le périmètre crânien (PC), le périmètre abdominal (PA) et la longueur fémorale. D'autres paramètres facultatifs peuvent s'ajouter : longueur de l'humérus, du pied, de l'os propre du nez, etc.

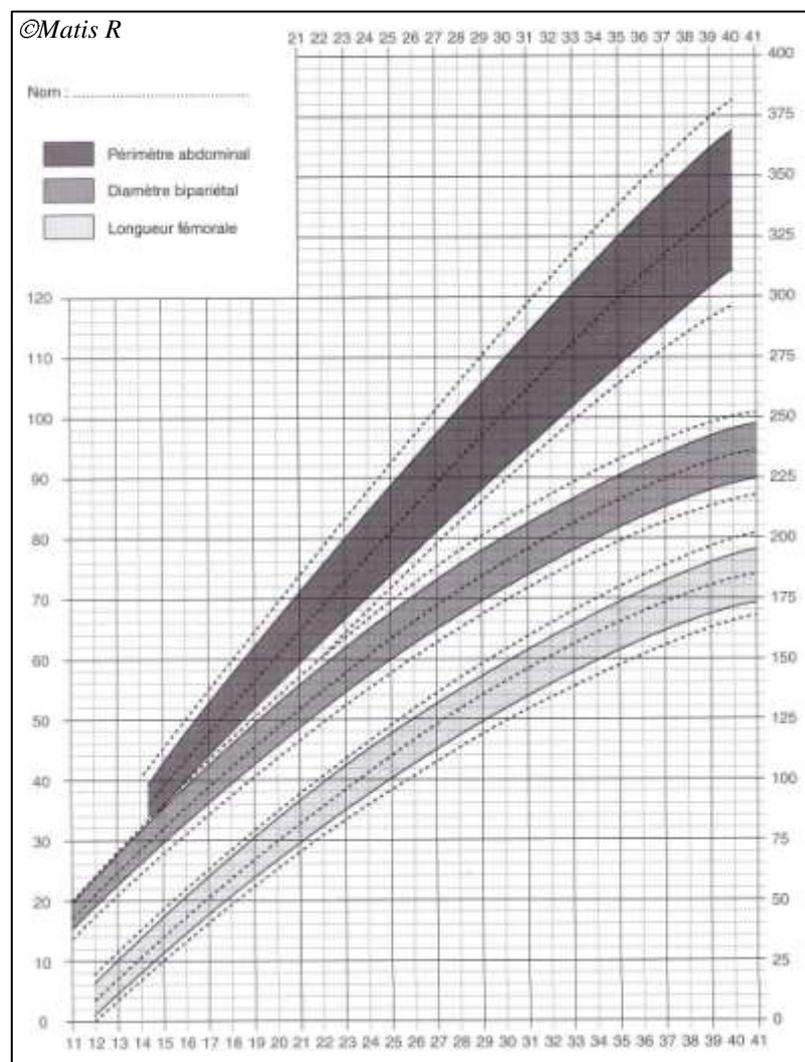


Figure 10 : Courbes de distribution des valeurs du BIP (ordonnée de gauche), du fémur (ordonnée de gauche) et du PA (ordonnée de droite) en mm rapportées à l'âge gestationnel en SA (abscisse)

Contrôle des annexes

Lors de l'échographie, les annexes embryonnaires sont étudiées avec précision. On recherche :

- la position et l'aspect du placenta ;
- la quantité de liquide amniotique ;
- le nombre de vaisseaux présents dans le cordon ombilical (normalement deux artères et une veine).

4. Troisième échographie « biométrie » (7, 82)

Les principaux objectifs de cette dernière échographie sont :

- la surveillance de la croissance fœtale et la recherche d'anomalies (macrosomie, hypotrophie) ;
- le dépistage de malformations fœtales à expression tardive ;
- le contrôle des annexes : position du placenta, quantité de liquide amniotique.

Surveillance de la croissance fœtale

La croissance du fœtus est encore une fois évaluée à l'aide des paramètres biométriques : BIP, PC, PA, fémur.

Dépistage de malformations fœtales

L'étude morphologique entreprise lors de la seconde échographie est vérifiée et complétée, avec notamment un contrôle de la face, du cerveau, du cœur et des reins. La vitalité fœtale est également observée : mouvements des globes oculaires, mouvements des membres, mouvements respiratoires, rythme cardiaque, déglutition, etc.

Contrôle des annexes

Le contrôle des annexes reprend les mêmes critères que lors de la seconde échographie. Vient s'ajouter le diagnostic de présentation du fœtus, qui est important pour l'accouchement.

5. Etude de la vélocimétrie Doppler (5, 7, 64)

L'examen Doppler n'est pas systématiquement prescrit lors d'une grossesse normale. Il est indiqué en cas de pathologies liées à une insuffisance placentaire³², au cours de la grossesse actuelle ou lors d'une grossesse antérieure : hypertension artérielle (HTA), hématome rétro-placentaire (HRP)³³, retard de croissance, antécédent de mort fœtale *in utero*, grossesse multiple, etc.

³² Insuffisance placentaire : Terme générique utilisé pour désigner les anomalies de fonctionnement du placenta à l'origine d'une souffrance ou d'une mort fœtale de cause inconnue.

³³ HRP : Hémorragie parfois massive développée entre le placenta et l'utérus, à l'origine d'une souffrance fœtale par hypoxie et d'un risque de décès maternel.

Le Doppler permet la mesure de la vitesse du flux sanguin. Dans le cas de la grossesse, il permet d'explorer les artères utérines maternelles, les artères ombilicales et les artères cérébrales fœtales.

L'exploration des artères utérines permet l'étude de la résistance placentaire côté maternel, et l'exploration des artères ombilicales permet l'étude côté fœtal. Cette résistance placentaire doit normalement diminuer au cours de la grossesse avec l'augmentation du flux sanguin entre la mère et le fœtus. L'augmentation de la résistance est un marqueur de souffrance fœtale.

Quant à l'exploration des artères cérébrales, elle montre normalement une résistance élevée. Une baisse de la résistance est le signe d'une vasodilatation cérébrale, donc d'une hypoxie avec redistribution des flux sanguins fœtaux en faveur du cerveau.

M. Autres examens proposés systématiquement ou éventuellement au cours de la grossesse

1. Dépistage des anomalies chromosomiques et recherche de maladies génétiques (5, 8, 29, 72, 74, 84, 85)

Le dépistage des anomalies chromosomiques – principalement la trisomie 21 – et la recherche de maladies génétiques chez la femme ayant des antécédents familiaux et/ou personnels est proposée lors de la 1^e consultation (avant la fin du 3^e mois).

Contexte réglementaire

Les analyses de cytogénétique en vue d'établir un diagnostic sont soumises à un encadrement réglementaire strict, nécessitant une information médicale préalable de la femme enceinte et le recueil par écrit de son consentement, qui doit être libre et éclairé. Ce consentement peut toutefois être révoqué sans forme et à tout moment.

Dépistage de la trisomie 21

La trisomie 21, ou syndrome de Down, est due à la présence d'un chromosome surnuméraire pour la 21^e paire. Cette anomalie est à l'origine de signes cliniques d'intensité variable d'un sujet à l'autre :

- une déficience intellectuelle ;
- un faciès typique, une petite taille (souvent < 1m60) ;
- une hypotonie associée à une hyperlaxité ligamentaire ;
- des malformations congénitales cardiaques, oculaires, digestives ou encore orthopédiques.

Il existe actuellement trois protocoles de dépistage de la trisomie 21 :

- un dépistage combiné au 1^{er} trimestre qui associe l'échographie (mesure de la clarté nucale et de la LCC) et le dosage de marqueurs sériques (PAPP-A³⁴ et β HCG libre) ;
- un dépistage séquentiel intégré au 2^e trimestre qui associe l'échographie du 1^{er} trimestre et les marqueurs sériques du 2^e trimestre (HCG totale ou β HCG³⁵, AFP³⁶ et uE3³⁷) ;
- un dépistage par les seuls marqueurs sériques du 2^e trimestre.

³⁴ PAPP-A : Pregnancy-Associated Plasma Protein-A ou Protéine Plasmatique Placentaire de type A. Protéine produite par le trophoblaste puis par le placenta. Sa concentration sanguine maternelle augmente au cours de la grossesse.

³⁵ HCG totale ou β HCG libre : Protéines produites par le trophoblaste puis par le placenta. Leur concentration sanguine maternelle augmente rapidement jusqu'à 8-10 SA puis diminue et se stabilise à une concentration basse pendant toute la grossesse.

³⁶ AFP : Alpha-Fœto-Protéine. Protéine produite par le fœtus. Sa concentration augmente jusqu'à 12 SA puis diminue jusqu'à la naissance.

³⁷ uE3 : Œstriol non conjugué. Forme d'œstriol produite par le métabolisme du fœtus. Sa concentration augmente dès 8 SA et jusqu'à la naissance.

Remarque : La mesure de la clarté nucale et le dosage de marqueurs sériques permet également de dépister d'autres anomalies : aneuploïdies³⁸, cardiopathies, malformations rénales, AFTN, etc.

Ce sont des taux anormalement inférieurs (PAPP-A, AFP, uE3) ou supérieurs (HCG totale, β HCG) à la normale qui servent à évaluer le risque de trisomie 21, en combinaison avec l'âge de la patiente. En effet, le risque augmente également avec l'âge de la femme, surtout après 38 ans.

Le calcul du risque de trisomie 21 est réalisé par un praticien agréé, à l'aide d'un logiciel certifié. Le résultat est uniquement exprimé en risque pour l'enfant à naître d'être atteint de la maladie ; il ne permet pas à lui seul d'établir le diagnostic. Un risque faible n'écarte pas complètement la possibilité pour le fœtus d'être atteint de l'affection, et un risque élevé ($> 1/250$) ne signifie pas forcément que le fœtus soit atteint.

En cas de risque élevé, un prélèvement à visée diagnostique est proposé à la femme enceinte afin de réaliser un caryotype fœtal. Seul le résultat du caryotype permet de confirmer ou non l'existence de la trisomie 21. Il existe deux techniques de prélèvement : l'amniocentèse, qui ne peut être réalisée avant 16 SA (quantité de liquide amniotique jusque-là insuffisante), et la choriocentèse (prélèvement de villosités chorales), également appelée biopsie du trophoblaste, possible dès 12 SA.

Le prélèvement, quel qu'il soit, est réalisé par ponction sous contrôle échographique au travers de la peau de l'abdomen. Il présente un risque de fausse couche estimé à 1%, c'est pourquoi il n'est proposé qu'en cas de risque élevé de trisomie 21. Si le caryotype confirme la présence d'une trisomie 21, la femme enceinte peut choisir de poursuivre sa grossesse et d'accueillir l'enfant ou d'avoir recours à une IMG.

Dépistage des hémoglobinopathies

Les thalassémies et la drépanocytose sont des maladies liées à une synthèse anormale d'hémoglobine (anomalie quantitative ou qualitative), de transmission autosomique récessive. Elles sont très rares en France, c'est pourquoi elles ne seront pas détaillées dans cette thèse.

Il est à noter qu'une recherche d'hémoglobine anormale (par électrophorèse) est conseillée pour les populations à risque originaires d'Afrique, du bassin méditerranéen, des Antilles et/ou ayant des antécédents familiaux. Elle permet de déterminer si les futurs parents sont homozygotes ou hétérozygotes pour la maladie, ce qui donne le pourcentage de risque pour l'enfant d'être atteint, et permet de décider de la conduite à tenir (réalisation d'une amniocentèse, IMG).

³⁸ Aneuploïdie : Nombre anormal de chromosomes dans une cellule. La monosomie correspond à la perte d'un chromosome, la trisomie au gain d'un chromosome.

2. Sérologie du VIH (52, 86, 87)

La sérologie du VIH est proposée lors de la 1^e consultation (avant la fin du 3^e mois). Elle doit également être proposée lors du diagnostic d'une syphilis ou d'une hépatite B.

Dans le cas de la femme dont la séropositivité VIH est déjà connue, la grossesse est considérée à risque avant même la conception et nécessite une prise en charge particulière (suivi de type B, devant être assuré par un gynécologue-obstétricien), comme nous l'avons déjà évoqué au II.A.

Rappels et pré-requis

Le VIH, Virus de l'Immunodéficience Humaine, constitue un véritable problème de santé publique, avec plus de 30 millions de personnes infectées dans le monde. C'est un rétrovirus de taille moyenne possédant une enveloppe, une capsidie icosaédrique et un ARN simple brin. Il existe en réalité deux types de VIH : le VIH-1 ubiquitaire et le VIH-2 présent surtout en Afrique de l'ouest. Mais par soucis de simplicité, les deux virus sont regroupés sous le même terme de VIH.

C'est un virus qui se transmet par voie sexuelle, par voie sanguine (toxicomanie, AES) et de la mère à l'enfant. La transmission materno-fœtale peut avoir lieu *in utero*, surtout au dernier trimestre, mais se fait principalement lors de l'accouchement ou pendant l'allaitement. En France, 0,2% des femmes enceintes sont séropositives.

Le pouvoir pathogène du VIH est lié d'une part à ses capacités d'échappement du système immunitaire par mutations et recombinaisons génétiques, et d'autre part à l'altération du système immunitaire par déplétion des lymphocytes T exprimant le récepteur CD4 (LcT CD4). En effet, le virus infecte ces lymphocytes et s'y réplique, entraînant leur destruction à la fois par toxicité directe (cytopathogénicité du virus) et par toxicité indirecte (destruction par activation chronique et par les LcT CD8).

Sur le plan clinique, l'infection par le VIH se divise en trois phases :

- la primo-infection, caractérisée par des signes cliniques non spécifiques (fièvre, fatigue, nausées, vomissements, etc) ;
- la phase de latence asymptomatique, qui peut durer jusqu'à 12 ans ;
- le stade SIDA, caractérisé par une immunodépression cellulaire profonde responsable d'infections opportunistes, de cancers et/ou d'atteintes du système nerveux.

Sérologie du VIH

Le dépistage de l'infection par le VIH repose sur un test ELISA combiné détectant à la fois les anticorps (IgM et IgG) anti-VIH-1 et anti-VIH-2 et l'antigène p24 du VIH-1. Si le test est positif, le prélèvement doit être testé par la technique du Western-Blot, qui permet de mettre en évidence les anticorps dirigés contre les protéines virales spécifiques (gag, pol et env). Si le résultat est positif, un second test ELISA est réalisé sur un nouveau prélèvement afin de confirmer le diagnostic.

Prise en charge dans la population générale

Lorsqu'un sujet est diagnostiqué séropositif pour le VIH, la décision d'instaurer ou non un traitement est fonction de la symptomatologie et du suivi biologique, qui repose sur la quantification de l'ARN viral (par RT-PCR) et sur la détermination du taux de LcT CD4.

Ainsi, si l'infection diagnostiquée est symptomatique, le traitement est mis en place d'emblée. Mais si elle ne l'est pas, la décision de traiter est fonction du taux de CD4 et de la charge virale : taux de CD4 < 500/mm³ ou charge virale > 100 000 copies/ml. L'objectif du traitement est d'obtenir une charge virale indétectable (< 50 copies/ml), l'éradication du virus étant impossible du fait de sa persistance dans les LcT CD4 mémoires.

Il existe six classes de médicaments antirétroviraux :

- les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : Lamivudine (3TC), Zidovudine (AZT), etc ;
- les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) : Efavirenz, Etravirine, Névirapine ;
- les inhibiteurs de protéase (IP) : Lopinavir, Ritonavir, etc ;
- les inhibiteurs de fusion : Enfuvirtide ;
- les inhibiteurs du CCR5 : Maraviroc ;
- les inhibiteurs de l'intégrase : Raltégravir.

Le traitement de première intention repose sur une trithérapie comportant 2 INTI et 1 IP ou 2 INTI et 1 INNTI. Le choix des molécules est fonction de la charge virale, de la tolérance, de la simplicité des prises et de la résistance.

Prise en charge au cours de la grossesse

La prise en charge de l'infection par le VIH lors de la grossesse permet de limiter le risque de fausse couche, d'accouchement prématuré et d'hypotrophie. L'objectif étant d'obtenir une charge virale indétectable à l'accouchement.

Dans le cas de la femme dont la séropositivité est déjà connue et qui prend un traitement, celui-ci peut être modifié s'il comporte des molécules déconseillées pendant la grossesse. C'est par exemple le cas de l'Efavirenz, contre-indiqué du fait de sa tératogénicité et remplacé par un IP.

Lorsque l'infection est découverte au cours de la grossesse, le traitement antirétroviral est instauré sans délai si la patiente en a besoin, ou entre la 14 et 26 SA au plus tard si elle ne nécessite pas de traitement pour elle-même. Si la patiente n'a pas d'indication de traitement pour elle-même, celui-ci peut être arrêté après l'accouchement.

Tout comme pour la population générale, le traitement repose sur une trithérapie. Actuellement, les deux INTI de première intention sont l'AZT et la 3TC (Combivir®). L'IP Lopinavir est prescrit en association avec le Ritonavir à 100 mg pour booster sa biodisponibilité.

Prise en charge à l'accouchement

Si la charge virale est élevée à l'approche de l'accouchement, une césarienne est programmée. Sinon l'accouchement par voie basse est possible. Dans tous les cas, une perfusion d'AZT doit être réalisée pendant l'accouchement quel que soit le traitement antirétroviral maternel suivi pendant la grossesse.

Le nouveau-né reste malgré tout exposé au VIH pendant la naissance quelle que soit la voie d'accouchement, c'est pourquoi un traitement préventif post-exposition doit être débuté le plus tôt possible, et au plus tard avant 48-72 heures de vie. Le traitement classique est l'AZT à la posologie de 8 mg/kg/jour en deux à quatre prises pendant 4 semaines. A cela s'ajoute la contre-indication stricte de l'allaitement maternel, qui présente un risque important de transmission materno-fœtale.

Un renforcement du traitement est recommandé dans les situations à haut risque de transmission, notamment lorsque la mère n'a reçu aucun traitement pendant la grossesse, si la charge virale maternelle est élevée à l'accouchement, ou en cas de facteur de risque pendant l'accouchement (rupture prolongée des membranes, hémorragie, etc). Dans ce cas, le nouveau-né est traité avec une trithérapie, dont le schéma le plus courant est AZT + 3TC + Lopinavir renforcé.

Une surveillance de l'enfant est mise en place avec recherche de l'infection par mise en évidence de l'ARN viral (par RT-PCR). La sérologie est ininterprétable avant 18 mois du fait de la présence des anticorps maternels. Un résultat fiable ne peut être donné qu'à partir du 3^e mois (la PCR peut être faussement négative avant).

Tout résultat positif doit être contrôlé sur un deuxième prélèvement. Les résultats négatifs sont confirmés par une recherche virale à 3 et 6 mois et par la sérologie à 18 mois. Un enfant est considéré comme non infecté si deux prélèvements, dont un effectué au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement, sont négatifs.

3. Hémogramme

La Numération Formule Sanguine (NFS), ou hémogramme, est obligatoire au cours de la grossesse. Elle est normalement prescrite lors de la 4^e consultation (6^e mois). Mais elle peut être prescrite dès le début de la grossesse chez les femmes à risque élevé d'anémie : grossesses rapprochées, régimes alimentaires particuliers, milieu social défavorable, etc.

Pour plus de détails sur la NFS, se reporter au II.J. de cette thèse.

4. Examen cyto bactériologique des urines (72, 88, 89)

La réalisation d'un ECBU est recommandée mensuellement chez les femmes à haut risque d'infections urinaires gravidiques : antécédents d'infection urinaire, diabète, uropathie, etc.

Un ECBU doit être systématiquement réalisé en cas de symptomatologie évoquant une infection urinaire.

Enfin, pour l'ensemble des femmes enceintes, le dépistage des bactériuries asymptomatiques est recommandé tous les mois à partir du 4^e mois par BU dépistant les nitrites et les leucocytes. La BU est obligatoirement suivie d'un ECBU en cas de positivité.

Rappels et pré-requis

L'infection urinaire correspond à la présence d'un nombre significatif de germes dans les urines, associée à une leucocyturie. Le risque d'infection urinaire est augmenté durant la grossesse du fait des modifications physico-chimiques de l'urine, de l'action myorelaxante de la progestérone sur le sphincter vésical et de la compression des uretères par l'utérus gravide.

On distingue trois types d'infection urinaire au cours de la grossesse :

- la bactériurie asymptomatique ;
- la cystite aiguë, avec brûlures mictionnelles, pollakiurie et bactériurie, mais sans fièvre ni douleurs lombaires ;
- la pyélonéphrite aiguë, qui est une complication de la cystite avec fièvre et douleurs lombaires.

Chez la femme enceinte, la cystite est considérée d'emblée comme compliquée. Elle doit être traitée pour éviter d'une part l'évolution en pyélonéphrite, et d'autre part les complications fœtales (accouchement prématuré, RCIU, infection néonatale). Les traitements en dose unique ou de trois jours ne sont pas recommandés au cours de la grossesse car ils sont reconnus comme moins efficaces dans la population générale.

Réalisation de l'ECBU

Le prélèvement des urines est très important, il conditionne la validité de l'examen. Les urines peuvent être prélevées à toute heure du jour, mais il est préférable de recueillir les urines du matin, qui ont stagné au moins 4 heures dans la vessie, pour que le nombre de bactéries soit suffisant pour la culture. Le recueil se fait après toilette locale au savon et rinçage à l'eau. On utilise les urines du deuxième jet urinaire car ce sont des urines non contaminées par la flore commensale.

L'échantillon d'urines doit être acheminé le plus rapidement possible au laboratoire, idéalement dans un délai inférieur à 1 heure. Sinon il peut être conservé jusqu'à 4 heures au réfrigérateur. Au laboratoire, les urines sont observées à l'œil nu et au microscope puis ensemencées sur des milieux de culture afin d'identifier la ou les bactéries. L'analyse est ensuite poursuivie avec la réalisation d'un antibiogramme afin de tester la sensibilité de l'espèce bactérienne isolée aux antibiotiques.

Bactériurie asymptomatique

Le traitement de la bactériurie asymptomatique par antibiothérapie est recommandé chez toutes les femmes enceintes afin de limiter le risque d'évolution vers la pyélonéphrite. Il est mis en place après obtention de l'antibiogramme (après ECBU).

Les antibiotiques sont utilisables pendant toute la durée de la grossesse, sauf mention contraire. Ce sont :

- Amoxicilline (Clamoxyl®) ;
- Amoxicilline – Acide clavulanique (Augmentin®) (à éviter si risque d'accouchement imminent) ;
- Céfixime (Oroken®) ;
- Nitrofurantoïne (Furadantine®) ;
- Pivmécillinam (Selexid®) ;
- Cotrimoxazole : Sulfaméthoxazole (800 mg) – Triméthoprim (160 mg) (Bactrim Forte®) (à éviter par prudence au 1^{er} trimestre).

La durée totale de traitement est de 5 jours, sauf pour la Nitrofurantoïne pour laquelle elle est de 7 jours. Un ECBU de contrôle est effectué 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement, puis de façon mensuelle.

Cystite aiguë gravidique

En cas de cystite aiguë gravidique, un traitement antibiotique probabiliste est débuté sans attendre les résultats de l'antibiogramme afin de limiter le risque de complications materno-fœtales.

Les antibiotiques utilisables sont :

- Céfixime (Oroken®) ;
- Nitrofurantoïne (Furadantine®).

L'antibiothérapie peut ensuite être modifiée après obtention de l'antibiogramme. Elle fait appel aux mêmes antibiotiques que pour la bactériurie asymptomatique.

La durée totale de traitement doit être d'au moins 5 jours, sauf pour la Nitrofurantoïne pour laquelle elle doit être d'au moins 7 jours. Un ECBU de contrôle est effectué 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement, puis de façon mensuelle.

Pyélonéphrite aiguë gravidique

En cas de pyélonéphrite aiguë gravidique, l'hospitalisation initiale est recommandée. En plus de l'ECBU, il faut réaliser en urgence une échographie des voies urinaires et un bilan du retentissement materno-fœtal.

Comme pour la cystite aiguë, un traitement antibiotique probabiliste est débuté sans attendre les résultats de l'antibiogramme. Ce traitement fait appel aux C3G par voie injectable :

- Ceftriaxone (Rocéphine®) ;
- Céfotaxime (Claforan®).

En cas de forme sévère (pyélonéphrite sur obstacle, sepsis grave, choc septique, etc), un aminoside (Gentamicine, Nétilmicine, Tobramycine) est ajouté à la C3G pendant 1 à 3 jours.

Un traitement de relais par voie orale est ensuite instauré après obtention de l'antibiogramme. Les antibiotiques utilisables sont :

- Amoxicilline (Clamoxyl®) ;
- Amoxicilline – Acide clavulanique (Augmentin®) (à éviter si risque d'accouchement imminent) ;
- Céfixime (Oroken®) ;
- Cotrimoxazole (Bactrim Forte®) (à éviter par prudence au 1^{er} trimestre).

La durée totale de traitement doit être d'au moins 14 jours. La surveillance clinique maternelle et fœtale est indispensable. Un ECBU de contrôle est effectué 48 heures après le début de l'antibiothérapie, puis 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement, puis de façon mensuelle.

Mesures hygiéno-diététiques

Des mesures hygiéno-diététiques sont proposées dans le but de limiter les cystites récidivantes chez la femme, et particulièrement chez la femme enceinte.

Ce sont :

- boire suffisamment (1,5 à 2 litres par jour), ce qui permet de laver la vessie avant que les germes n'aient le temps de se multiplier ;
- uriner fréquemment, au moins toutes les 3 heures pendant la journée, en tachant de vider complétement la vessie ;
- apprendre à uriner après les rapports sexuels ;
- après émission des selles et lors de la toilette intime, s'essuyer d'avant en arrière pour éviter l'apport de germes intestinaux sur l'orifice urinaire ;
- éviter le port de sous-vêtements synthétiques ou de pantalons trop serrés qui favorisent la chaleur et l'humidité ;
- avoir une bonne hygiène alimentaire et éviter la constipation, car la stagnation des selles au niveau du rectum favorise la prolifération microbienne.

Remarque : L'augmentation de l'apport hydrique conseillé en préventif ne doit pas être trop importante pendant la durée du traitement, surtout en cas de traitement très court, car elle va diminuer la concentration urinaire de l'antibiotique en diluant les urines.

5. Frottis cervical (90, 91)

La réalisation d'un frottis cervical est proposée lors de la 1^e consultation (avant la fin du 3^e mois) si le dernier date de plus de 2-3 ans.

Le carcinome³⁹ du col de l'utérus est un cancer d'évolution lente, précédé de lésions précancéreuses appelées néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN). Ces lésions sont associées dans plus de 95% des cas à un Papillomavirus humain (HPV) oncogène. En France, l'InVS recense par an 3000 nouveaux cas et 1000 décès liés à ce cancer.

Le frottis cervical permet de dépister des anomalies cytologiques bien définies laissant suspecter une évolution en cancer du col de l'utérus. Il consiste en l'examen au microscope des cellules prélevées par une spatule et/ou une brosse, étalées sur lame et colorées. Il existe deux techniques de prélèvement : le frottis conventionnel qui nécessite l'étalement et la fixation des cellules immédiatement après le prélèvement, et le frottis en milieu liquide qui met les cellules en suspension dans un liquide de conservation en attendant l'acheminement au laboratoire.

³⁹ Carcinome : Cancer développé à partir d'un tissu épithélial.

Lorsque des anomalies cytologiques sont observées au cours de la grossesse, le diagnostic doit comporter une colposcopie⁴⁰ et éventuellement des biopsies. Dans l'état actuel des connaissances, le test HPV (recherche de la présence d'HPV à haut risque cancérogène) n'est pas indiqué pendant la grossesse.

La prise en charge de la patiente est ensuite adaptée en fonction des résultats donnés par la cytologie, la colposcopie et l'histologie. Si la colposcopie est rassurante, une seconde colposcopie est proposée au 6^e mois de grossesse, puis une troisième 6 à 8 semaines après l'accouchement. Si la colposcopie ne permet pas de conclure, une biopsie doit être réalisée. Si la biopsie ne permet pas d'exclure une invasion, une conisation⁴¹ diagnostique électrochirurgicale associée à un cerclage doit être réalisée. La conisation pendant la grossesse reste toutefois une procédure exceptionnelle dont l'indication doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

En cas de découverte d'un cancer, la décision de réaliser un traitement immédiat ou différé doit tenir compte du stade de la tumeur, du statut ganglionnaire, du terme de la grossesse et des données de la néonatalogie moderne. La décision finale doit être prise à l'occasion d'une RCP, tout en prenant en compte l'avis de la mère et du père après les avoir informés le plus clairement possible. Il convient à la fois de ne pas sous-traiter la mère, mais aussi de ne pas lui imposer un traitement inutilement dangereux pour sa grossesse.

Ainsi, en cas de cancer de stade précoce, on considère qu'une surveillance suffit jusqu'à l'achèvement de la grossesse, sachant que l'évolution des dysplasies au cours de la grossesse est marquée par une stabilité voire une régression. Par contre, en cas de diagnostic de cancer à un stade plus avancé, il est conseillé de privilégier le traitement du cancer. Plusieurs solutions thérapeutiques peuvent alors être envisagées : soit une IMG suivie d'un traitement adapté, soit une opération de Wertheim (hystérectomie élargie) sur utérus gravide, etc.

6. Prélèvement vaginal avec recherche de streptocoque B (92, 93, 94, 95)

La recherche de streptocoque B est proposée entre 35 et 38 SA, soit lors de la 6^e consultation (8^e mois) ou de la 7^e consultation (9^e mois).

Ce dépistage est inutile chez les femmes ayant un antécédent d'infection materno-fœtale à streptocoque B ou ayant présenté au cours de la grossesse une bactériurie à streptocoque B, car chez elles l'antibioprophylaxie *per-partum* est systématique.

⁴⁰ Colposcopie : Examen visuel du col de l'utérus réalisé à l'aide d'une loupe binoculaire grossissante.

⁴¹ Conisation : Ablation d'une portion de col utérin de forme conique.

Rappels et pré-requis

Le streptocoque du groupe B (SGB), *Streptococcus agalactiae*, est une bactérie du tube digestif ayant la capacité de coloniser les voies génitales, souvent de manière intermittente. Le portage vaginal du SGB est estimé autour de 10% au cours de la grossesse (avec des variations allant de 5 à 40% en fonction des populations étudiées). En France, environ 600 cas d'infections néonatales sont dénombrées chaque année, provoquant entre 50 et 100 décès.

La transmission materno-fœtale est essentiellement aéro-digestive, par inhalation ou ingestion de liquide amniotique contaminé après la rupture des membranes ou lors du passage de la filière génitale lors de l'accouchement par voie basse. En l'absence d'antibioprophylaxie, le risque de contamination du nouveau-né est estimé à 50% et le risque d'infection à 1 ou 2%.

Recherche de streptocoque B

Le SGB est recherché par culture en boîte de Pétri sur gélose au sang (sans enrichissement sélectif) à partir d'un prélèvement vaginal réalisé à l'écouvillon sur l'ensemble de la cavité vaginale. Le résultat est exprimé de façon semi-quantitative (1+, 2+, 3+, 4+), ce qui permet de quantifier le risque de faible (1+) à majeur (4+).

Intérêt de cette recherche lors de la grossesse

L'infection néonatale par le SGB présente deux formes cliniques différentes mais pouvant toutes les deux conduire à la mort du nouveau-né.

L'infection précoce se manifeste avant la fin de la première semaine de vie, et dans 80% des cas dans les 24 premières heures. Elle est caractérisée par l'installation rapide d'un syndrome de détresse respiratoire sévère avec pneumonie, d'une septicémie et éventuellement d'une méningite pouvant laisser des séquelles neurologiques importantes (cécité, surdité, retard mental).

L'infection tardive se manifeste quant à elle après la première semaine de vie, mais souvent avant le deuxième mois. Elle est caractérisée le plus souvent par une méningite avec éventuellement une septicémie, mais elle peut aussi se manifester par une arthrite ou une ostéomyélite.

Conduite à tenir en fonction des résultats

Lorsqu'un SGB est mis en évidence au cours de la grossesse, un traitement antibiotique doit être mis en place lors de l'accouchement pour éviter la transmission materno-fœtale. Le traitement de la future maman avant l'accouchement est inutile car il ne diminue pas le taux de portage à l'accouchement (risque de récurrence).

Si la recherche de SGB n'a pas été faite pendant la grossesse, le traitement antibiotique est mis en place en cas de prématurité (accouchement avant 37 SA), de rupture des membranes > 12 heures ou de fièvre maternelle pendant le travail (température > 38°C).

L'antibioprophylaxie en *per-partum* repose sur une β -lactamine (Pénicilline G ou Amoxicilline). En cas d'allergie aux pénicillines, on peut avoir recours à un macrolide (Erythromycine) ou à une céphalosporine (malgré le risque d'allergie croisée) selon l'antibiogramme (certaines souches de SGB sont résistantes aux macrolides).

Elle doit être débutée le plus précocement possible au cours du travail car son efficacité n'est optimale qu'à partir de la 2^e injection (IV). Les posologies usuelles sont les suivantes :

- Pénicilline G : 5 MUI d'emblée puis 2,5 MUI toutes les 4 heures ;
- Amoxicilline : 2 grammes d'emblée puis 1 gramme toutes les 4 heures ;
- Erythromycine : 1 gramme d'emblée puis 500 mg toutes les 4 heures.

A la naissance, l'infection est recherchée chez le nouveau-né à l'aide d'un bilan biologique et d'une recherche bactériologique sur des prélèvements périphériques (rhinopharynx, oreille, anus), le liquide amniotique et le placenta. En cas d'infection, le traitement repose sur l'administration par voie IV d'une β -lactamine éventuellement associée à d'autres antibiotiques selon les résultats bactériologiques et les localisations infectieuses (méningite, arthrite, etc.).

III. Prise en charge hygiéno-diététique de la femme enceinte à l'officine

Au cours de sa grossesse, face aux changements physiques et physiologiques et aux petits maux qu'elle rencontre, la femme enceinte est amenée à se poser de nombreuses questions concernant son hygiène de vie et son alimentation. Le pharmacien étant un interlocuteur privilégié, il est important que ce dernier sache répondre à ces problématiques afin de mieux accompagner la future maman.

Dans cette troisième et dernière partie, nous aborderons donc d'abord les questions d'hygiène de vie relatives au travail, à l'activité physique, au voyage ou encore à l'hygiène corporelle. Puis nous ferons le point sur les besoins alimentaires de la femme enceinte avant de terminer avec les risques toxico-infectieux au cours de la grossesse.

Remarque : Le but de cette thèse n'étant pas de lister la totalité des maux de la grossesse et leur prise en charge médicamenteuse à l'officine, nous ne les aborderons pas de manière systématique ici. Pour répondre à la demande de la femme enceinte concernant ces maux, le pharmacien peut notamment s'appuyer sur le site du CRAT, qui possède de nombreuses fiches informatives et permet de vérifier quels sont les médicaments utilisables au cours de la grossesse.

A. Hygiène de vie de la femme enceinte

1. Travail et grossesse (8, 29, 96)

Il n'y a généralement pas de risque à continuer le travail durant la grossesse. Et pour les cas particuliers, comme nous l'avons déjà vu dans la première partie de cette thèse, les articles L.1225-1 et suivants du Code du travail fixent un certain nombre de dispositions visant à faciliter le travail :

- des autorisations d'absence pour se rendre aux examens médicaux ;
- une réduction ou un réarrangement des horaires de travail (selon les conventions collectives) ;
- un reclassement temporaire si le travail est incompatible avec la grossesse du fait que le poste expose à certains risques ou qu'il soit de nuit.

Autorisations d'absence

La salariée enceinte bénéficie d'une autorisation d'absence pour se rendre aux examens médicaux obligatoires prévus par l'article R.2122-1 du CSP. Le conjoint ou le partenaire PACS de la future maman bénéficie également d'une autorisation d'absence pour se rendre à trois de ces examens. Et ces absences n'entraînent aucune diminution de la rémunération.

Réarrangement des horaires de travail

Il n'existe pas de loi dans le Code du travail concernant les horaires de travail de la salariée enceinte, mais les conventions collectives peuvent prévoir des aménagements. Par ailleurs, il est possible pour la future maman de s'arranger à l'amiable avec son employeur. Par exemple, un décalage des horaires de travail permet d'éviter d'être dans les transports en commun aux heures de forte affluence.

Retrait de la femme enceinte d'un poste à risques

Lorsque la femme enceinte occupe un poste de travail l'exposant à certains risques, l'employeur doit lui proposer un autre emploi compatible pendant la durée de sa grossesse et jusqu'à un mois après son retour de congé maternité. Ce changement d'affectation prend en compte les conclusions écrites du médecin du travail et n'entraîne aucune diminution de la rémunération.

L'article R.1225-4 du Code du travail fixe la liste des risques concernés :

- les agents toxiques pour la reproduction de catégorie 1 ou 2 ;
- les produits antiparasitaires dont l'étiquetage indique qu'ils peuvent provoquer des altérations génétiques héréditaires ou des malformations congénitales, ou les produits antiparasitaires classés cancérigènes et mutagènes ;
- le benzène ;
- le plomb métallique et ses composés ;
- le virus de la rubéole ou le toxoplasme ;
- les travaux en milieu hyperbare dès lors que la pression relative maximale est supérieure à 0,1 bar (100 hPa).

Retrait de la femme enceinte d'un poste de nuit

De la même façon, la femme enceinte qui travaille de nuit peut demander à être affectée à un poste de jour pendant la durée de sa grossesse et jusqu'à un mois après son retour de congé maternité lorsque le médecin du travail constate par écrit que le poste de nuit est incompatible avec son état. Et ce changement d'affectation n'entraîne aucune diminution de la rémunération.

Impossibilité de changement temporaire d'affectation

Lorsque l'employeur se trouve dans l'impossibilité de proposer un autre emploi à la salariée (que ce soit pour un travail à risques ou un poste de nuit), il lui fait connaître par écrit, ainsi qu'au médecin du travail, les motifs qui s'opposent à cette affectation. Le contrat de travail est alors suspendu et la salariée bénéficie d'une garantie de rémunération, composée de l'allocation journalière versée par l'Assurance Maladie et d'une indemnité complémentaire à la charge de l'employeur.

2. Activité physique et grossesse (2, 8, 97)

a. Activité sportive

La pratique d'une activité sportive est encouragée pendant la grossesse, que la femme soit sédentaire, déjà active ou sportive de haut niveau. Elle est choisie et modulée en concertation avec le professionnel de santé en fonction du stade de la grossesse et du niveau sportif de la femme avant la grossesse.

Avantages et contre-indications

La pratique sportive est associée à une diminution des complications telles que le diabète gestationnel ou le surpoids, et permet un retour plus rapide au poids antérieur après l'accouchement. Elle apporte également un bien-être psychique, avec une diminution de la fatigue et de l'anxiété au premier trimestre, une meilleure adaptation aux modifications corporelles liées à la grossesse et une diminution de la dépression du *post-partum*.

La grossesse à risque est la seule contre-indication à l'activité sportive. Une contre-indication absolue proscrit toute activité sportive, tandis qu'une contre-indication relative nécessite l'évaluation de la balance bénéfices/risques par l'équipe médicale afin d'adapter au mieux l'activité.

Impératifs de la pratique

La séance d'exercice doit être de l'ordre de 30 minutes pour les femmes sédentaires, et peut monter jusqu'à 40 minutes pour les plus sportives. La fréquence préconisée est de 2 à 3 fois par semaine, voire 4 à 5 fois en fonction du niveau sportif antérieur. Quoi qu'il en soit, il est conseillé de ne pas faire d'activité physique vigoureuse deux jours de suite, et il est important de se limiter à un niveau d'effort sans essoufflement important.

En plus de ces règles de durée, de fréquence et d'intensité, il faut informer la femme enceinte sur les signes d'alerte nécessitant l'arrêt de la pratique et un avis médical : métrorragies, dyspnée, contractions utérines, céphalées, vertiges, retard de croissance intra-utérin (RCIU), perte de liquide amniotique.

Il faut également rappeler à la future maman les règles de bonne pratique : une hydratation complémentaire, un apport énergétique adapté dès 13 SA (fonction de la dépense d'énergie), une période d'échauffement progressif, un environnement aéré et pas d'exercices en altitude au-delà de 1800 m. Les exercices en décubitus dorsal sont à éviter à partir du quatrième mois de grossesse du fait du risque de compression de la veine cave par le volume utérin.

Choix de l'activité sportive

Les activités les plus recommandées sont :

- la marche, qui reste l'activité la plus pratiquée ;
- la natation, qui peut être pratiquée jusqu'à terme, avec un effet favorable au niveau cardiovasculaire tout en limitant les chocs sur les articulations ;
- le yoga, avec des exercices respiratoires et posturaux adaptés ;
- le vélo sur du plat.

D'autres activités sont possibles en fonction du niveau de pratique antérieure :

- le jogging est possible jusqu'au 5^e mois sur terrain souple ;
- l'équitation est discutée jusqu'au 2^e trimestre ;
- le ski alpin est possible au 1^{er} trimestre ;
- le ski de fond est autorisé jusqu'au 2^e trimestre sur un faible dénivelé ;
- le tennis est possible jusqu'au 5^e mois ;
- le golf peut être pratiqué jusqu'au 6^e ou 7^e mois.

Enfin, d'autres activités sont à éviter :

- les sports de contact, les sports violents et les jeux de raquettes énergiques peuvent provoquer des traumatismes au niveau de l'abdomen, des chutes et de trop grandes contraintes sur les articulations ;
- l'aérobic augmente le risque d'accouchement prématuré ;
- la plongée sous-marine est contre-indiquée car elle peut être responsable de fausses couches spontanées et de malformations fœtales.

En résumé, le choix d'activité sportive est large. Dans tous les cas, les règles de durée, de fréquence et d'intensité ainsi que les règles de bonne pratique doivent être respectées afin d'apporter tous les bénéfices attendus.

b. Activité sexuelle

Les rapports sexuels restent possibles tout au long de la grossesse, en dehors des situations compliquées telles que la menace d'accouchement prématuré et le placenta prævia⁴². La libido est toutefois modifiée chez la femme, avec une diminution au cours des premier et troisième trimestres, et une augmentation pendant le deuxième trimestre. Et certaines positions peuvent devenir moins confortables, voire impossibles.

⁴² Placenta prævia : Localisation anormale du placenta pouvant être responsable d'hémorragies. Le placenta est normalement situé dans la partie haute de l'utérus. Le placenta prævia est situé dans le bas de l'utérus, et peut recouvrir de façon partielle ou totale l'orifice interne du col.

3. Vaccination et grossesse (8, 35, 98)

La grossesse est considérée comme une période de fragilité au cours de laquelle la vaccination représente un danger potentiel pour la future maman et son enfant : avortement, accouchement prématuré, etc.

Il convient toutefois de distinguer deux types de vaccins :

- les vaccins vivants : susceptibles de franchir la barrière placentaire et d'infecter le fœtus, ils sont contre-indiqués au cours de la grossesse ;
- les vaccins inactivés : ne présentant pas de risque infectieux pour le fœtus, ils sont déconseillés du fait de l'absence d'études permettant de déterminer leur innocuité au cours de la grossesse.

Les vaccins sont donc contre-indiqués ou déconseillés par principe au cours de la grossesse, mais l'expérience montre que la vaccination accidentelle d'une femme enceinte (par exemple lors d'une grossesse méconnue) n'a jamais entraîné de malformations ou de troubles du développement de l'enfant et ne justifie pas une IMG.

Concernant le cas particulier de la femme enceinte qui prévoit un voyage à l'étranger dans une zone à risque infectieux, et dont le voyage ne peut être repoussé, il faut mettre en balance la gravité de l'infection materno-fœtale encourue et les effets secondaires du vaccin afin de déterminer si une vaccination est indiquée.

Un tableau récapitulatif des vaccinations possibles ou non au cours de la grossesse est proposé ci-après.

Vaccin	Nature	Adm. ⁴³	Commentaires
Vaccins vivants			
fièvre jaune	virus vivant atténué	oui	si risque infectieux (voyage en zone d'endémie)
oreillons	virus vivant atténué	non	
rougeole	virus vivant atténué	non	
rubéole	virus vivant atténué	non	contraception conseillée 2 mois après la vaccination
tuberculose (BCG ⁴⁴)	bactérie vivante atténuée	non	
varicelle	virus vivant atténué	non	
Vaccins viraux inactivés			
encéphalite à tiques	virus inactivé	non	innocuité non déterminée
encéphalite japonaise	virus inactivé	non	innocuité non déterminée
grippe	virus inactivé	oui	vaccin préconisé par certains professionnels
hépatite A	virus inactivé	non	innocuité non déterminée
hépatite B	fractions Ag ⁴⁵	oui	si indication
HPV ⁴⁶	fractions Ag	non	pas d'indication
poliomyélite	virus inactivé	oui	si indication
rage	virus inactivé	oui	si indication (à titre curatif)
Vaccins bactériens inactivés			
choléra	bactérie inactivée + toxine dénaturée	non	innocuité non déterminée
coqueluche	fractions Ag (vaccin acellulaire)	non	entraîne des réactions fébriles importantes
diphtérie	fractions Ag (toxine dénaturée)	non	entraîne des réactions fébriles importantes
fièvre typhoïde	fractions Ag	non	innocuité non déterminée
Hib ⁴⁷	fractions Ag	non	pas d'indication
leptospirose	bactérie inactivée	non	pas d'indication
méningocoques A et C	fractions Ag	oui	si risque infectieux (voyage en zone d'endémie)
pneumocoque	fractions Ag	non	innocuité non déterminée
tétanos	fractions Ag (toxine dénaturée)	oui	si indication

⁴³ Adm. : Administration pendant la grossesse

⁴⁴ BCG : Bacille de Calmette et Guérin

⁴⁵ fractions Ag : fractions antigéniques

⁴⁶ HPV : Human PapillomaVirus

⁴⁷ Hib : *Haemophilus influenzae B*

4. Voyage et grossesse (2, 20, 99, 100, 101)

a. Transports

Voyage en voiture

En cas de déplacement en voiture, il est nécessaire de faire une pause toutes les 2 heures et de ne pas faire plus de 8 heures de voyage par jour. Le port de la ceinture est obligatoire ; la sangle diagonale se place entre les seins, tandis que la sangle ventrale se place bien sous le ventre.

Voyage en train

Le train est le moyen de transport à privilégier ; c'est le plus fiable et le moins fatiguant, et il permet de marcher régulièrement.

Voyage en avion

Le transport aérien apparaît comme un facteur de risque de thrombose veineuse, c'est pourquoi il est important de suivre quelques mesures préventives :

- s'hydrater régulièrement ;
- bouger fréquemment les jambes, déambuler tant que possible ;
- porter des bas de contention.

En cas de risque très élevé d'accident thromboembolique, la femme enceinte peut se faire prescrire (hors AMM) une injection d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) juste avant le vol. Dans tous les cas, les voyages en avion sont contre-indiqués après 36 SA et 32 SA pour les grossesses multiples.

b. Voyage à l'étranger

Le site du CRAT et le BEH de l'InVS consacré aux « Recommandations sanitaires pour les voyageurs » constituent de précieuses aides pour conseiller la femme enceinte. Ainsi, au cours de la grossesse, il est préférable d'éviter les voyages en zone tropicale pour plusieurs raisons :

- la gravité du paludisme, qui est majorée par l'état de grossesse, avec un risque important de complications maternelles et fœtales ;
- le risque de contracter diverses infections (fièvre jaune, dengue, chikungunya, parasitoses, etc) ;
- les conditions sanitaires défavorables.

Si le voyage ne peut être différé, toutes les mesures prophylactiques nécessaires doivent être prises :

- faire un point sur les vaccins ;
- mettre en place une chimioprophylaxie antipaludique si nécessaire ;
- prévoir une protection contre les piqûres de moustiques et de tiques ;
- prévoir les moyens de lutte contre les diarrhées du voyageur ;
- emmener une trousse à pharmacie.

Vaccins

Comme nous l'avons vu précédemment, il faut mettre en balance la gravité de l'infection materno-fœtale encourue et les effets secondaires du vaccin afin de déterminer si une vaccination est indiquée.

Prophylaxie du paludisme

En cas de séjour en zone d'endémie palustre, la prophylaxie du paludisme est nécessaire quel que soit le terme de la grossesse. Elle doit associer une chimioprophylaxie adaptée au lieu de séjour et une protection contre les piqûres de moustiques.

Toutes les chimioprophylaxies antipaludiques sont utilisables quel que soit le terme de la grossesse, sauf la Doxycycline qui n'est utilisable qu'au premier trimestre de grossesse.

Pays⁴⁸	Chimioprophylaxies utilisables	Posologies
groupe 1	Chloroquine (Nivaquine®)	100 mg/jour pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour
groupe 2	Chloroquine + Proguanil (Savarine®)	Chloroquine 100 mg/jour Proguanil 200 mg/jour pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour
	Atovaquone + Proguanil (Malarone®)	Atovaquone 250 mg/jour Proguanil 100 mg/jour pendant le séjour et durant la semaine qui suit le retour
groupe 3	Méfloquine (Lariam®)	Méfloquine 250 mg/semaine 10 à 21 jours avant le départ, pendant le séjour et durant les 3 semaines qui suivent le retour
	Doxycycline (Doxypalu®)	Doxycycline 100 mg/jour pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour

Protection contre les piqûres de moustiques et de tiques

Les insectes, dont les piqûres peuvent survenir de jour comme de nuit, sont vecteurs de diverses pathologies infectieuses :

- pour les moustiques : le paludisme, la dengue, le chikungunya ;
- pour les tiques : la maladie de Lyme.

⁴⁸ Les pays sont classés en trois groupes selon la fréquence des résistances aux médicaments antipaludiques, le groupe 3 étant celui où les résistances sont les plus importantes.

La protection contre les piqûres associe plusieurs mesures toutes applicables à la femme enceinte :

- porter des vêtements légers et couvrants (manches longues, pantalon et chaussures fermées) imprégnés d'insecticides ou de répulsifs ;
- utiliser des répulsifs sur les parties non couvertes du corps ;
- dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticides ;
- utiliser des mesures d'appoint comme des diffuseurs électriques dans les habitations et des tortillons fumigènes à l'extérieur.

Plusieurs répulsifs sont utilisables au cours de la grossesse, à raison de trois applications par jour au maximum. Ils ne doivent pas être ingérés, ni appliqués sur les muqueuses ou sur des lésions cutanées étendues.

Molécules	Exemples de noms commerciaux
DEET jusque 30%	20% : Ultrathon® lotion (3M) 25% : Insect Ecran® famille – spray répulsif peau (Cooper) 30% : Pré Butix® lotion répulsive corps – zone tropicale (Pierre Fabre)
IR3535 à 20%	Apaisyl® spray répulsif moustique (Merck) Mousti Fluid® lotion protectrice – zones tempérées (Gifrer) PicSol® spray anti-moustiques (Dermosun)
Icaridine à 20%	Apaisyl® spray répulsif moustique – haute protection (Merck) Moskito Guard® lait visage et corps (Sigma-Tau) Répuls' Total® émulsion (V.N.M.)

De la même façon, divers insecticides (pyréthrinoïdes) sont utilisables au cours de la grossesse. Le principal utilisé dans la protection contre les piqûres de moustiques est la Perméthrine.

Molécule	Exemples de noms commerciaux
Perméthrine	Insect Ecran® spray vêtements (Cooper) Mousti Fluid® lotion tissus & vêtements (Gifrer) Repel Insect® spécial trempage vêtements et voilages (Cattier)

Diarrhées du voyageur

La prévention des diarrhées repose avant tout sur les mesures d'hygiène applicables à tous les voyageurs :

- se laver les mains avant les repas, avant toute manipulation d'aliments et après chaque passage aux toilettes ;
- ne consommer que de l'eau en bouteille capsulée, traitée par ébullition (une minute à gros bouillons) ou traitée par filtration puis désinfection avec des produits type Aquatabs®, éviter les glaçons ;
- ne consommer que du lait pasteurisé ou bouilli ;

- laver et peler les fruits et légumes ;
- éviter les jus de fruits frais, les sorbets et les crèmes glacées ;
- ne consommer que des aliments bien cuits et servis chauds.

Malgré le respect de ces mesures de prévention, un traitement médicamenteux peut toutefois être nécessaire. En cas de diarrhée aiguë sans signe de gravité, il faut rappeler à la future maman de bien s'hydrater. Le Lopéramide (Imodium®) peut être utilisé de façon ponctuelle à posologie efficace, sans dépasser 8 gélules/jour. On peut également avoir recours aux argiles type Smecta® ou Actapulgit® , à raison de 3 sachets/jour.

Dans les formes de diarrhées moyennes ou sévères, fébriles ou avec selles glairo-sanglantes, le recours à une antibiothérapie est nécessaire. Les antibiotiques utilisables chez la femme enceinte sont les mêmes que ceux classiquement recommandés chez le voyageur.

Antibiotique	Classe	Posologie
Ciprofloxacine (Ciflox®)	fluoroquinolone	500 mg x 2/jour pendant 1 à 5 jours
Ofloxacine (Oflocet®)	fluoroquinolone	200 mg x 2/jour pendant 1 à 5 jours
Azithromycine (Zithromax®)	macrolide	500 mg x 1/jour pendant 3 jours

Trousse à pharmacie

En plus des moyens cités précédemment (chimio prophylaxie antipaludique, répulsifs et insecticides, anti-diarrhéiques, etc), il est important pour la femme enceinte comme pour tout voyageur d'emmener une trousse à pharmacie contenant :

- du Paracétamol, antalgique et antipyrétique ;
- un antiémétique type Métoprolamide (Primpéran®) ;
- un antihistaminique type Desloratadine (Aerius®) ;
- un collyre antiseptique (en unidoses) type Biocidan® ;
- une crème pour les brûlures type Biafine® ;
- des pansements stériles et des sutures adhésives ;
- un antiseptique cutané (en spray) type Biseptine® ;
- des unidoses de sérum physiologique ;
- une crème solaire avec indice de protection maximal ;
- une solution hydro-alcoolique pour l'hygiène des mains ;
- un thermomètre incassable ;
- des épingles de sûreté ;
- une pince à épiler.

Assurances voyage

Assurance maladie

Pour voyager au sein de l'Europe, il est possible d'obtenir la Carte Européenne d'Assurance Maladie (CEAM) auprès de sa caisse. Elle permet de bénéficier d'une prise en charge sur place des soins médicaux, selon la législation et les formalités en vigueur dans le pays de séjour.

Pour un séjour hors des pays de l'UE, les frais médicaux sont à avancer et pourront éventuellement être remboursés au retour dans la limite des tarifs forfaitaires français en vigueur. Toutefois, dans la mesure où les frais médicaux coûtent très cher dans certains pays, il est conseillé de souscrire à une assurance couvrant les frais non remboursés par l'Assurance Maladie française.

Assistance voyage et assurance rapatriement

La souscription à un contrat d'assistance peut également être utile ; plus complet que le contrat d'assurance maladie, il peut notamment offrir le rapatriement sanitaire. Pour les séjours de moins de trois mois, cette assistance est généralement comprise dans les contrats d'assurance habitation, d'assurance véhicule ou liée aux cartes bancaires.

5. Hygiène corporelle et grossesse (5, 102, 103, 104, 105)

a. Hygiène corporelle

Il est important d'adopter une bonne hygiène corporelle tout au long de la grossesse. Dans la mesure où la femme enceinte a tendance à transpirer davantage, il est important pour elle de se doucher quotidiennement, voire d'adopter une toilette intime biquotidienne afin d'éviter tout risque de démangeaisons et d'infection urinaire.

Il est préférable de privilégier la douche au bain car ce dernier a un effet émollient sur le col utérin et la chaleur qu'il apporte risque de provoquer un malaise par vasodilatation et chute de tension. Les douches vaginales sont à proscrire car elles perturbent la flore vaginale et les fonctions vaginales auto-nettoyantes, ce qui amplifie la vulnérabilité aux infections.

Sous l'effet des hormones, les cheveux paraissent en meilleure santé durant la grossesse : ils s'épaississent et sont moins nombreux à tomber. Il faut toutefois éviter les permanentes et les colorations car les produits utilisés peuvent être toxiques pour le fœtus. La chute de cheveux « massive » observée après l'accouchement n'est qu'un rattrapage ; elle correspond à l'élimination des cheveux supplémentaires qui ne sont pas tombés durant la grossesse.

La future maman doit également se laver régulièrement les mains, surtout avant et après chaque repas pour éviter les risques infectieux alimentaires, comme nous le verrons ci-après.

b. Hygiène vestimentaire

Il est conseillé à la future maman de porter des vêtements amples et souples, et d'éviter les vêtements qui compriment ou entraînent des strictions des membres. Il est également important de choisir un soutien-gorge de grossesse adapté au volume des seins, qui apporte un bon maintien et permet ainsi d'éviter les douleurs dorsales. De plus, la future maman doit proscrire les chaussures à talons hauts qui sont instables et augmentent la lordose lombaire, ainsi que les chaussures trop plates qui fatiguent la voute plantaire.

Le port de la ceinture de grossesse est à discuter, il n'y a pas de recommandations claires à ce sujet. Celle-ci soulage les douleurs lombaires et pelviennes (liées en partie à l'hyperlaxité ligamentaire causée par la grossesse) et permet un rappel postural. Mais elle ne doit pas être portée en continu, au risque d'une fonte musculaire. Elle n'est à porter qu'en cas de douleur aiguë ou lors des activités sollicitantes pour soulager et aider la future maman.

Par contre, la HAS recommande le port de bas de contention pendant toute la grossesse et jusqu'à six semaines après l'accouchement afin de prévenir du risque de thrombose veineuse profonde (lié à l'insuffisance veineuse induite par la progestérone). Une compression de classe II (15 à 20 mmHg) est indiquée dans le cas général ; les compressions de classes III (20 à 36 mmHg) et IV (> 36 mmHg) sont réservées aux femmes possédant une affection veineuse chronique associée. Il est à noter qu'il n'y a pas de différence d'efficacité démontrée entre les différents types de bas (chaussettes, bas-cuisses ou collants).

6. Hygiène bucco-dentaire et grossesse (5, 106, 107, 108)

La grossesse constitue une période à risque pour la santé bucco-dentaire. Un rendez-vous chez le dentiste est conseillé à la fin des premier et deuxième trimestres afin de dépister et de traiter toute affection de la sphère bucco-dentaire. Le respect d'une hygiène buccale stricte est très important afin d'éviter l'apparition de complications algiques ou infectieuses qui pourraient retentir sur l'état maternel et/ou fœtal.

Modifications physiologiques

Au cours de la grossesse, l'imprégnation hormonale est responsable de plusieurs modifications de la sphère bucco-dentaire :

- un accroissement de la perméabilité vasculaire avec congestion des tissus parodontaux, à l'origine des gingivites et autres parodontites⁴⁹ ;
- une immunosuppression relative et un abaissement du pH buccal (de 6,7 à 6,2), ce qui favorise le développement de la flore microbienne pathogène ;
- un ptyalisme, c'est-à-dire une augmentation de la sécrétion salivaire.

Ainsi, les principales maladies bucco-dentaires rencontrées au cours de la grossesse sont les maladies parodontales (gingivite, épulis) et la carie dentaire.

Gingivite gravidique

La gingivite gravidique concerne plus de 50% des femmes enceintes dès le deuxième mois de grossesse. Elle peut être simplement érythémateuse, voire légèrement hémorragique, mais peut aussi devenir hyperplasique avec des gencives tuméfiées, desquamantes, siège de petites ulcérations.



©Bandon D

Elle disparaît spontanément après l'accouchement, mais le respect d'une hygiène buccale stricte durant la grossesse permet d'éviter les complications :

- brossage des dents plusieurs fois par jour, idéalement après chacun des trois principaux repas ;
- utilisation d'une brosse à dents souple (15/100), adaptée à la fragilité des gencives (exp : Inava® Maternité) ;
- utilisation d'un dentifrice adapté, spécial gingivites ;
- éventuellement utilisation d'une pâte gingivale ou d'un bain de bouche ;
- surveillance de la plaque dentaire, réalisation d'un détartrage si besoin.

Epulis

L'épulis est une hyperplasie gingivale localisée se manifestant sous la forme d'une masse charnue saignant facilement. Elle survient dans 5% des grossesses, surtout aux premier et deuxième trimestres.



©Delbos Y

Elle disparaît également de manière spontanée après l'accouchement, mais elle peut être enlevée chirurgicalement (par laser) en cas de gêne fonctionnelle ou esthétique.

⁴⁹ Le parodonte est constitué de quatre tissus : la gencive, l'os alvéolaire, le ligament alvéolo-dentaire et le cément. L'atteinte de la gencive seule est appelée gingivite. L'atteinte de l'ensemble du parodonte est appelée parodontite.

Carie dentaire

La carie dentaire est une lésion due à la déminéralisation des tissus dentaires sous l'effet des produits de métabolisation des aliments par les bactéries cariogènes. Contrairement aux croyances, la grossesse n'influe pas réellement sur la survenue de la carie dentaire ; elle ne fait que révéler des caries préexistantes. Bien que la douleur causée par la carie soit facilement calmée par les antalgiques, il est indispensable de traiter rapidement la carie afin d'en stopper l'évolution et d'éviter toute complication telle qu'une cellulite, qui constitue une urgence médicale et chirurgicale pouvant engager le pronostic vital.

Remarque : Le vieil adage populaire « Une grossesse, une dent ! » est une idée fausse qu'il faut combattre : il repose sur l'idée que l'enfant à naître puise directement dans le calcium maternel pour constituer son propre capital, alors que le calcium dentaire ne fait pas partie de la réserve mobilisable.

Soins dentaires

La grossesse ne doit pas être un motif de report des soins dentaires, bien au contraire. Il convient simplement d'avertir le dentiste de l'état de grossesse lors de toute consultation afin qu'il prenne les précautions nécessaires. La durée des soins doit toutefois rester assez courte.

La position en décubitus dorsal doit être évitée, surtout en fin de grossesse, du fait du risque de compression de la veine cave inférieure par l'utérus gravide pouvant entraîner un syndrome d'hypotension avec syncope et bradycardie. Pour un meilleur confort, la patiente doit être placée en décubitus latéral gauche, ou éventuellement en position demi-assise.

Des précautions peuvent aussi être prises lors de radiographies dentaires, avec radioprotection du petit bassin et de l'abdomen par un tablier de plomb. L'anesthésie locale, indispensable pour la réalisation de la plupart des soins dentaires, ne pose pas de soucis, mais toute anesthésie générale est à discuter en fonction de l'urgence de l'acte chirurgical.

7. Altérations cutanées et grossesse (82, 109, 110)

Il existe de nombreuses manifestations cutanées qui peuvent se développer au cours de la grossesse sous l'effet des variations hormonales. Il est important de savoir distinguer les affections physiologiques mineures qui régressent le plus souvent après l'accouchement des dermatoses spécifiques de la grossesse qui nécessitent une prise en charge par un spécialiste. Les dermatoses préexistantes à la grossesse (acné, eczéma, etc) ne seront pas abordées ici.

a. Modifications physiologiques de la peau

Hyperpigmentation et masque de grossesse

Au cours de la grossesse, l'imprégnation hormonale est responsable d'une production accrue de mélanine à l'origine d'une hyperpigmentation corporelle. Cette hyperpigmentation concerne environ 90% des femmes enceintes et est d'autant plus marquée si la femme est brune ou à peau mate. Elle s'observe surtout au niveau des zones déjà normalement plus foncées : aréole mammaire, région ano-génitale, région péri-ombilicale et ligne médiane abdominale (*linea nigra*).

Elle peut également toucher le visage ; on parle alors de masque de grossesse, ou chloasma. Ce masque apparaît au cours de la seconde moitié de la grossesse et se traduit par l'apparition de taches brunes irrégulières sur le visage qui touchent symétriquement le front, les tempes, la partie médiane et les mandibules.

L'hyperpigmentation, en particulier sur le visage, est aggravée et peut même être rendue irréversible par le soleil. Il est donc recommandé de se protéger du soleil en portant chapeau et vêtements à manches et en utilisant une crème solaire d'indice 50.

Vergetures

Les vergetures concernent entre 80 et 90% des femmes enceintes, généralement au troisième trimestre. Elles touchent principalement le ventre, les seins, les fesses et les cuisses. Elles sont causées par une distension trop rapide de la peau entraînant la rupture irréversible des fibres élastiques et des fibres de collagène. Les vergetures sont initialement rouge-violacées puis s'éclaircissent pour donner des rayures blanches nacrées légèrement fripées, mais ne disparaissent jamais.

Les mesures préventives ne sont pas efficaces à 100% mais méritent d'être suivies afin de limiter l'importance des vergetures. Il s'agit d'une part d'une prise de poids régulière et raisonnable d'environ 12 kg (comme nous le verrons par la suite), et d'autre part de l'utilisation d'une crème hydratante ou anti-vergetures du quatrième mois de grossesse au quatrième mois après l'accouchement. En effet, l'application en massage d'une crème permet à la fois de stimuler la microcirculation et de nourrir et d'hydrater la peau afin de lui conserver souplesse et élasticité. La réalisation d'un gommage une fois par semaine est un plus qui permet d'assurer une meilleure pénétration de la crème.

Troubles vasculaires

Sous l'effet des hormones, on observe au cours de la grossesse une augmentation de la perméabilité vasculaire et une prolifération des petits vaisseaux. Ainsi, deux tiers des futures mamans peuvent voir apparaître des petites rougeurs en forme d'étoile au niveau du visage, du cou, du décolleté et des extrémités. Ces rougeurs, appelées angiomes stellaires, correspondent à la dilatation rouge vif des capillaires. Elles disparaissent normalement de façon naturelle dans les trois mois qui suivent l'accouchement.

b. Dermatoses spécifiques de la grossesse

Les dermatoses spécifiques de la grossesse nécessitent quant à elle une prise en charge par un spécialiste du fait des conséquences graves possibles pour la mère comme pour le fœtus. En tant que pharmacien, il est primordial de rappeler à la future maman que toute éruption ou symptomatologie suspecte doit amener à consulter.

Il existe plusieurs types de dermatoses spécifiques de la grossesse, telles que la dermatose polymorphe de la grossesse, l'eczéma atopique de la grossesse, la pemphigoïde gestationnelle, le prurit gravidique (par cholestase intra-hépatique gravidique), etc.

La dermatose polymorphe de la grossesse et l'eczéma atopique de la grossesse sont des dermatoses prurigineuses qui n'affectent pas le pronostic materno-fœtal. Leur traitement est symptomatique, basé sur l'utilisation de dermo-corticoïdes et d'émollients.

La pemphigoïde gestationnelle, anciennement appelée *herpes gestationis*, est quant à elle une dermatose prurigineuse rare dont le pronostic fœtal est moins bon, avec notamment un risque de RCIU, d'hypotrophie, d'avortement spontané, de mort *in utero* ou encore d'éruption vésiculeuse modérée et transitoire chez le nouveau-né. Son traitement nécessite l'utilisation de dermocorticoïdes très puissants, voire de corticoïdes systémiques en cas de résistance, et une surveillance échographique doit être mise en place.

Enfin, le prurit gravidique est un prurit généralisé causé par une cholestase hépatique à l'origine d'une élévation des taux sériques d'acides biliaires. Le pronostic fœtal est également moins bon, avec un risque de RCIU, de mort *in utero* ou de prématurité du fait de l'exposition prolongée du fœtus aux acides biliaires sériques. Son traitement est la terminaison de la grossesse. Mais entre-temps, les symptômes peuvent être améliorés par l'utilisation de Delursan® (Acide ursodésoxycholique) ou de Questran® (Colestyramine).

Il est donc important de diagnostiquer et de différencier chacune de ces dermatoses afin de mettre en place le traitement et le suivi adaptés.

B. Diététique de la femme enceinte

1. Prise de poids (111, 112, 113)

Le gain pondéral maternel au cours de la grossesse comprend à la fois le développement du fœtus et de ses annexes (placenta, liquide amniotique) et l'adaptation de l'organisme maternel à la grossesse et à l'allaitement (augmentation de la volémie, développement utérin et mammaire, stockage des graisses).

Il doit être maîtrisé afin de permettre une grossesse et un accouchement sans complications, la naissance d'un enfant en bonne santé (dont le poids se situe entre 3,1 et 3,6 kg) et un retour plus facile au poids antérieur pour la jeune maman. Une prise de poids excessive augmente notamment le risque de diabète gestationnel, d'hypertension artérielle, de prématurité et de césarienne, tandis qu'une prise de poids insuffisante augmente le risque de fausse couche.

Le gain pondéral n'est pas le même pour toutes les femmes enceintes ; il dépend de l'indice de masse corporelle (IMC) calculé avant la grossesse : plus l'IMC est élevé, plus le gain pondéral doit être modéré.

IMC avant grossesse (kg/m²)	Gain pondéral recommandé (kg)
IMC < 19,8	12,5 à 18
19,8 < IMC < 26	11,5 à 16
26 < IMC < 29	7 à 11,5
IMC > 29	6 à 7

Au-delà de ces fourchettes d'IMC, d'autres critères sont à prendre en compte. Ainsi, pour une grossesse gémellaire, la prise de poids doit être comprise entre 16 et 20,5 kg. Et dans le cas d'une grossesse chez une adolescente, c'est la fourchette haute du gain pondéral qui est visée car il faut cumuler la croissance de la future maman et celle du bébé.

En France, le Programme National Nutrition Santé (PNNS) simplifie les choses et considère comme « idéale » une prise de poids d'environ 12 kg pendant la grossesse pour une femme de poids normal. Cela correspond traditionnellement à un gain de 1 kg par mois pendant les 6 premiers mois et de 2 kg par mois pendant les 3 derniers mois. Cette prise de poids est majorée de 3 à 4 kg pour une grossesse gémellaire.

La surveillance du gain pondéral est donc très importante tout au long de la grossesse, c'est pourquoi la mesure du poids est réalisée à chacune des consultations prénatales, comme nous l'avons vu dans la seconde partie de cette thèse.

2. Recommandations nutritionnelles (111, 112, 113)

Le PNNS recommande une alimentation variée qui fournit à la future maman les nutriments nécessaires à la grossesse sans entraîner de prise de poids excessive, l'objectif étant d'éviter les carences comme les excès. Les macronutriments fournissent l'énergie dont le corps a besoin, tandis que les micronutriments interviennent, à faible concentration, dans un grand nombre de processus vitaux.

La répartition en macronutriments est celle recommandée dans la population générale, soit une ration comportant 50 à 55% de glucides, 30% de lipides et 10 à 15% de protéines. Pour ce qui est des micronutriments, une alimentation équilibrée et diversifiée telle qu'elle est recommandée en dehors de la grossesse suffit normalement à couvrir les besoins spécifiques liés à la grossesse.

3. Besoins énergétiques et macronutriments (5, 111, 112, 114, 115)

Les apports énergétiques conseillés chez une femme enceinte de poids normal sont de l'ordre de 2200 à 2900 kcal par jour, contre 1900 à 2500 kcal hors grossesse. Ces apports peuvent être augmentés s'il s'agit d'une grossesse gémellaire ou d'une femme en sous-poids, et varient en fonction de l'âge, de l'activité physique et des antécédents médicaux de la future maman.

a. Besoins glucidiques

Les glucides représentent 50 à 55% des apports énergétiques. Le glucose représente la principale source d'énergie du fœtus ; il joue un rôle important dans le développement et le fonctionnement du cerveau.

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe consacré au diabète gestationnel, il existe au cours de la grossesse une insulino-résistance progressive et réversible associée à un hyperinsulinisme réactionnel, ceci afin de donner en priorité les produits métaboliques au fœtus en croissance. Il est donc conseillé de consommer au cours de la grossesse des aliments à index glycémique (IG) bas, c'est-à-dire faisant peu augmenter la glycémie après leur absorption. Il est également conseillé de consommer des aliments riches en fibres car ils améliorent le transit et modulent l'IG des aliments.

La femme enceinte doit donc :

- limiter les aliments à IG élevé : pain blanc, riz blanc, pommes de terre, dattes, biscottes, ... ;
- privilégier les aliments à IG bas : pain complet, riz complet, pâtes, flocons d'avoine, légumineuses (lentilles, ...), fruits entiers, légumes verts, ... ;
- privilégier les aliments riches en fibres : légumineuses, céréales et farines complètes, légumes verts, ... ;
- ne pas surconsommer de fruits (riches en sucre).

Une table des index glycémiques des aliments courants est disponible sur le site du laboratoire Nutergia (www.nutergia.com, rubrique Notre expert conseil > Nos conseils nutrition > Conseils nutritionnels spécifiques > Grossesse). Elle est également jointe en annexe 2.

b. Besoins lipidiques

Les lipides représentent 30% des apports énergétiques. Ils ont un rôle dans le transport des vitamines liposolubles (A, D, E et K) et interviennent dans le développement du système nerveux du fœtus (développement visuel et cognitif).

Il est donc conseillé à la femme enceinte de :

- privilégier les « bonnes graisses » qui apportent les acides gras poly-insaturés (AGPI), notamment les omégas 3 et 6 :
 - les poissons : maquereau, sardine, saumon, thon, truite, ... ;
 - les viandes maigres : volailles, ... ;
 - les huiles végétales : colza, noix, olive, soja, ... ;
 - les fruits oléagineux : avocats, noisettes, noix, ... ;
- supprimer les « mauvaises graisses » sans intérêt :
 - viandes grasses, charcuterie,

c. Besoins protéiques

Les protéines représentent quant à elles 15% des apports énergétiques. Elles contribuent à l'élaboration des nouveaux tissus materno-fœtaux et au fonctionnement de l'organisme maternel.

L'apport protéique est notamment important chez l'adolescente enceinte, qui cumule sa croissance et celle du bébé. Il faut donc veiller à ce que l'apport protéique soit suffisant pour limiter le risque de fausse couche, de prématurité et de faible poids de naissance, mais aussi à ce qu'il ne soit pas trop important pour éviter toute fœtotoxicité.

C'est pour cela que la femme enceinte doit veiller à l'équilibre protéique, avec :

- 50% de protéines d'origine animale :
 - qui apportent tous les acides aminés essentiels ;
 - ce sont : la viande, le poisson, les œufs, le lait, les produits laitiers ;
- 50% de protéines d'origine végétale :
 - qui n'apportent pas tous les acides aminés essentiels mais limitent les apports en graisses des aliments d'origine animale ;
 - ce sont : les céréales (riz, blé, maïs, ...), les légumineuses (fèves, haricots, lentilles, pois chiches, ...).

4. Besoins non énergétiques et micronutriments

(111, 112, 113, 114, 116, 117, 118)

Les besoins en micronutriments sont augmentés au cours de la grossesse. Cette augmentation est normalement compensée par une alimentation équilibrée et diversifiée ainsi que par les adaptations du métabolisme maternel (meilleure absorption, mobilisation des réserves, etc). Ainsi, la supplémentation ne se discute que pour l'acide folique, la vitamine D, le fer et l'iode.

a. Besoins en vitamines

Vitamine A

La vitamine A, également connue sous le nom de rétinol, joue un rôle dans la vision et la différenciation cellulaire. Le β -carotène est une provitamine A ; c'est un précurseur de la vitamine A plus ou moins transformé par l'organisme en vitamine A en fonction des besoins.

L'apport nutritionnel recommandé en vitamine A au cours de la grossesse est de l'ordre de 750 $\mu\text{g}/\text{jour}$, contre 700 $\mu\text{g}/\text{jour}$ hors grossesse (900 $\mu\text{g}/\text{jour}$ pour un homme). Des apports insuffisants en vitamine A au cours de la grossesse ne semblent pas avoir d'impact particulier sur le fœtus. Par contre, un excès de vitamine A serait tératogène, avec des malformations crâniennes, de l'appareil urinaire, du cœur et du cerveau. Ainsi, toute supplémentation en vitamine A se fait obligatoirement sous contraception.

La vitamine A est retrouvée dans la viande, le foie, le poisson, les œufs, le beurre, le fromage. Le β -carotène est quant à lui retrouvé dans les fruits et légumes colorés en rouge/orange/vert : abricot, carotte, épinard, persil, etc.

La future maman doit donc éviter la consommation de foie, très riche en vitamine A directement assimilable. En revanche, la consommation d'aliments riches en β -carotène est sans danger, puisqu'en cas d'excès le β -carotène n'est pas transformé en vitamine A.

Vitamine B

La vitamine B est en réalité un complexe de 8 vitamines B : B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12. Ces vitamines jouent divers rôles importants dans le métabolisme des cellules.

Les besoins quotidiens sont différents pour chacune des vitamines B, mais ils sont normalement couverts par une alimentation équilibrée, exception faite de la vitamine B9 abordée ci-après.

Les principales sources de vitamine B sont la levure de bière, les noix, les abats, les légumineuses, les légumes verts, les fruits et les produits laitiers.

Vitamine B9 ou acide folique

La vitamine B9, également appelée acide folique ou folate, est le micronutriment dont la carence est la plus fréquente chez la femme enceinte. Elle intervient dans la synthèse des acides nucléiques, dans les processus de division cellulaire, et joue un rôle important dans la fermeture du tube neural, structure à l'origine de tout le système nerveux (cerveau, moelle épinière et nerfs).

L'apport nutritionnel recommandé en acide folique passe de 400 µg/jour pour la population générale à 600 µg/jour pendant la grossesse. Une carence peut se traduire chez la future maman par une anémie, un risque hémorragique, un accouchement prématuré voire un avortement spontané. Chez le fœtus, une carence peut être à l'origine d'une anomalie de fermeture du tube neural (AFTN ou *spina bifida*).

L'acide folique est notamment retrouvé dans les légumes à feuilles (salade, épinard), les légumineuses, les noix, les abats, etc.

La supplémentation en acide folique n'était autrefois pas systématique ; elle était réservée aux situations à risque :

- besoins accrus : grossesses multiples, adolescentes ;
- réserves insuffisantes : grossesses rapprochées, dénutrition, anémie ;
- femmes ayant déjà accouché d'un enfant avec *spina bifida* ;
- tabagisme, consommation d'alcool ;
- suivi d'un traitement qui diminue les stocks d'acide folique : contraception œstroprogestative, certains antiépileptiques : Phénobarbital (Gardenal®), Phénytoïne (Di-Hydan®) ou Primidone (Mysoline®).

Mais elle est désormais généralisée pour toutes les grossesses, son impact sur la diminution du risque d'AFTN étant largement démontré. Pour être efficace, la supplémentation en acide folique doit être périconceptionnelle : elle doit couvrir au moins les quatre semaines qui précèdent la conception et les huit semaines qui suivent celle-ci. La posologie recommandée est de un comprimé dosé à 0,4 mg/jour, sauf pour les femmes ayant un antécédent d'AFTN ou traitées par les antiépileptiques cités précédemment, chez qui la posologie passe à un comprimé dosé à 5 mg/jour (spécialité : Spéciafoldine®).

Remarque : Comme vu ci-dessus, le Phénobarbital, la Phénytoïne et la Primidone interagissent en diminuant les stocks d'acide folique. Mais réciproquement, l'acide folique interagit avec ces antiépileptiques en réduisant leur taux plasmatique et donc leur activité par augmentation de leur métabolisme hépatique (les folates en sont un des cofacteurs).

Vitamine C

La vitamine C, également appelée acide ascorbique, participe entre autres à la lutte contre le stress oxydant et augmente l'absorption du fer.

L'apport nutritionnel recommandé en vitamine C passe de 75 µg/jour à 80 µg/jour au cours de la grossesse (90 µg/jour pour un homme). Cet apport est normalement couvert par une alimentation équilibrée. Le manque d'études concernant l'innocuité et l'efficacité de la supplémentation en vitamine C pendant la grossesse incite les professionnels de santé à la retenue.

Les principales sources de vitamine C sont les fruits et légumes colorés et mangés crus : poivrons, tomates, fruits rouges, oranges et autres agrumes, etc.

Vitamine D

La vitamine D₃, aussi appelée colécalciférol, ou plus simplement vitamine D par abus de langage, a des propriétés hypercalcémiantes et antirachitiques. Elle intervient dans l'homéostasie phosphocalcique en augmentant l'absorption intestinale et en diminuant l'élimination urinaire de ces minéraux, ce qui permet d'assurer une minéralisation optimale des os.

La vitamine D provient pour un tiers de l'alimentation, et pour deux tiers de la synthèse dans l'épiderme sous l'influence des rayons UV. L'apport nutritionnel recommandé en vitamine D chez la femme enceinte comme pour la population générale est de 600 UI/jour, soit 15 µg/jour (1 µg = 40 UI). Une carence se traduit chez la mère par une ostéomalacie et chez l'enfant par un rachitisme.

La vitamine D est retrouvée dans les produits gras telles que la viande, le poisson (dont le saumon), les œufs, le beurre, les produits laitiers.

La supplémentation était autrefois réservée aux situations à risque :

- faible ensoleillement : grossesses se développant en hiver (accouchements prévus entre mars et juin), habitudes vestimentaires ;
- besoins accrus : grossesses multiples, adolescentes ;
- réserves insuffisantes : grossesses rapprochées, régimes alimentaires.

Mais le PNNS préconise désormais la supplémentation en vitamine D pour toutes les grossesses, à raison de :

- 400 UI/jour tout au long de la grossesse (posologie peu utilisée) ;
- ou 1000 UI/jour au 3^e trimestre (spécialité : ZymaD®) ;
- ou 100 000 UI en dose unique au 7^e mois (spécialité : Uvédose®).

Vitamine E

La vitamine E possède des propriétés anti-oxydantes intéressantes et joue de ce fait un rôle dans la protection des membranes cellulaires de tout l'organisme.

Son apport nutritionnel recommandé est de l'ordre de 15 mg/jour, comme pour la population générale. Cet apport est normalement couvert par une alimentation équilibrée. Tout comme pour la vitamine C, le manque d'études concernant l'innocuité et l'efficacité de la supplémentation en vitamine E pendant la grossesse incite les professionnels de santé à la retenue.

La vitamine E est retrouvée dans les huiles végétales, les noix et fruits à coques, les céréales, certains légumes à feuilles vertes.

b. Besoins en minéraux et oligo-éléments

Les minéraux forment une vaste famille d'éléments inorganiques au sein de laquelle on distingue deux groupes :

- les macro-éléments, dont les besoins sont de l'ordre du gramme : Na, Mg, P, Cl, K, Ca, etc ;
- les oligo-éléments, dont les besoins sont de l'ordre du milligramme (mg) ou du microgramme (μg) : F, Fe, Cu, Zn, Se, I, etc.

Les rôles joués par ces minéraux sont variables et divers : constitution des tissus, régulation des mouvements d'eau, constitution et fonctionnement des enzymes, rôle dans l'excitabilité neuromusculaire, etc. Voici un tableau récapitulatif de quelques-uns des rôles les plus importants des principaux minéraux (liste non exhaustive).

Macro-éléments	Fonctions
Sodium (Na)	équilibre hydro-électrolytique, contraction musculaire, fonctionnement du système nerveux
Magnésium (Mg)	réactions énergétiques, synthèse de protéines, activation d'enzymes, transmission des influx nerveux
Phosphore (P)	constitution du squelette, des acides nucléiques, des membranes cellulaires (phospholipides), apport d'énergie (ATP), équilibre acido-basique
Chlore (Cl)	régulation de la pression osmotique, acidité de l'estomac (acide chlorhydrique HCl)
Potassium (K)	équilibre hydro-électrique, contraction musculaire, fonctionnement du système nerveux, acidité de l'estomac (pompe à protons)
Calcium (Ca)	constitution du squelette, contraction musculaire, coagulation sanguine

Oligo-éléments	Fonctions
Fluor (F)	protection des dents et du squelette
Fer (Fe)	constituant de l'hémoglobine et d'enzymes
Cuivre (Cu)	minéralisation des os, régulation des neurotransmetteurs, métabolisme du fer, immunité
Zinc (Zn)	antioxydant, synthèse de protéines, métabolisme des AGPI, synthèse de prostaglandines
Sélénium (Se)	antioxydant, activation d'enzymes, modulation des réponses immunitaires, détoxification des métaux lourds
Iode (I)	constituant des hormones thyroïdiennes

Ces minéraux sont retrouvés dans les aliments composant un régime équilibré : viande, poisson, œufs, produits laitiers, légumineuses, légumes verts, fruits, céréales, etc. La supplémentation n'est discutée que pour le fer et l'iode.

Fer

Le fer est un oligo-élément qui entre dans la constitution de l'hémoglobine et de diverses enzymes. Pour rappel, l'hémoglobine se situe à l'intérieur des globules rouges et a pour principale fonction le transport du dioxygène entre les poumons et les tissus.

L'apport nutritionnel recommandé en fer chez les femmes passe de 18 mg/jour à 25 mg/jour pendant la grossesse (8 mg/jour pour un homme), sachant que l'absorption intestinale n'est que de l'ordre de 10 à 20% (20 à 30% pour le fer animal contre 5 à 10% pour le fer végétal). Une carence martiale seule n'a pas d'effet démontré sur le fœtus, tandis qu'une anémie consécutive à une carence martiale augmente le risque de prématurité, d'hypotrophie fœtale et de mortalité périnatale.

Les principales sources de fer sont la viande, le foie, le poisson, les œufs, les légumineuses, les légumes verts et les fruits. Pour optimiser l'absorption du fer, il est conseillé de ne pas boire de café ou de thé lors des repas car la caféine et la théine présentes dans ces boissons diminuent l'absorption du fer.

La supplémentation est réservée aux cas d'anémie par carence martiale, lorsque le taux d'hémoglobine est < 11 g/dl⁵⁰. Elle est de l'ordre de 40 à 60 mg/jour (spécialités : Fumafer®, Tardyferon®, TimoFerol®, etc). Attention toutefois chez les femmes à risque de diabète gestationnel ou de pré-éclampsie et chez les fumeuses : le fer augmente la production de radicaux libres et donc entretient le stress oxydatif présent dans ces pathologies, c'est pourquoi la dose est plafonnée à 25 mg/jour.

⁵⁰ Pour rappel, la grossesse est caractérisée par une hémodilution avec chute progressive du taux d'hémoglobine de 13-14 g/dl à 10,5-12 g/dl.

La supplémentation en dehors de l'anémie n'est pas recommandée car un taux élevé d'hémoglobine (> 14 g/dl) est associé à un risque d'ischémie placentaire et d'hypotrophie fœtale.

Iode

L'iode est un oligo-élément constitutif des hormones thyroïdiennes, hormones qui jouent un rôle dans le métabolisme, la croissance et le développement nerveux. La synthèse des hormones thyroïdiennes fœtales est donc essentielle car elle permet le développement cérébral tissulaire et l'acquisition de l'intelligence et des capacités d'apprentissage.

L'apport nutritionnel recommandé en iode passe de 150 µg/jour à 200 µg/jour au cours de la grossesse. Une carence se traduit chez la future maman par une hypothyroïdie avec hyperstimulation de la thyroïde et apparition d'un goitre, et peut mener à un avortement spontané. Chez l'enfant, une carence peut être à l'origine d'une hypothyroïdie, d'une hypotrophie, d'un développement psychomoteur anormal et d'une atteinte des fonctions intellectuelles pouvant aller jusqu'au crétinisme.

L'iode est retrouvé dans les produits marins tels que les poissons, les crustacés, les mollusques et les algues, mais aussi dans les œufs, les produits laitiers, les produits céréaliers et le sel de table enrichi en iode. Il est donc très important de conseiller la consommation de ces aliments à la future maman.

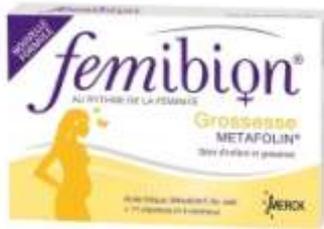
La supplémentation est réservée aux situations à risque :

- habitat en zone de carence (Alpes, Bretagne, Massif Central, etc) ;
- réserves insuffisantes : grossesses rapprochées, régimes alimentaires ;
- tabagisme ;
- nausées ou vomissements limitant les apports alimentaires.

La posologie recommandée de la supplémentation en iode est de 100 à 150 µg/jour pendant toute la durée de la grossesse (spécialités : Granions® Iode, Oligosol® Iode, etc). La supplémentation systématique fait encore l'objet de controverses bien que son innocuité soit reconnue.

c. Compléments alimentaires

De nombreux compléments alimentaires à base de vitamines et minéraux sont proposés en vente libre dans les pharmacies. Ce sont par exemple Femibion®, Gestarelle® ou Gynéfam®, dont la composition est détaillée ci-après.



β-carotène	3 mg
Vit. B1	1,5 mg
Vit. B2	1,6 mg
Vit. B3	20 mg
Vit. B5	10 mg
Vit. B6	2,2 mg
Vit. B8	100 µg
Acide folique	800 µg
Vit. B12	2,7 µg
Vit. C	180 mg
Vit. D3	10 µg
Vit. E	12 mg
Cuivre	1 mg
Fer	28 mg
Iode	150 µg
Magnésium	70 mg
Manganèse	1 mg
Zinc	15 mg

Vit. B1	1,1 mg
Vit. B2	1,4 mg
Vit. B5	6 mg
Vit. B6	1,4 mg
Vit. B8	50 µg
Acide folique	400 µg
Vit. B12	0,4 µg
Vit. C	80 mg
Vit. E	12 mg
Cuivre	1 mg
Fer	14 mg
Iode	150 µg
Magnésium	56 mg
Huile de poisson (dont omégas 3)	278 mg

Vit. B1	1,1 mg
Vit. B2	1,4 mg
Vit. B3	16 mg
Vit. B5	6 mg
Vit. B6	1,4 mg
Vit. B8	50 µg
Acide folique	400 µg
Vit. B12	2,5 µg
Vit. D3	10 µg
Vit. E	12 mg
Cuivre	1 mg
Fer	14 mg
Iode	150 µg
Magnésium	60 mg
Manganèse	2 mg
Zinc	3,75 mg
Omégas 3	200 mg

Or, comme nous venons de le voir, une alimentation équilibrée et diversifiée permet habituellement de satisfaire la plupart des besoins spécifiques liés à la grossesse. La supplémentation systématique en acide folique et en vitamine D ainsi que la supplémentation au besoin en fer et en iode vient compléter l'alimentation pour couvrir parfaitement les besoins de la future maman et de son bébé.

Il apparait donc que la prise de ces compléments alimentaires soit inutile dans le cadre d'une alimentation équilibrée et d'un suivi médical régulier. Le surdosage est le risque majeur d'une prise non contrôlée, or nous avons vu précédemment que le surdosage en certains éléments peut être néfaste pour la mère ou le fœtus.

Cette supplémentation, bien qu'en vente libre, doit donc être encadrée et ne doit pas se substituer à une alimentation équilibrée.

5. Besoins en eau (111, 112, 113, 119, 120)

L'eau est la seule boisson physiologique indispensable au cours de la grossesse. Les autres boissons doivent être consommées avec modération voire bannies : les sodas apportent beaucoup de sucre, le café et le thé diminuent l'absorption du fer, l'alcool est dangereux pour le fœtus, etc.

L'eau joue de nombreux rôles dans l'organisme, et d'autant plus au cours de la grossesse. Elle entre dans la constitution des tissus fœtaux et du liquide amniotique et participe à l'augmentation de la masse sanguine maternelle. Elle participe également à la lutte contre les petits maux de la grossesse : elle limite le risque d'infection urinaire et de lithiase en diluant les urines et limite le risque de constipation en hydratant les selles. Enfin, elle apporte une quantité non négligeable de minéraux (calcium, magnésium, etc), contribuant ainsi à la couverture des apports nutritionnels conseillés (ANC).

L'apport en eau doit être suffisant pour compenser les pertes dues à la respiration, la transpiration et les urines. On considère qu'il faut apporter 1 ml d'eau par calorie ingérée, soit 2,5 litres d'eau par jour en se basant sur un apport de 2500 kcal par jour. L'alimentation apporte en moyenne 1 litre d'eau par jour, ce qui réduit l'eau de boisson à 1,5 litre par jour.

Concernant le choix de l'eau, l'eau du robinet est tout à fait recommandable, même si l'eau minérale naturelle a l'avantage d'avoir une composition en minéraux stable et connue. Il est recommandé d'éviter les eaux trop riches en sodium pouvant augmenter le risque d'œdème et l'hypertension artérielle. Les eaux riches en magnésium (exp : Hépar, Badoit, Contrex, etc) favorisent quant à elles le transit et aident à lutter contre la constipation.

Remarque

Pour rappel, la réglementation française, en ligne avec la réglementation européenne, distingue trois catégories d'eau :

- l'eau minérale naturelle (EMN) (gazeuse ou non) ;
- l'eau de source (ES) ;
- l'eau de consommation humaine (ECH).

L'eau minérale naturelle est une eau d'origine souterraine embouteillée à la source, c'est-à-dire sur son site d'émergence (site naturel ou foré). C'est une eau microbiologiquement saine et protégée de toute pollution humaine. Elle est caractérisée par la stabilité de ses caractéristiques essentielles, notamment sa composition en minéraux.

L'eau de source est, comme une EMN, une eau d'origine souterraine embouteillée à la source. Elle est aussi microbiologiquement saine et protégée de la pollution, mais se distingue de l'EMN par sa composition minérale qui n'est pas garantie stable. C'est une eau répondant aux normes des eaux destinées à la consommation humaine.

Enfin, l'eau de consommation humaine, dont fait partie l'eau du robinet, provient généralement d'eaux de surface et peut de ce fait être polluée. Elle subit de nombreux traitements pour être rendue potable, ce qui la distingue fondamentalement d'une EMN en termes de pureté et de qualité d'origine.

6. Résumé (115)

Il n'y a pas de nutrition spécifique à envisager pendant la grossesse. Il ne faut pas manger pour deux, mais manger deux fois mieux. L'alimentation doit être saine, variée et équilibrée afin de couvrir les besoins énergétiques et les besoins en micronutriments (vitamines et minéraux).

La supplémentation systématique en acide folique et en vitamine D ainsi que la supplémentation au besoin en fer et en iode vient compléter l'alimentation pour couvrir parfaitement les besoins de la future maman et de son bébé.

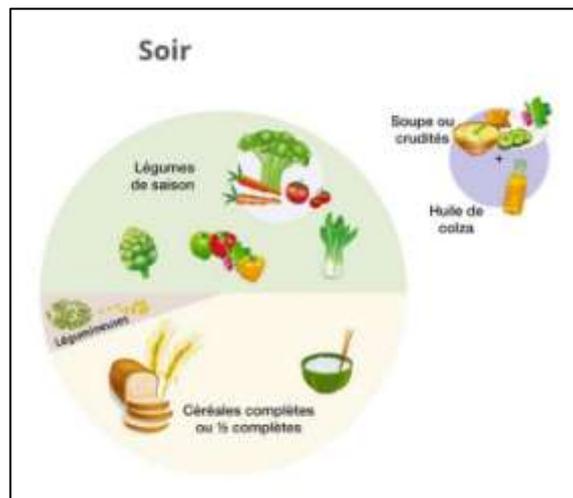
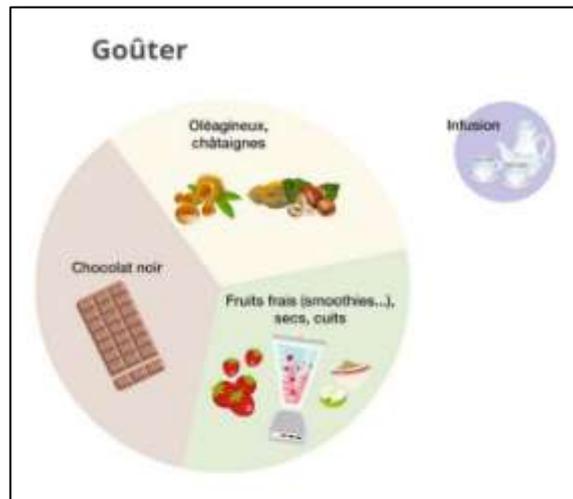
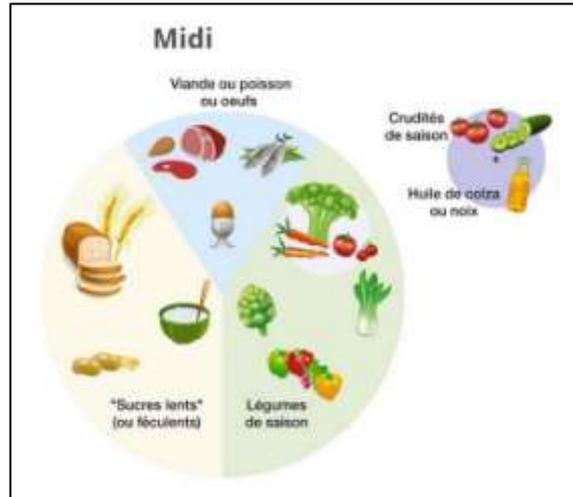
Un résumé sur l'équilibre alimentaire est proposé sur le site Nutergia (www.nutergia.com, rubrique Notre expert conseil > Nos conseils nutrition > Conseils nutritionnels spécifiques > Grossesse).

Que manger au quotidien ?



En pratique...





C. Risque toxi-infectieux et grossesse

1. Risque infectieux alimentaire (92, 121)

a. Toxoplasmose

Comme nous l'avons déjà vu dans la seconde partie de cette thèse, la toxoplasmose est une infection parasitaire causée par *Toxoplasma gondii*. L'homme peut principalement se contaminer par ingestion d'aliments contaminés ou par « inhalation » de la litière d'un chat contaminé.

La toxoplasmose est le plus souvent bénigne chez les sujets en bonne santé. Mais chez la femme enceinte, l'infection par le toxoplasme peut conduire à une toxoplasmose congénitale dont la gravité est d'autant plus importante qu'elle a lieu tôt dans la grossesse. Ainsi, une contamination dans les premiers mois de gestation peut entraîner une toxoplasmose congénitale grave associant une hydrocéphalie, des calcifications intracrâniennes, des signes neurologiques et une atteinte oculaire. Selon l'ANSES, 244 cas de toxoplasmose congénitale ont été diagnostiqués en 2010.

Des mesures hygiéno-diététiques sont donc proposées aux femmes enceintes séronégatives afin de limiter le risque de contamination. La liste complète de ces recommandations est disponible dans le II.F. de cette thèse. Nous ne rappellerons ici que les recommandations liées à l'alimentation.

Certaines précautions sont à prendre concernant la consommation d'aliments :

- ne manger que de la viande bien cuite (cuisson d'au moins 65°C) ;
- congeler la viande pour détruire les kystes du parasite (à -18°C ou à -12°C pendant 3 jours) ;
- éviter la charcuterie à base de viande crue ;
- éviter les viandes marinées, saumurées ou fumées ;
- éviter les mollusques consommés crus (huitres, moules, etc) ;
- éviter le lait de chèvre cru ;
- lors des repas pris en dehors du domicile, éviter les crudités et préférer les légumes cuits, et ne manger que de la viande bien cuite.

Il est également recommandé de respecter des règles d'hygiène simples :

- se laver les mains et se brosser les ongles avant et après toute manipulation d'aliment ;
- laver soigneusement les fruits et légumes avant consommation ;
- lors de la manipulation de viande crue ou d'aliments souillés par de la terre, ne pas se toucher la bouche ou les yeux et se laver ensuite soigneusement les mains ;
- laver soigneusement le plan de travail et les ustensiles utilisés après chaque manipulation d'aliment.

b. Listériose

La listériose est une infection à transmission alimentaire causée par *Listeria monocytogenes*, une bactérie ubiquitaire présente dans l'eau, le sol et les végétaux. Selon l'ANSES, 300 cas de listériose sont enregistrés chaque année en France.

La maladie se traduit fréquemment par des troubles digestifs mineurs avec diarrhée. Mais chez les sujets plus fragiles, elle peut s'aggraver et conduire à une septicémie, une atteinte du système nerveux central (méningite, abcès cérébraux) et même au décès dans 20 à 30% des cas.

Chez la femme enceinte, l'infection se traduit par des syndromes grippaux (fièvre, frissons, lombalgies) et peut entraîner un avortement spontané, un accouchement prématuré ou encore une infection fœtale avec des signes cutanés, une détresse respiratoire, des signes neurologiques et une évolution fatale dans 20% des cas, même en cas de traitement antibiotique adapté et précoce. Ainsi, des mesures hygiéno-diététiques sont proposées aux femmes enceintes afin de limiter le risque de contamination.

Certaines précautions sont à prendre concernant la consommation d'aliments :

- éviter les produits de charcuterie en gelée, rillettes, pâtés, foie gras, etc ;
- éviter les poissons fumés, coquillages crus, surimi, tarama ;
- éviter les graines germées crues ;
- éviter les fromages au lait cru (surtout à pâte molle) ;
- bien cuire les aliments d'origine animale ;
- laver soigneusement les légumes et les herbes aromatiques ;
- enlever la croûte des fromages.

Il est également recommandé de respecter des règles d'hygiène simples :

- conserver les restes alimentaires moins de 3 jours au réfrigérateur ;
- réchauffer soigneusement les restes alimentaires qui se mangent chaud avant consommation ;
- préférer les produits préemballés aux produits achetés à la coupe ;
- respecter les dates limites de consommation des aliments préemballés, manger rapidement les produits à la coupe ;
- nettoyer fréquemment le réfrigérateur et le désinfecter à l'eau de javel ;
- s'assurer que la température du réfrigérateur ne dépasse pas 4°C ;
- se laver les mains après la manipulation de produits crus ;
- laver soigneusement le plan de travail et les ustensiles utilisés après chaque manipulation d'aliment.

c. Salmonellose

La salmonellose est une infection par des entérobactéries du genre *Salmonella*, dont le réservoir principal est l'animal. Selon l'ANSES, les salmonelles sont la cause la plus fréquente d'épidémies d'origine alimentaire.

La maladie se manifeste le plus souvent par une gastro-entérite aiguë avec fièvre, diarrhée, vomissements et douleurs abdominales. Mais chez les sujets plus fragiles, comme les femmes enceintes, l'infection peut être plus sévère voire mortelle, d'où la nécessité d'une antibiothérapie.

Ainsi, comme pour la toxoplasmose et la listériose, des règles d'hygiène simples sont proposées aux femmes enceintes afin éviter la contamination :

- ne pas consommer d'œufs crus ou peu cuits ;
- conserver les œufs au réfrigérateur ;
- conserver au réfrigérateur et consommer dans les 24 heures les préparations à base d'œufs sans cuisson (mayonnaise, crèmes, mousse au chocolat, pâtisseries, etc) ;
- cuire à cœur les aliments, en particulier les viandes de porc et de volaille, ainsi que les viandes hachées (cuisson à au moins 65°C) ;
- se laver les mains après tout contact avec un animal vivant (en particulier les reptiles), voire éviter tout contact avec les reptiles ;
- se laver les mains après toute manipulation d'aliment à risque : œufs crus, viande crue, légumes non lavés ;
- laver soigneusement le plan de travail et les ustensiles utilisés après chaque manipulation d'aliment à risque.

2. Substances toxiques

a. Tabac (122, 123, 124, 125)

En France, près de 40% des femmes en âge de procréer sont fumeuses et 20% d'entre elles continuent de fumer pendant leur grossesse. A cela s'ajoute le tabagisme passif lié au conjoint, à l'entourage et au milieu professionnel. Or la fumée du tabac contient près de 4000 composés le plus souvent toxiques, dont les plus connus sont le monoxyde de carbone, la nicotine, les goudrons et les irritants. Ainsi, le tabagisme représente la première cause évitable des principales complications gravidiques.

Complications liées à la consommation de tabac au cours de la grossesse

Les complications liées au tabagisme gravidique sont dues aux effets toxiques des composés capables de passer la barrière placentaire, en particulier :

- le monoxyde de carbone (CO), gaz inodore et incolore qui influe sur l'oxygénation fœtale (hypoxie) en se liant à l'hémoglobine avec une affinité 250 fois supérieure à celle de l'oxygène ;
- la nicotine, qui est responsable de la dépendance en stimulant des récepteurs spécifiques du cerveau, a un effet antiœstrogénique et un effet vasoconstricteur (notamment sur les artères utérines).

L'intoxication tabagique augmente la fréquence de nombreuses complications concernant le déroulement de la grossesse :

- grossesse extra-utérine (GEU) ;
- avortement spontané ;
- placenta prævia ;
- hématome rétro-placentaire (HRP) ;
- rupture prématurée des membranes (RPM) ;
- accouchement prématuré.

Mais le tabagisme a également des conséquences directes sur le fœtus :

- diminution du nombre de mouvements actifs fœtaux (lié à l'hypoxie) ;
- anomalies du rythme cardiaque fœtal ;
- RCIU avec diminution de la taille et du poids proportionnelle à la quantité de cigarettes consommées quotidiennement ;
- mort fœtale *in utero*.

Le taux global de malformations ne semble pas différent de la population générale, mais certaines malformations spécifiques sont plus nombreuses : fentes faciales, craniosténose, anomalies réductionnelles des membres (agénésie ou hypoplasie).

L'intoxication tabagique entraîne aussi des complications chez le nouveau-né :

- difficultés intellectuelles modérées, troubles de l'apprentissage ;
- infirmité motrice d'origine cérébrale ;
- mort subite du nourrisson ;
- augmentation du risque d'asthme, d'otite, de rhinopharyngite, de bronchiolite, etc.

Evaluation de la dépendance au tabac

Afin de mettre en place la meilleure stratégie d'accompagnement de la femme enceinte fumeuse dans l'arrêt du tabac, il est important de mesurer le degré de dépendance de celle-ci et de mettre en évidence l'intoxication du fœtus. Les méthodes d'évaluation les plus répandues sont le test de Fagerström et la mesure du CO expiré.

Le test de Fagerström est sans doute le plus connu et le plus utilisé. Facile et rapide, il se compose de 6 questions notées sur 10 points.

Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?	Dans les 5 premières minutes	3
	Entre 6 et 30 minutes	2
	Entre 31 et 60 minutes	1
	Après 60 minutes	0
Trouvez-vous difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ?	Oui	1
	Non	0
À quelle cigarette de la journée renonceriez-vous le plus difficilement ?	La première le matin	1
	N'importe quelle autre	0
Combien de cigarettes fumez-vous par jour en moyenne ?	10 ou moins	0
	11 à 20	1
	21 à 30	2
	31 ou plus	3
Fumez-vous à un rythme plus soutenu le matin que l'après-midi ?	Oui	1
	Non	0
Fumez-vous lorsque vous êtes malade, au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?	Oui	1
	Non	0
Total		

©Tabac-info-service.fr

Figure 11 : Test de Fagerström

La dépendance est d'autant plus forte que le score obtenu est élevé :

- score de 0 à 2 : pas de dépendance à la nicotine ;
- score de 3 à 4 : faible dépendance à la nicotine ;
- score de 5 à 6 : dépendance moyenne à la nicotine ;
- score de 7 à 10 : forte à très forte dépendance à la nicotine.

Le second test celui de la mesure du CO expiré. Il est réalisé à l'aide d'un analyseur de CO dans lequel la femme enceinte expire lentement. Il existe une bonne corrélation entre le taux de CO expiré maternel et le taux de carboxyhémoglobine (HbCO) fœtale dans les intoxications tabagiques.

Prise en charge de l'arrêt du tabac

L'arrêt du tabac lors de la grossesse est toujours bénéfique, même en cas de consommation très faible ou de tabagisme passif. Il est par ailleurs hautement indiqué dans les pathologies de la grossesse telles que le diabète, l'hypertension artérielle ou le risque d'accouchement prématuré. Et même si le sevrage n'a pu être fait en début de grossesse, un sevrage tardif au dernier trimestre reste bénéfique au niveau du poids de naissance et des complications obstétricales.

En première intention, notamment si la future maman est peu ou moyennement dépendante, le sevrage fait appel à la thérapie cognitivo-comportementale (TCC). Cette thérapie nécessite de la part de la future maman un travail de réflexion, de prise en conscience et d'analyse de son comportement tabagique, et conduit à un apprentissage de nouvelles habitudes de vie sans tabac qui intègrent le projet de bébé.

En seconde intention, si la femme enceinte s'avère être fortement dépendante, le sevrage passe par l'utilisation d'un traitement nicotinique substitutif (TNS) en plus de l'aide psychologique. Bien que la nicotine puisse avoir des effets néfastes sur le fœtus, l'utilisation d'un TNS reste largement préférable à la consommation de tabac car il faut considérer l'ensemble des substances toxiques de la fumée de tabac (près de 4000 composés), et non pas uniquement la nicotine. Ces TNS peuvent d'ailleurs être pris en charge par l'Assurance Maladie à hauteur de 150 euros par année civile sur prescription médicale (établie par un médecin ou une sage-femme).

La posologie et la durée de traitement sont fonctions du score du test de Fagerström et du taux de CO expiré mesuré. Le traitement repose sur l'utilisation de dispositifs transdermiques (patches) durant 16 heures par jour ; l'utilisation de patches 24 heures est à éviter car la substitution est déconseillée pendant le sommeil. Il est possible d'associer à ces patches la prise de formes orales (gommes, comprimés, pastilles) afin de mieux adapter les doses de nicotine en cas de besoin compulsif de cigarette. Il faut en moyenne compter trois mois de traitement avec une diminution progressive de la posologie pour un sevrage réussi.

Quoi qu'il en soit, il faut insister sur l'arrêt total du tabac, la réduction du nombre de cigarettes ne voulant pas forcément dire réduction de l'intoxication tabagique. En effet, en réduisant son nombre de cigarettes, la femme enceinte modifie son comportement et tire plus souvent, plus profondément et plus longtemps sur la ou les cigarettes qu'elle s'accorde.

b. Alcool (5, 123, 126)

En France, 20% des femmes avouent consommer de l'alcool durant leur grossesse. Or quelle que soit sa source (vin, bière, alcool fort), l'alcool constitue un véritable danger pour le fœtus : il passe facilement la barrière placentaire et son élimination par le fœtus est lente du fait de l'immaturation de ses capacités enzymatiques. Il est considéré comme le plus important des agents tératogènes et constitue la première cause de retard mental acquis de l'enfant.

La consommation d'alcool au premier trimestre est liée aux risques malformatifs et à la dysmorphie (tératogénicité), tandis que celle des deuxième et troisième trimestres est liée aux atteintes neurocomportementales (fœtotoxicité).

Complications liées à la consommation d'alcool au cours de la grossesse

De nombreuses complications ont été rapportées. Les formes d'atteintes les plus graves et typiques sont classées sous le terme de syndrome d'alcoolisme fœtal (SAF), tandis que les autres atteintes, moins spécifiques, sont regroupées sous le terme d'effets de l'alcoolisme fœtal (EAF). En France, la fréquence du SAF varie de 0,18 à 0,29% selon les régions. Le SAF serait responsable de 5% des anomalies congénitales.

Le SAF associe plusieurs anomalies :

- un retard de croissance harmonieux (poids, taille, périmètre crânien) ;
- une dysmorphie cranio-faciale avec microcéphalie et faciès typique ;
- des anomalies structurelles et/ou fonctionnelles du système nerveux central (hyperactivité, retard mental).

Les principales anomalies cranio-faciales sont :

- un rétrécissement des fentes palpébrales⁵¹ (petite ouverture des yeux) ;
- un nez raccourci, en trompette et large à la base (ensellure marquée) ;
- une antéversion des narines ;
- un philtrum long et bombé ;
- une lèvre supérieure fine avec effacement de l'arc de Cupidon ;
- une microrétrognathie⁵² ;
- un front bas, bombé et parfois hirsute ;
- des oreilles implantées bas, décollées et mal ourlées.

Ce faciès typique persiste pendant l'enfance. Il se modifie à l'adolescence et à l'âge adulte pour donner un visage allongé avec un nez très saillant et un menton massif mais en retrait. La microcéphalie persiste dans 50% des cas.



©Ch-Sambre-Avesnois.fr

Les autres atteintes sont variables :

- malformations cérébrales : AFTN, agénésie ou hypoplasie de certaines zones de l'encéphale, etc ;
- malformations cardiovasculaires : communication inter-ventriculaire (CIV), communication inter-auriculaire (CIA), tétralogie de Fallot, etc ;
- malformations du squelette : thorax en entonnoir, anomalies vertébrales, anomalies des doigts, pieds ou mains bots, etc ;
- malformations urogénitales : hypoplasie ou aplasie rénale, duplication urétérale, hypoplasie des grandes lèvres, cryptorchidie, etc ;
- divers : anomalies des plis palmaires, hirsutisme marqué, angiomes cutanés, hypoplasie des ongles, sténose du pylore, hépatomégalie, etc.

⁵¹ Fente palpébrale : Distance du coin le plus interne de l'œil au coin le plus externe.

⁵² Microrétrognathie : Mâchoire inférieure de petite taille et en retrait.

Les anomalies neurocomportementales sont en rapport avec les malformations cérébrales. Ce sont :

- un déficit cognitif et de la mémoire ;
- des troubles de la motricité, du tonus, de la coordination ;
- des anomalies du comportement, des troubles de l'attention (agitation, euphorie, irritabilité, agressivité) ;
- une acquisition retardée de la lecture, du langage et de l'écriture ;
- un QI limité, d'autant plus bas que la dysmorphie est sévère.

Prévention et prise en charge des complications

Il existe globalement une relation linéaire entre la quantité d'alcool consommée par la mère et les effets sur le fœtus, mais ces effets ne s'observent pas systématiquement chez tous les enfants exposés du fait d'une grande susceptibilité individuelle de la mère comme du fœtus (facteurs génétiques, alimentaires, etc). Ainsi, face à une telle incertitude et à la mise en jeu de nombreux facteurs, la règle du « zéro alcool pendant la grossesse » doit impérativement être respectée, chaque verre constituant un risque pour l'enfant à naître.

Depuis 2007, un message préconisant l'absence de consommation d'alcool est apposé sur toutes les bouteilles d'alcool, soit sous forme d'un pictogramme, soit sous forme d'une phrase : « La consommation de boissons alcoolisées pendant la grossesse, même en faible quantité, peut avoir des conséquences graves sur la santé de l'enfant ».



En cas de consommation maternelle d'alcool malgré les messages de prévention, la surveillance de la grossesse doit être renforcée avec une prise en charge multidisciplinaire. Certaines des anomalies fœtales peuvent être dépistées par échographie : RCIU précoce, diminution de la longueur du fémur, malformations cardiaques et cérébrales, dysmorphie faciale. Et en cas de pronostic défavorable pour l'enfant, une IMG peut être proposée.

A la naissance, le nouveau-né doit être surveillé afin de dépister les handicaps cognitifs, moteurs et sensoriels. Une rééducation précoce de l'enfant permet de lui offrir un meilleur avenir, même si celle-ci a ses limites et ne permet pas toujours d'éviter les problèmes de santé mentale, de délinquance, de toxicomanie, de précarité, etc.

c. Cannabis et autres drogues (18, 123)

Les principales drogues rencontrées en France sont le cannabis, les opiacés (dont l'héroïne), la cocaïne, les amphétamines ou encore l'ecstasy. La grossesse d'une femme toxicomane est considérée comme étant à haut risque et nécessite une prise en charge particulière, avec à la fois une surveillance obstétricale et un soutien psychosocial.

De plus, de nombreux problèmes sont souvent associés à la toxicomanie :

- une poly-intoxication par les drogues + le tabac + l'alcool ;
- une infection par le VIH, les hépatites B et C ;
- un mode de vie marginal, une précarité sociale, un éclatement de la cellule familiale et une insécurité psychologique.

La prise en charge de la femme enceinte toxicomane est donc complexe et fait intervenir de nombreux professionnels de santé. Elle est également difficile du fait que la toxicomane enceinte a peu de considération pour sa propre santé et ne se plie pas aux contraintes des visites programmées.

Nous ne rentrerons pas ici dans le détail de la prise en charge de l'addiction à chacune des drogues citées ci-dessus. A titre informatif, le cannabis ne semble pas avoir d'effets sur le déroulement de la grossesse ou le développement du fœtus, mais constitue un mode d'introduction à la toxicomanie pouvant conduire aux drogues plus dures.

Les opiacés ont quant à eux des conséquences obstétricales avec un risque d'avortement spontané, d'accouchement prématuré et d'hypotrophie, des conséquences néonatales avec un syndrome de sevrage du nouveau-né, mais pas d'effet malformatif. Le sevrage durant la grossesse est risqué car il comporte un risque de mort fœtale. L'instauration d'un traitement de substitution (Méthadone, Buprénorphine) permet une diminution des risques obstétricaux, mais pas leur disparition.

Enfin, la cocaïne est un puissant vasoconstricteur à l'origine d'une hypertension artérielle et d'une diminution du flux sanguin placentaire. Elle est responsable de diverses complications telles qu'un RCIU, un hématome rétro-placentaire (HRP) ou encore un accouchement prématuré. Elle est également à l'origine de malformations fœtales par anomalies de vascularisation (et non par défaut d'organogenèse) et d'un syndrome de sevrage de nouveau-né.

3. Aliments et substances à limiter ou à bannir (113, 127)

Comme nous l'avons vu précédemment, la grossesse est une période qui nécessite une alimentation variée afin de fournir tous les nutriments nécessaires. Mais certains aliments sont à consommer avec modération voire à éviter du fait qu'ils contiennent des substances pouvant avoir des effets néfastes sur le fœtus.

Caféine

La caféine est présente dans le café, mais aussi en proportions variables dans le thé, le chocolat, certains sodas, etc. Aucun effet tératogène ou fœtotoxique ne lui est attribué, mais ses propriétés excitantes pourraient être responsables chez le fœtus d'une accélération du rythme cardiaque en cas de consommation excessive. Ainsi, il est conseillé à la femme enceinte de limiter sa consommation de café à trois tasses par jour.

Vitamine A

La vitamine A est retrouvée dans les produits animaux : viande, foie, poissons, œufs, beurre, fromage. Or, comme nous l'avons vu précédemment, un excès de vitamine A au cours de la grossesse serait tératogène, avec des malformations crâniennes, de l'appareil urinaire, du cœur et du cerveau. Ainsi, la consommation de foie, très riche en vitamine A directement assimilable, est déconseillée pendant la grossesse.

Méthyl-mercure

Le méthyl-mercure correspond à la forme méthylée du mercure. Il est présent en proportions variables dans la chair des poissons. Or, à haute dose, il est toxique pour le système nerveux central, en particulier lors du développement *in utero*. Il est donc recommandé à la femme enceinte d'éviter la consommation des grands prédateurs marins, qui sont les poissons les plus contaminés : requin, espadon et marlin.

Phyto-œstrogènes

Les phyto-œstrogènes sont des substances présentant une structure proche de l'œstradiol et capables de se lier aux récepteurs œstrogéniques. Ils sont naturellement retrouvés dans certaines plantes, en particulier le soja. Or des expériences chez l'animal ont montré des anomalies de développement des organes génitaux et des troubles de la fertilité après exposition *in utero* aux phyto-œstrogènes. Ainsi, par principe de précaution, il est recommandé de limiter la consommation d'aliments à base de soja au cours de la grossesse : jus de soja, tofu, steaks de soja, desserts au soja, etc.

Phytostérols

Les phytostérols sont des constituants végétaux présentant une structure proche du cholestérol et limitant son absorption intestinale. Les produits enrichis en phytostérols (margarines, yaourts, boissons lactées, etc) sont donc réservés aux personnes souffrant d'hypercholestérolémie. Leurs effets chez la femme enceinte n'étant pas connus, ils sont déconseillés au cours de la grossesse, même en cas d'hypercholestérolémie.

Conclusion

La grossesse est un évènement important dans la vie d'une femme, à l'origine de multiples changements et interrogations. Des aides sont accordées à la future maman pour faciliter la préparation à la parentalité. Un suivi biologique est également instauré ; les tests effectués permettent de détecter le plus précocement possible d'éventuels problèmes pouvant être graves pour la mère et/ou pour le bébé à naître, ce qui permet le cas échéant d'optimiser la prise en charge afin d'éviter les complications. Enfin, le respect d'un certain nombre de mesures hygiéno-diététiques et de précautions permet à la future maman de vivre au mieux sa grossesse et au bébé de venir au monde en bonne santé.

Pour l'accompagner durant sa grossesse, la femme enceinte peut faire appel à son pharmacien d'officine, qui est un professionnel au cœur du système de santé, accessible à tout moment sans rendez-vous. Ce dernier peut ainsi être confronté à de nombreuses questions qui ne concernent pas uniquement les médicaments. Pour y répondre et l'aider dans son rôle de conseiller, de nombreux outils sont à sa disposition, notamment le site du CRAT, les recommandations de la HAS ou encore les RCP.

Le pharmacien est donc à la fois le professionnel du médicament, mais aussi un professionnel de santé ayant un rôle de conseil et d'éducation thérapeutique. Son implication dans le suivi des patients permet l'instauration d'une relation de confiance bénéfique dans l'observance et l'adhésion thérapeutique de ces derniers. De plus, son rôle auprès des mamans ne s'arrête pas une fois la naissance passée, puisqu'il tient également une place dans le conseil vis-à-vis de l'allaitement, de l'alimentation du nouveau-né, ou encore dans la vaccination.

Annexes

Annexe 1 : Types de suivi et structures recommandés pour l'accouchement en fonction des situations à risque identifiées chronologiquement au cours de la grossesse (liste indicative non limitative) (accord professionnel).

Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/>, *Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées*. Recommandations professionnelles, Mai 2007. 39 p. (27)

Abbreviations et acronymes : indice de masse corporelle (IMC), hypertension artérielle (HTA), interruption volontaire de grossesse (IVG) et interruption médicale de grossesse (IMG), retard de croissance intra-utérin (RCIU), mort fœtale intra-utérine (MFIU), *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet* (HELLP), syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL), lupus érythémateux disséminé (LED), virus d'immunodéficience humaine (VIH), fécondation *in vitro* (FIV)

Période préconceptionnelle ou 1 ^{re} consultation de grossesse		
Situations à risque	Suivi	Structure
FACTEURS DE RISQUE GÉNÉRAUX		
Âge (moins de 18 ans et au-delà de 35 ans)	A1 pour les extrêmes	Unité d'obstétrique si facteur isolé
Poids (IMC inférieur ou égal à 17,5 kg/m ² et supérieur ou égal à 40 kg/m ² pour obésité morbide)	A1 pour les extrêmes	À adapter pour les extrêmes
Facteurs individuels et sociaux, vulnérabilité émotionnelle (rupture, deuil, isolement)	A	Unité d'obstétrique
Risque professionnel (exposition avérée par des produits toxiques ou tératogènes par exemple)	A2	À adapter
Antécédents familiaux - Pathologies génétiquement transmissibles ou entraînant une incidence accrue dans la descendance (proches au 1 ^{er} degré) - Pathologies génétiques : caryotypique, génique	A2	À adapter en fonction de l'anomalie
TOXIQUES		
Sevrage alcoolique	A1	À adapter en fonction des conséquences
Prise de médicaments potentiellement tératogènes ou de toxiques en préconceptionnel (exposition avérée)	A2	À adapter
ANTÉCÉDENTS PERSONNELS PRÉEXISTANTS NON GYNÉCOLOGIQUES		
Antécédents chirurgicaux généraux et neurochirurgicaux		
Traumatisme du bassin ou du rachis (fracture déplacée)	A2	À adapter
Chirurgies, pathologies cardiaques (avec retentissement hémodynamique) dont Marfan, Ehlers-Danlos et autres	B	À adapter
Pathologie rétinienne (dont myopie grave)	A1	Unité d'obstétrique
Hémorragie cérébrale, anévrisme	B	À adapter
Antécédents médicaux et pathologies préexistantes non gynécologiques		
Usage de drogues illicites (héroïne, ecstasy, cocaïne sauf cannabis) et substituts (méthadone) et sevrage	A1	Unité d'obstétrique si antécédent ancien
Hypertension artérielle	B	À adapter
Diabète	B	À adapter
Thrombose veineuse profonde- embolie pulmonaire	B	À adapter
- Affections thyroïdiennes équilibrées (selon la pathologie) hors maladie de Basedow - Maladie de Basedow	A1 B	Unité d'obstétrique À adapter
Epilepsie traitée ou non traitée	A2 précoce	À adapter
- Asthme ou pathologie pulmonaire (avec incidence sur la fonction respiratoire) - Asthme modéré, ancien, contrôlé	B A	À adapter Unité d'obstétrique
Maladies inflammatoires digestives (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique traitée)	A2 précoce	À adapter

Drépanocytose et autres hémoglobinopathies :		
- mère homozygote	B	À adapter
- mère hétérozygote	A2	Unité d'obstétrique
Anomalies de la coagulation, thrombopénie maternelle et purpura thrombopénique auto-immun	B	À adapter
Maladies de système et maladies rares (sclérose en plaques, Addison, Cushing, LED, SAPL, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde)	B	À adapter
- Néphropathie	B	À adapter
- Uropathie	A2	Unité d'obstétrique si sans retentissement
Affection hépatique (cholestase, maladie biliaire, adénome)	A2 précoce	À adapter
Chimiothérapie et radiothérapie	A2	Unité d'obstétrique
Maladies psychiatriques sévères (pathologie elle-même et facteurs de risque liés à la thérapeutique) : schizophrénie, troubles bipolaires, syndromes dépressifs sévères	A2 précoce	À adapter
Maladies infectieuses		
Séropositivité VIH	B	À adapter
Portage antigène HBs	A1	Unité d'obstétrique
Hépatite C ou B active	A2	À adapter
ANTÉCÉDENTS PERSONNELS PRÉEXISTANTS GYNÉCOLOGIQUES		
Pathologies utéro-vaginales		
Malformation utéro-vaginales	B	À adapter
Mutilations sexuelles	A1	À adapter
Chirurgie cervico-utérine		
Chirurgie du prolapsus (reconstruction pelvienne, traitement)	A2	À adapter
Conisation (amputation cervicale, cryothérapie, résection à l'anse)	A2	À adapter
Myomectomie, utérus cicatriciel (cicatrice gynécologique)	A2	À adapter
Distylbène syndrome	B	À adapter
ANTÉCÉDENTS PERSONNELS LIÉS À UNE GROSSESSE PRÉCÉDENTE		
Antécédents médicaux		
Infections urinaires récurrentes (plus de 2) hors uropathie	A1	Unité d'obstétrique
Diabète gestationnel	A	À adapter en fonction d'une récurrence au cours de la grossesse
Antécédents obstétricaux		
Césarienne	A2	À adapter
Incompatibilité fœto-maternelle (érythrocytaire et plaquettaire)	B	À adapter
Béance cervicale ou cerclage, selon la pathologie	B	À adapter en fonction du terme
Hypertension gravidique	A2	À adapter en fonction de la récurrence
Pré-éclampsie, syndrome de HELLP	B	
Fausses couches répétées au cours du 1^{er} trimestre :		
- sans étiologie	A2	Unité d'obstétrique si évolution de la grossesse sans complications
- avec étiologie SAPL	B	
Fausses couches tardives au cours du 2^e trimestre	B	À adapter en fonction de la récurrence
Accouchement prématuré	A2 précoce B	À adapter en fonction de la récurrence
Interruption volontaire de grossesse (IVG) (plus de 2)	A1	Unité d'obstétrique
Interruption médicale de grossesse (IMG)	A2	À adapter en fonction du motif de l'IMG et de la situation actuelle
Hématome rétroplacentaire	B	À adapter en fonction du déroulement de la grossesse
- Retard de croissance intra-utérin sévère (RCIU) (< 3 ^e percentile)	B	À adapter
- Mort fœtale <i>in utero</i> (MFIU) d'origine vasculaire	B	À adapter

Antécédents liés à l'enfant à la naissance		
Asphyxie périnatale avec séquelles	B	À adapter
Mort périnatale inexpliquée	B	À adapter
Anomalie congénitale ou génétique	A2	À adapter
Antécédents liés à l'accouchement précédent		
Hémorragies <i>post-partum</i> sévères	A1	À adapter
Déchirure du sphincter anal	A2	Unité d'obstétrique
Dépression du <i>post-partum</i> , stress post-traumatique	A	Unité d'obstétrique
Psychose puerpérale	A2	À adapter
Dystocie des épaules	A1	À adapter

Durant la grossesse (de la 2 ^e à la 7 ^e consultation - du 4 ^e au 8 ^e mois)		
Situations à risque	Suivi	Structure
FACTEURS DE RISQUE GÉNÉRAUX		
Traumatisme abdominal	A2	À adapter en fonction de la pathologie générée par le traumatisme
Accouchement secret sous x	A1	Unité d'obstétrique
TOXIQUES		
Usage de drogues illicites (héroïne, méthadone, ecstasy et cocaïne)	A2	À adapter
Cannabis	A1	À adapter
Alcool	A2	À adapter selon degré d'alcoolémie
Tabac	A1	Unité d'obstétrique
Consommation de médicaments potentiellement tératogènes ou toxiques (exposition avérée)	A2	À adapter
Intoxication au plomb	B	Unité d'obstétrique
Oxyde de carbone	B	À adapter
Irradiation	A2	Unité d'obstétrique si aucune répercussion
FACTEURS DE RISQUE MEDICAUX		
Diabète gestationnel	A2	À adapter
HTA gravidique (selon les chiffres tensionnels)	B	À adapter
Néphropathie gravidique (protéinurie isolée)	B	À adapter
Thrombose veineuse profonde	B	À adapter
Coagulopathies et thrombopénie maternelles	B	À adapter
Anémie gravidique	A	À adapter en fonction de la sévérité et de l'étiologie
Récidive d'infection urinaire basse (plus de 2)	A1	Unité d'obstétrique
Pyélonéphrite (cf. Infections urinaires)	A2	À adapter
Vomissements gravidiques sévères (perte de poids, troubles ioniques, hépatiques...)		
- au 1 ^{er} trimestre de grossesse	A2	Unité d'obstétrique
- au 2 ^e ou 3 ^e trimestre de grossesse	B	À adapter
Cholestases gravidiques	B	À adapter

MALADIES INFECTIEUSES APPARUES/CONSTATEES		
Toxoplasmose	B	À adapter si pathologie fœtale
Rubéole	B	À adapter si pathologie fœtale
Infection à cytomégalo­virus	B	À adapter si pathologie fœtale
Herpès génital primo-infection ou récurrence	B	À adapter si survenue durant 3 ^e trimestre de grossesse
Infection à parvovirus B19	B	À adapter si pathologie fœtale
Varicelle/ zona	B	À adapter si pathologie fœtale
Hépatite B aiguë	B	À adapter
Hépatite virale A, C, D ou E	B	À adapter
Tuberculose	B	À adapter
Infection VIH	B	À adapter
Syphilis	B	À adapter
Grippe	A1	À adapter en fonction du terme et des répercussions materno-fœtales
Listériose	B	À adapter
Paludisme	B	À adapter
Chikungunya	B	À adapter
Maladie périodontale	A	Unité d'obstétrique
FACTEURS DE RISQUE CHIRURGICAUX		
Laparotomie en cours de grossesse	A2	À adapter
FACTEURS DE RISQUE GYNECOLOGIQUES		
Cancer du col	A2	À adapter
Fibrome(s) utérin(s) (prævia et/ou volumineux et/ou symptomatique et/ou endocavitaire)	A2	À adapter
Kyste ovarien	A2	Unité d'obstétrique
Cancer du sein	B	À adapter
Infections vaginales	A1	Unité d'obstétrique
Vaginoses bactériennes	A2	À adapter
FACTEURS DE RISQUE OBSTETRICAUX		
Traitement de l'infertilité (> 1 an)	A1	Unité d'obstétrique
Datation incertaine d'une grossesse de découverte tardive	A2	Unité d'obstétrique
Oligoamnios (< 37 SA)	B	À adapter
Hydramnios	B	À adapter
Pré-éclampsie, pré-éclampsie supposée, syndrome HELLP	B	À adapter
Amniocentèse/ponction des villosités choriales	A2	À adapter en fonction de la pathologie concernée et du résultat du prélèvement
Réduction embryonnaire	B	À adapter
Pertes de sang persistantes		
- avant 16 SA	A2	Unité d'obstétrique
- après 16 SA	A2	À adapter
Hémorragies fœto-maternelles	B	À adapter
Hématome rétroplacentaire	B	À adapter
Béance cervicale	B	À adapter en fonction du terme atteint (cf. protocoles de réseaux entre 36 et 37SA)

Menace d'accouchement prématuré	B	À adapter en fonction du terme atteint (cf. protocoles de réseaux entre 36 et 37SA)
Grossesse gémellaire - bichoriale - monochoriale	A2 B	Unité d'obstétrique À adapter
Grossesse triple	B	À adapter
Incompatibilité fœto-maternelle (érythrocytaire et plaquettaire)	B	À adapter
Diagnostic prénatal/suspicion de malformation ou de pathologie congénitale	A2	À adapter en fonction de la pathologie et du résultat
Retard de croissance fœtale	B	À adapter
Mort fœtale <i>in utero</i>	B	À adapter
Anomalies de localisation du placenta	B	À adapter
Placenta bas inséré avec métrorragies, placenta ou vaisseaux prævia après 32 SA	B	À adapter en fonction du terme atteint
Grande multipare (supérieur à 5)	A1	Unité d'obstétrique

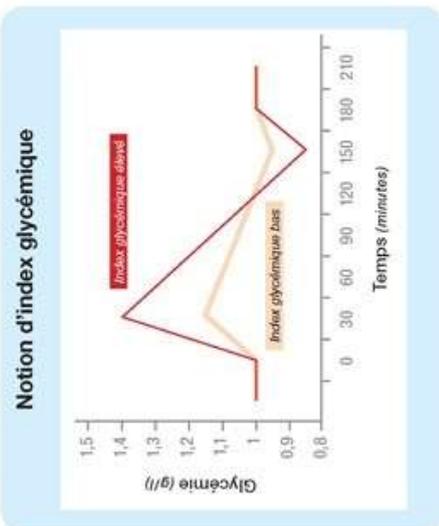
Consultation du 9^e mois (et/ou jusqu'à l'accouchement)		
Situations à risque	Suivi	Structure
FACTEURS DE RISQUE OBSTETRICAUX		
Grossesse non suivie	B	Unité d'obstétrique
Dépassement de terme	B	À adapter
Macrosomie	A2	À adapter
Présentation non céphalique à terme	B	À adapter
Suspicion de dystocie	B	À adapter

Annexe 2 : Table des index glycémiques.

Disponible sur : <http://www.nutergia.com/>, rubrique Notre expert conseil > Nos conseils nutrition > Conseils nutritionnels spécifiques > Grossesse. (115)

TABLE DES INDEX GLYCÉMIQUES

INDEX GLYCÉMIQUE BAS	INDEX GLYCÉMIQUE MOYEN	INDEX GLYCÉMIQUE ÉLEVÉ
5	40	55
Crustacés (langouste, homard, crabe)	Abricot sec	Ketchup
5	40	55
Épices (poivre, persil, basilic, origan, carvi, cannelle, vanille...)	Avoine	Nutella®
Avocat	Chicorée (boisson)	Abricot (boîte au sirop)
10	40	60
Agave (sirop)	Figue sèche	Banane mûre
15	40	60
Asperge / blette	Lait de coco	Farine complète
15	40	60
Champignon	Pain 100% intégral	Melon
15	40	60
Chou / chou-fleur / chou bruxelles / brocoli	Pâtes intégrales	Porridge / bouillie de flocons d'avoine
15	40	65
Concombre / courgette / épinard / fenouil	Purée de sésame, tahin	Ananas (boîte)
15	40	65
Endive / chicorée	Scorbet (sans sucre)	Betterave (cuite)
15	45	65
Noisette / noix / amande / cacahuète / arachide	Ananas (fruit frais)	Cerise
15	45	65
Poireau / poivron	Banane (verte)	Châtaigne / marron
15	45	65
Son (de blé, d'avoine)	Blé (type Eddy)	Confiture (sucrée)
20	45	65
Artichaut	Boullgour complet (blé cuit)	Farine semi-complète
20	45	65
Aubergine	Céréales complètes (sans sucre)	Pain complet
20	45	65
Cacao en poudre (sans sucre)	Couscous intégral	Pain de seigle
20	45	65
Fructose	Jus d'orange / pamplemousse frais pressés	Pomme de terre vapeur cuite dans sa peau
20	45	65
Yaourt au soja (sans sucre)	Noix de coco	Sirup d'érable
25	45	70
Chocolat noir (> 70% cacao)	Raisin frais	Barre chocolatée sucrée
25	45	70
Fraise / framboise / groseille / cassis / mûre (fruit frais)	Riz basmati complet	Biscotte
25	50	70
Lentille verte	Jus de pommes sans sucre	Biscuit / Brioché
25	50	70
Pois cassés	Kiwi	Céréales raffinées sucrées
25	50	70
Abricot (fruit frais)	Muesli (sans sucre)	Cola / boisson gazeuse / soda
30	50	70
Betterave / carotte (crue)	Patate douce	Datte
30	50	70
Fromage blanc non-égoûté / lait frais ou en poudre	Riz complet brun	Pâtes blanches
30	50	70
Haricot vert	Surimi	Riz blanc standard
30	50	70
Lait d'amande / lait soja / lait d'avoine	Topinambour	Spécial K®
30	50	70
Mandarine / clémentine / pamplemousse (fruit frais)		Sucre complet
30		Pommes de terre en purée
Poire (fruit frais)		Céleri-rave cuit / carotte cuite
30		Corn-flakes / flocons de maïs
Pois chiches		Farine de blé blanche
30		Miel
Tomate		Riz à cuisson rapide (précuit)
35		Riz soufflé / galette de riz
Brugnon / nectarine		Tapioca
35		Pain blanc
Céleri rave		Pomme de terre en flocons
35		Sucre blanc (saccharose)
Compote / purée de fruits sans sucre		Farine de riz
35		Pomme de terre au four
Farine de pois chiches		Pomme de terre frite
35		Glucose
Figue fraîche		
35		
Haricot blanc / rouge		
35		
Lin / sésame / pavot (graines de)		
35		
Petits pois frais		
35		
Quinoa		
35		
Tomate séchée		
35		
Yaourt nature		



Bibliographie

- (1) Bonneaux F, Delaporte MO, Galteau MM, Labrude P. *Physiologie de la grossesse*. In : Vaubourdolle M, directeur de collection. Biochimie Hématologie. 3^e éd. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer SA ; 2007. p. 346-7.
- (2) Campus numériques de l'UNF3S [Internet]. *Etude clinique et paraclinique de la grossesse* [mise à jour : 01/03/2011].
Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/etude-clinique-grossesse/site/html/cours.pdf> (consulté en 08/2014 et 05/2015)
- (3) CNGOF. *Grossesse normale. Besoins nutritionnels d'une femme enceinte*. In : Philippe HJ, Body G, Mares P, coordinateurs. Gynécologie Obstétrique. 2^e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS ; 2010. p. 268.
- (4) Guéchet J. *Diagnostic immunologique de la grossesse*. In : Vaubourdolle M, directeur de collection. Biochimie Hématologie. 3^e éd. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer SA ; 2007. p. 667-73.
- (5) Wikipédia, l'encyclopédie libre [Internet]. Wikimedia Foundation.
Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/>
- (6) Evain-Brion D. *Hormones placentaires humaines*. Nutrition clinique et métabolisme [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. Septembre 2002 ; vol. 16, n°3 : p. 206-9.
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 08/2014 et 09/2014)
- (7) Matis R. *Mémento de la sage-femme*. 2^e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS ; 2011. 264 p.
- (8) HAS. *Comment mieux informer les femmes enceintes ?* Recommandations professionnelles, Avril 2005. 51 p.
Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/>
- (9) Naître et grandir.com [Internet]. *Le développement de l'embryon et du fœtus* [mise à jour : 02/2014].
Disponible sur : <http://naitreetgrandir.com/fr/grossesse/trimestre1/fiche.aspx?doc=grossesse-developpement-foetus-embryon> (consulté en 08/2014)
- (10) Blédina [Internet]. *Les étapes de développement de l'embryon et du fœtus*.
Disponible sur : <http://www.bledina.com/fr/etapes-grossesse/etapes-developpement-embryon-ftus-1er-trimestre> (consulté en 08/2014)
- (11) Hermann E. *Immunologie de la grossesse*. EC 4^e année, Immuno-Hématologie. Faculté de Pharmacie de Lille 2 ; 2011/2012.

- (12) Tsatsaris V, Malassiné A, Fournier T, Handschuh K, Schaaps JP, Foidart JM, Evain-Brion D. *Placenta humain*. Traité EMC Obstétrique [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. 2006 : p. 1-22 [Article 5-005-A-10]. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 09/2014)
- (13) Luyckx M. *Passage des médicaments au niveau du fœtus*. FCB 4^e année, Pharmacocinétique. Faculté de Pharmacie de Lille 2 ; 2011/2012.
- (14) Loichot C, Grima M. *Médicaments et grossesse*. DCEM1, Pharmacologie Générale. Faculté de Médecine de Strasbourg ; 2005/2006. Disponible sur : http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_11_Medicaments_et_grossesse_septembre_2005.pdf (consulté en 09/2014)
- (15) Jonville-Béra AP, Vial T. *Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS ; 2012. p. 3-10.
- (16) Dine T. *Médicaments et grossesse*. Officine 5^e année, Iatrogénie et surveillance des traitements. Faculté de Pharmacie de Lille 2 ; 2012/2013.
- (17) CRAT [Internet]. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, Hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, Paris. *Les médicaments dangereux pendant la grossesse* [mise à jour : 29/01/2014]. Disponible sur : <http://www.lecrat.org/> (consulté en 09/2014)
- (18) EVidal [Internet]. Vidal, Issy-les-Moulineaux. Disponible sur : <http://www.evidal.fr/>
- (19) ANSM [Internet]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Saint-Denis. Dossiers > *Médicaments et grossesse* > *Evaluation et Pharmaco-vigilance*. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/> (consulté en 09/2014)
- (20) CRAT [Internet]. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, Hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, Paris. Disponible sur : <http://www.lecrat.org/> (consulté en 09/2014 et 05/2015)
- (21) Robert-Debré [Internet]. Hôpital universitaire Robert-Debré, AP-HP, Paris. *Pharmacologie pédiatrique et pharmacogénétique*. Disponible sur : <http://robertdebre.aphp.fr/> (consulté en 09/2014)
- (22) ANSM [Internet]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Saint-Denis. *Déclarer un effet indésirable* > *Assurer les vigilances* > *Pharmacovigilance* > *Centres régionaux de pharmacovigilance*. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/> (consulté en 09/2014)

(23) Ameli [Internet]. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts), Paris. *Vous êtes enceinte : votre grossesse* [mise à jour : 07/04/2015].

Disponible sur : <http://www.ameli.fr/> (consulté en 05/2015)

(24) Ameli [Internet]. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts), Paris. *Vous êtes enceinte : votre congé maternité* [mise à jour : 28/04/2015].

Disponible sur : <http://www.ameli.fr/> (consulté en 05/2015)

(25) Ameli [Internet]. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts), Paris. Guide : *Ma maternité – Je prépare l'arrivée de mon enfant*.

Disponible sur : <http://www.ameli.fr/> (consulté en 05/2015)

(26) Service-Public.fr [Internet]. Direction de l'information légale et administrative, Paris.

Disponible sur : <http://www.service-public.fr/> (consulté en 05/2015)

(27) HAS. *Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées*. Recommandations professionnelles, Mai 2007. 39 p.

Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/> (consulté en 07/2013)

(28) HAS. *Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées*. Synthèse des recommandations, Mai 2007. 4 p.

Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/> (consulté en 07/2013)

(29) Legifrance.gouv.fr [Internet]. Secrétariat général du gouvernement, Paris.

Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/>

(30) Campus numérique de l'UPMC [Internet]. *Des groupes sanguins pour quoi faire ?* [mise à jour : 06/2003].

Disponible sur : <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/gpes-sanguins/01antigenes.htm> (consulté en 10/2013 et 11/2013)

(31) Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser C, Krieger M, Scott M, et al. *Biologie moléculaire de la cellule*. 3^e éd. Paris : De Boeck ; 2005. p. 161-2.

(32) Moncharmont P. *Immuno-hématologie*. DCEM1, Tissu sanguin – Hématologie. Faculté de Médecine de Lyon ; 2010/2011.

Disponible sur : http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.util.LectureFichiergw?ID_FICHIER=1320402909358 (consulté en 10/2013)

(33) Dupont A. *Immuno-hématologie : Etude des groupes sanguins*. FCB 2^e année, Hématologie. Faculté de Pharmacie de Lille 2 ; 2009/2010.

- (34) Campus numériques de l'UNF3S [Internet]. *Prévention des risques fœtaux – Iso-immunisation sanguine fœto-maternelle (ISFM)* [mise à jour : 01/03/2011]. Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item20_7/site/html/cours.pdf (consulté en 11/2013)
- (35) Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C. *Guide pratique des médicaments*. 32^e édition. Paris : Maloine ; 2013. 1905 p.
- (36) Nizard J, Benoist G. *Syphilis et grossesse*. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. Mars 2008 ; vol. 37, n°S1 : p. 29-33. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 12/2013)
- (37) Dubreuil L. *La syphilis*. EC 4^e année, Infectiologie. Faculté de Pharmacie de Lille 2 ; 2011/2012.
- (38) InVS : Basse-Guérineau AL et al. *Diagnostic sérologique de la syphilis*. Production scientifique, Juin 2004. 8 p. Disponible sur : <http://opac.invs.sante.fr/> (consulté en 12/2013)
- (39) Farhi D, Dupin N. *Diagnostic sérologique de la syphilis*. Annales de dermatologie et de vénéréologie [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. Mai 2008 ; vol. 135, n°5 : p. 418-25. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 12/2013)
- (40) Samaille C, Kacet N. *Syphilis : femme enceinte et nouveau-né*. Groupe d'études en néonatalogie Nord Pas-de-Calais ; Mai 2008. 9p. Disponible sur : <http://www.gen-nord-pas-de-calais.fr/wp-content/uploads/2011/06/syphillis.pdf> (consulté en 12/2013)
- (41) Campus numériques de l'UNF3S [Internet]. *Maladies sexuellement transmissibles : Syphilis primaire et secondaire* [mise à jour : 01/03/2011]. Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_13/site/html/cours.pdf (consulté en 12/2013)
- (42) Aliouat EM. *La toxoplasmose*. FCB 4^e année, Parasitologie. Faculté de Pharmacie de Lille 2 ; 2011/2012.
- (43) CDC [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA. *Parasites – Toxoplasmosis (Toxoplasma infection)* [mise à jour : 17/03/2014]. Disponible sur : <http://www.cdc.gov/> (consulté en 07/2014)

(44) ANSES [Internet]. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort. *Toxoplasmose* [mise à jour : 28/05/2013].

Disponible sur : <https://www.anses.fr/> (consulté en 07/2014)

(45) Duriez T, Dujardin L, Afchain D. *Toxoplasmose*. Laboratoire de Parasitologie, Faculté de Pharmacie de Lille 2.

Disponible sur : http://pharmaweb.univ-lille2.fr/apache2-default/cours_en_ligne/parasitologie/Internat/courspar/toxopl.html (consulté en 07/2014)

(46) Bessières MH. *Toxoplasmose*. Traité EMC Biologie médicale [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. 2003 ; 9(4) : p. 1-0 [Article 90-40-0190].

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 07/2014)

(47) Campus numériques de l'UNF3S [Internet]. *Toxoplasmose* [mise à jour : 30/07/2014].

Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/toxoplasmose/site/html/cours.pdf> (consulté en 07/2014)

(48) Bessières MH. *Toxoplasmose*. In : Vaubourdolle M, directeur de collection. Infectiologie. 3^e éd. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer SA ; 2007. p. 555-600.

(49) Kodjikian L. *Toxoplasmose et grossesse*. Journal français d'ophtalmologie [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. Mai 2010 ; vol. 33, n°5 : p. 362-7.

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 07/2014)

(50) Grangeot-Keros L, Vauloup-Fellous C. *Rubéole*. Traité EMC Maladies infectieuses [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. 2013 ; 10(2) : p. 1-9 [Article 8-050-H-10].

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 07/2015)

(51) InVS [Internet]. Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice. *Dossiers thématiques > Maladies infectieuses > Maladies à prévention vaccinale > Rubéole* [mise à jour : 16/01/2014].

Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/> (consulté en 07/2015)

(52) Bianchi V, El Anbassi S, Duployez N. *Bactériologie Virologie*. Louvain-la-Neuve (Belgique) : De Boeck ; 2013. 173 p.

(53) Dewilde A. *Le virus de la rubéole*. Diplôme inter-universitaire international d'infections materno-fœtales. Faculté de Médecine de Lille ; 2010/2011.

Disponible sur : http://umvf.cerimes.fr/media/ressMereEnfant/IMF/DEWILDE_Anyy_P01/index.htm (consulté en 07/2015)

(54) HAS. *Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse*. Synthèse des recommandations en santé publique, Octobre 2009. 25 p.

Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/> (consulté en 07/2015)

(55) Sante.gouv.fr [Internet]. *Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015*. 50 p.

Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/> (consulté en 07/2015)

(56) Vambergue A. *Séméiologie du diabète*. EC 3^e année, Nutrition et maladies métaboliques. Faculté de Pharmacie de Lille 2 ; 2010/2011.

(57) Luc G. *Physiologie du pancréas*. EC 3^e année, Nutrition et maladies métaboliques. Faculté de Pharmacie de Lille 2 ; 2010/2011.

(58) Caulin C et al. *Diabète de type 2 : prise en charge initiale*. In : Caulin C, président du comité scientifique. Vidal Recos® Recommandations en pratique. 4^e éd. Issy-les-Moulineaux : Vidal ; 2012. p. 542-63.

(59) Vambergue A, Valat AS, Dufour P, Cazaubiel M, Fontaine P, Puech F. *Physiopathologie du diabète gestationnel*. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. Octobre 2002 ; vol. 31, n°S6 : p. 3-10.

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 11/2014)

(60) HAS. *Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel*. Service des recommandations professionnelles, Juillet 2005. 12 p.

Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/> (consulté en 11/2014)

(61) Campus numériques de l'UNF3S [Internet]. *Principales complications de la grossesse – Le diabète gestationnel (DG)* [mise à jour : 01/03/2011].

Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item17_8/site/html/cours.pdf (consulté en 11/2014)

(62) Galtier F. *Définitions, épidémiologie, facteurs de risque*. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. Décembre 2010 ; vol. 39, n°8S2 : p. 144-70.

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 11/2014)

(63) Godin-Ribuot D. *Réabsorption et sécrétion tubulaires*. PACES, Physiologie rénale. Université Joseph Fourier de Grenoble ; 2010/2011.

Disponible sur : http://www.uvp5.univ-paris5.fr/WIKINU/docvideos/Grenoble_1011/godin_ribuot_diane/godin_ribuot_diane_P06/godin_ribuot_diane_P06.pdf (consulté en 11/2014)

(64) Chevallier L, Treisser A, Favreau JJ. *Surveillance de la grossesse normale*. Traité EMC Obstétrique [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. 1996 : p. 1-0 [Article 5-007-M-10].

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 11/2014 et 01/2015)

(65) Virally M, Laloi-Michelin M. *Méthodes du dépistage et du diagnostic du diabète gestationnel entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée*. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. Décembre 2010 ; vol. 39, n°8S2 : p. 220-38.

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 11/2014)

(66) Jacqueminet S, Jannot-Lamotte MF. *Prise en charge thérapeutique du diabète gestationnel*. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. Décembre 2010 ; vol. 39, n°8S2 : p. 251-63.

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 11/2014)

(67) Campus numériques de l'UNF3S [Internet]. *Prise en charge nutritionnelle des diabètes sucrés* [mise à jour : 01/02/2011].

Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_30/site/html/cours.pdf (consulté en 11/2014)

(68) Moulin B, Hertig A, Rondeau E. *Rein et prééclampsie*. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. Avril 2010 ; vol. 29, n°4 : p. e83-e90.

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 12/2014)

(69) Beaufils M. *Hypertensions de la grossesse*. Traité EMC Cardiologie [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. 2008 : p. 1-19 [Article 11-302-K-10].

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 12/2014)

(70) Campus numériques de l'UNF3S [Internet]. *Principales complications de la grossesse – Pré-éclampsie et syndrome pré-éclampsique* [mise à jour : 01/03/2011].

Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item17_5/site/html/cours.pdf (consulté en 12/2014)

(71) CNGOF. *Principales complications de la grossesse*. In : Philippe HJ, Body G, Mares P, coordinateurs. Gynécologie Obstétrique. 2^e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS ; 2010. p. 288-94.

- (72) Lab Tests Online [Internet]. Des informations publiques sur les examens de Biologie Médicale effectués par les professionnels du laboratoire.
Disponible sur : <http://www.labtestsonline.fr/> (consulté en 08/2015)
- (73) Arfi JS. *Anémies de la grossesse*. Journal de pédiatrie et de puériculture [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. Juin 2004 ; vol. 17, n°4 : p. 181-4.
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 08/2015)
- (74) Duployez N. *Hématologie*. Louvain-la-Neuve (Belgique) : De Boeck ; 2015. 251 p.
- (75) Campus numériques de l'UNF3S [Internet]. *Modifications physiologiques de la grossesse* [mise à jour : 01/03/2011].
Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/modificationsphysiologiques/site/html/cours.pdf> (consulté en 08/2015)
- (76) Bosgiraud C. *Infections virales hépatiques – Hépatite à virus B (VHB)*. In : Vaubourdolle M, directeur de collection. *Infectiologie*. 3^e éd. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer SA ; 2007. p. 396-404.
- (77) Soussan P, Le Pendeven C. *Virus de l'hépatite B*. *Traité EMC Biologie médicale* [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. 2010 : p. 1-11 [Article 90-55-0110].
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 07/2015)
- (78) Centre Hépato-Biliaire [Internet]. Hôpital Paul Brousse, AP-HP, Villejuif. *L'hépatite fulminante* [mise à jour : 05/03/2015].
Disponible sur : <http://www.centre-hepato-biliaire.org/> (consulté en 07/2015)
- (79) Campus numérique de l'UPMC [Internet]. *Test ELISA : détection de la bêta-lactoglobuline bovine*.
Disponible sur : <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/ATP/immu6e11.htm> (consulté en 07/2015)
- (80) HAS. *Dépistage prénatal de l'hépatite B – Pertinence des modalités actuelles de réalisation*. Rapport d'orientation, Octobre 2009. 43 p.
Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/> (consulté en 07/2015)
- (81) Bacq Y. *Hépatite virale B et grossesse*. *Gastroentérologie clinique et biologique* [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. Janvier 2008 ; vol. 32, n°1P2 : p. 12-9.
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 07/2015)

- (82) Perrouse-Menthonnex K, Pons JC. *Soigner la femme enceinte*. Issy-les-Moulineaux : Masson SAS ; 2005. 205 p.
- (83) Bourgeot P, Robert Y. *Echographie du premier trimestre de la grossesse*. Traité EMC Radiologie et imagerie médicale : Génito-urinaire - Gynéco-obstétricale - Mammaire [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. 2011 : p. 1-25 [Article 34-760-A-15].
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 01/2015)
- (84) CNGOF. *Information destinée aux femmes enceintes sur la possibilité de recourir, à leur demande, au dépistage prénatal de la trisomie 21*. Plaquette d'information, Mai 2014. 4 p.
Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/documents/cngof_T21-mai_2014-francais_final.pdf (consulté en 08/2015)
- (85) ACCES [Internet]. *Les marqueurs sériques utilisés dans le dépistage de la trisomie 21* [mise à jour : 22/03/2010].
Disponible sur : http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/sante/epidemiologie/dépistage_trisomie21/Points/points_marqueurs_seriques (consulté en 08/2015)
- (86) Mandelbrot L. *Infection par le virus de l'immunodéficience acquise et grossesse*. Traité EMC Obstétrique [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. 2011 : p. 1-28 [Article 5-039-D-40].
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 08/2015)
- (87) Caulin C et al. *Infection par le VIH*. In : Caulin C, président du comité scientifique. Vidal Recos® Recommandations en pratique. 4^e éd. Issy-les-Moulineaux : Vidal ; 2012. p. 1064-91.
- (88) Campus numériques de l'UNF3S [Internet]. *Infections urinaires de l'enfant et de l'adulte – Leucocyturie* [mise à jour : 01/03/2014].
Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/urologie/enseignement/urologie_7/site/html/cours.pdf (consulté en 08/2015)
- (89) Gressier B. *Infections urinaires*. Officine 5^e année, Education thérapeutique du patient. Faculté de Pharmacie de Lille 2 ; 2012/2013.
- (90) Bergeron C. *Frottis de dépistage du cancer du col de l'utérus*. Traité EMC AKOS (Traité de Médecine) [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. 2007 : p. 1-7 [Article 3-1235].
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 08/2015)

- (91) Selleret L, Mathevet P. *Diagnostic et prise en charge des lésions précancéreuses du col utérin pendant la grossesse*. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. Février 2008 ; vol. 37, n°S1 : p. 131-8.
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 08/2015)
- (92) Institut Pasteur [Internet]. Institut Pasteur, Paris.
Disponible sur : <http://www.pasteur.fr/> (consulté en 06/2015 et 08/2015)
- (93) HAS (ex-ANAES). *Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce*. Recommandations professionnelles, Septembre 2001. 13 p.
Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/> (consulté en 08/2015)
- (94) CNR-Strep.fr [Internet]. Centre National de Référence des Streptocoques, Groupe Hospitalier Cochin – Broca – Hôtel Dieu, AP-HP, Paris. *Infection néonatale à Streptococcus agalactiae*.
Disponible sur : <http://www.cnr-strep.fr/> (consulté en 08/2015)
- (95) Chhuy T, Mansour G, Zejli A, Bouquigny C, Bock S, Abboud P. *Dépistage du streptocoque de groupe B pendant la grossesse – A propos de 1674 prélèvements*. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. Juin 2005 ; vol. 34, n°4 : p. 328-33.
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 08/2015)
- (96) Campus numériques de l'UNF3S [Internet]. *Législation du travail de la femme enceinte* [mise à jour : 01/04/2012].
Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-sante-societe-humanite/legislation_FE/site/html/cours.pdf (consulté en 05/2015)
- (97) Maître C. *Sport et grossesse : une nécessaire prescription*. Science & sports [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. Avr 2013 ; vol. 28, n°2 : p. 103-8.
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 05/2015)
- (98) Goujon C. *Grossesse et vaccination*. Traité EMC Obstétrique [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. 2000 : p. 1-4 [Article 5-048-M-15].
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 05/2015)
- (99) InVS. *Recommandations sanitaires pour les voyageurs*. BEH, n°16-17, 3 juin 2014 : p. 261-311.
Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/> (consulté en 05/2015)

(100) Ameli [Internet]. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts), Paris. *Vous partez en vacances en Europe* [mise à jour : 06/08/2014].

Disponible sur : <http://www.ameli.fr/> (consulté en 05/2015)

(101) Ameli [Internet]. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts), Paris. *Vous partez en vacances hors de Europe* [mise à jour : 06/01/2015].

Disponible sur : <http://www.ameli.fr/> (consulté en 05/2015)

(102) Pharmacie du Montmarin [Internet]. *Hygiène de vie pendant la grossesse*.

Disponible sur : <http://www.pharmaciedumontmarin.fr/index.php?IdPage=1254404457> (consulté en 05/2015)

(103) Passeport santé.net [Internet]. *En savoir plus sur la chute des cheveux après l'accouchement*.

Disponible sur : <http://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=en-savoir-plus-sur-la-chute-des-cheveux-apres-accouchement> (consulté en 05/2015)

(104) Passeport santé.net [Internet]. *Les traitements médicaux de la lombalgie*.

Disponible sur : <http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=lombalgie-pm-traitements-medicaux-de-la-lombalgie> (consulté en 05/2015)

(105) HAS. *La compression médicale en prévention de la thrombose veineuse*. Bon usage des technologies de santé, Décembre 2010. 4 p.

Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/> (consulté en 05/2015)

(106) Cordier G, Lézy JP, Vacher C. *Stomatologie et grossesse*. Traité EMC Obstétrique [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. 2013 ; 8(4) : p. 1-5 [Article 5-045-A-10].

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 05/2015)

(107) Delbos Y, Bandon D, Rouas P, D'Arbonne F. Santé orale de la femme enceinte et de la petite enfance. Traité EMC Médecine buccale [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. 2014 ; 9(6) : p. 1-12 [Article 28-900-B-10].

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 05/2015)

(108) Inava [Internet]. *Brosses d'hygiène quotidienne > Inava maternité*.

Disponible sur : <http://www.inava.fr/brosses-dhygiene-quotidienne/inava-maternite-la-nouvelle-brosse-dents-concue-pour-les-futures-mamans> (consulté en 05/2015)

- (109) E-santé.fr [Internet]. *Peau et grossesse* [mise à jour : 07/04/2004]. Disponible sur : <http://www.e-sante.fr/peau-grossesse/guide/932> (consulté en 05/2015)
- (110) Soutou B, Aractingi S. *Dermatoses de la grossesse*. La revue de médecine interne [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. Mars 2015 ; vol. 36, n°3 : p. 198-202.
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 05/2015)
- (111) Ayoubi JM, Hirt R, Badiou W, Hininger-Favier I, Favier M, Zraik-Ayoubi F, Berrebi A, Pons JC. *Nutrition et femme enceinte*. Traité EMC Obstétrique [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. 2012 ; 7(1) : p. 1-13 [Article 5-042-A-10].
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 06/2015)
- (112) Hannotiaux MH. *Diététique de la femme enceinte*. Officine 5^e année, Nutrition et diététique. Faculté de pharmacie de Lille 2 ; 2012/2013.
- (113) INPES. *Le guide nutrition pendant et après la grossesse*. Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé, Septembre 2007. 51 p.
Disponible sur : <http://www.inpes.sante.fr/> (consulté en 06/2015)
- (114) Campus numériques de l'UNF3S [Internet]. *Nutrition de la femme enceinte* [mise à jour : 01/07/2011].
Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-nutrition/nutrition_enceinte/site/html/cours.pdf (consulté en 06/2015)
- (115) Laboratoire Nutergia [Internet]. *Grossesse*.
Disponible sur : <http://www.nutergia.com/fr/nutergia-votre-expert-conseil/conseils-nutritionnels/specifiques/grossesse.php> (consulté en 06/2015)
- (116) Perrin AE, Simon C. *Nutrition de la femme enceinte*. Cahiers de nutrition et de diététique [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. Février 2002 ; vol. 37, n°1 : p. 59-64.
Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 06/2015)
- (117) Passeport santé.net [Internet]. *Vitamines*.
Disponible sur : http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine_a_betacarotene_ps (consulté en 06/2015)
- (118) Synpa.org [Internet]. *Les minéraux et oligo-éléments*.
Disponible sur : http://www.synpa.org/upload/gedit/1/file/reglementation_alimentation_humaine/InternetSynpaPresNutr170220042MIN.pdf (consulté en 06/2015)

(119) Constant F, Hawili N. *Les eaux embouteillées*. Cahiers de nutrition et de diététique [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. Fév 2011 ; vol. 46, n°1 : p. 40-50.

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 06/2015)

(120) Nestlé Waters [Internet]. *Les types d'eau*.

Disponible sur : <http://www.nestle-waters.fr/creation-de-valeur-partagee/hydratation-sante/les-types-deau.html#.VZGmivntdBd> (consulté en 06/2015)

(121) ANSES [Internet]. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort.

Disponible sur : <https://www.anses.fr/> (consulté en 06/2015)

(122) Delcroix M, Gomez C, Marquis P, Guibert J. *Tabac, fertilité et grossesse*. Traité EMC Obstétrique [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. 2007 : p. 1-16 [Article 5-048-M-30].

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 06/2015)

(123) CNGOF. *Prévention des risques fœtaux*. In : Philippe HJ, Body G, Mares P, coordinateurs. Gynécologie Obstétrique. 2^e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS ; 2010. p. 352-65.

(124) Tabac-info-service.fr [Internet]. *Evaluation de la dépendance chimique à la nicotine*.

Disponible sur : http://www.tabac-info-service.fr/var/storage/upload/Q1_Fagerstrom.pdf (consulté en 06/2015)

(125) Ameli [Internet]. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts), Paris. *Substituts nicotiques* [mise à jour : 31/03/2015].

Disponible sur : <http://www.ameli.fr/> (consulté en 06/2015)

(126) Dano C, Fournié A, Le Geay F, Lefebvre-Lacoeuille C, Fanello S, Descamps P. *Alcool et grossesse*. Traité EMC Obstétrique [Internet]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS. 2012 ; 7(4) : p. 1-8 [Article 5-048-M-20].

Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/> (consulté en 06/2015)

(127) Blédina [Internet]. *Les aliments et boissons à limiter*.

Disponible sur : <http://www.bledina.com/fr/alimentation-femme-enceinte/precautions-alimentaires-femmes-enceintes> (06/2015)

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2014/2015

Nom : Ponthieu
Prénom : Amandine

Titre de la thèse : Suivi biologique et prise en charge hygiéno-diététique de la femme enceinte à l'officine

Mots-clés : surveillance, grossesse, pharmacien, officine, biologie, règles hygiéno-diététiques, conseils

Résumé : Au cours de sa grossesse, la femme enceinte est amenée à se poser de nombreuses questions, concernant d'une part le suivi biologique dont elle fait l'objet, et d'autre part l'hygiène de vie qu'elle doit adopter. Ces mesures permettent une grossesse sans complications et la naissance d'un enfant en bonne santé. Le pharmacien d'officine est un acteur primordial et un interlocuteur de choix dans le suivi de la grossesse, puisqu'il connaît bien sa patiente et est facilement accessible. Cette thèse se propose de réaliser une revue des examens biologiques nécessaires au suivi de la grossesse ainsi que des règles hygiéno-diététiques à respecter. Elle constitue une aide pour le pharmacien d'officine afin de réaffirmer son rôle d'interlocuteur privilégié.

Membres du jury :

Président : M. GRESSIER Bernard
Professeur de Pharmacologie, Université Lille II

Assesseur : M. DINE Thierry
Professeur de Pharmacie clinique, Université Lille II

Membre extérieur : Mlle CUVELLIER Bénédicte
Docteur en Pharmacie, Liévin