Université de Lille
Année Universitaire 2020/2021

Faculté de Pharmacie de Lille

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 19 Mai 2021

Par VAN DROMME Solène

Titre

Risques médicamenteux et infectieux pendant la grossesse

Membres du jury :

Président : Aliouat El-moukhtar, Professeur de parasitologie et biologie animale, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur de thèse : Dine Thierry, Professeur de pharmacologie pharmacocinétique pharmacie clinique et Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Standaert Annie, Maître de Conférences en parasitologie et biologie animale, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Chauveau Marine, Médecin généraliste, Wattignies

Faculté de Pharmacie
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 de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique

Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique

Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique

Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais

M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Université de Lille

Faculté de Pharmacie 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 Dine**, pour le temps qu'il a consacré à ma recherche. Merci pour votre enseignement à la faculté, durant mon stage et pour l'élaboration de cette thèse.

***

A **Monsieur Aliouat**, de l'honneur qu'il me fait en acceptant d'être mon Président de jury.

***

A **Madame Standaert**, d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. J'en suis très honorée.

***

A **Marine Chauveau**, d'avoir bien voulu prendre part à ma soutenance. Je suis heureuse que tu sois présente pour ce moment qui marque le début de ma vie professionnelle.

***

A **mes parents**, qui ont toujours été là pour moi. Merci de faire en sorte que je ne manque de rien et d'être les meilleurs parents qu'une fille puisse avoir.

***

A **mes frères**, pour leur soutien constant. Vous avez toujours été un modèle pour moi et je suis fière d'être votre petite sœur.

**

A **Axel**, qui est présent dans les bons moments comme les mauvais depuis maintenant 9 ans. Merci de ta patience et de ton soutien.

***

A **mes grands-parents**, **mes belles-sœurs** et **mes beaux-parents**, sur qui je peux compter.

***

A **mes copains de fac**, pour toutes ces heures en amphi et en TP. Merci d'avoir rendu ces longues années d'études plus belles.

***

Aux **Pharmacie de l'Arbrisseau** et **Jaspar-Busson**, pour l'apprentissage qu'ils m'ont donné, leur confiance et leur bonne humeur. Vous êtes bien plus que des collègues.

Table des matières

I. Avant-propos **23**

II. Risques médicamenteux pendant la grossesse et conséquences thérapeutiques **25**

A. Spécificités de la grossesse et évaluation du risque médicamenteux chez la femme enceinte ***25***

1. Modifications physiologiques pendant la grossesse **25**
2. Le passage transplacentaire des médicaments **27**
3. Effets des médicaments sur le développement embryo-fœtal en fonction de la période de la grossesse **28**
4. Évaluation de la toxicité des médicaments chez la femme enceinte **33**
5. La balance bénéfice/risque **34**
6. Situations en pratique **34**
7. Trouver des renseignements adaptés à la grossesse **36**
8. Les pictogrammes « grossesse » **38**

B. Prise en charge officinale des petits maux de la grossesse ***40***

1. Les nausées et les vomissements **40**
2. Le reflux gastro-oesophagien **43**
3. La constipation **44**
4. Les troubles veineux **45**
5. La lombalgie **46**
6. Les troubles du sommeil **48**
7. Les troubles ORL **49**

III. Les principales infections chez la femme enceinte **51**

A. Infections virales materno-fœtales ***51***

1. Rubéole **51**
2. Varicelle **53**
3. Cytomégalovirus **56**
4. Parvovirus B19 ..... **59**
5. Zika **60**

B. Risques infectieux alimentaires ***64***

1. Toxoplasmose **64**
2. Listériose **70**

C. Infections sexuellement transmissibles ***72***

1. Syphilis **72**
2. *Herpes simplex* virus **74**
3. Hépatite B **76**

D. Infections urinaires au cours de la grossesse ***77***

1. Introduction **77**
2. Tableaux cliniques **77**
3. Prévention **79**

E. Streptocoque du groupe B ***79***

F. Paludisme ***81***

G. La femme enceinte voyageuse ***87***

1. Vaccination **87**
2. Recommandations pratiques **88**

H. Covid-19 et grossesse 89

IV. Conclusion.....93

V. Bibliographie.....95

Liste des abréviations

AINS = anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM = autorisation de mise sur le marché

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APA = activité physique adaptée

ARN = acide ribonucléique

BEH = bulletin épidémiologique hebdomadaire

CDC = Centers for Disease Control and prevention

CRAT = Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CRPV = Centres Régionaux de Pharmacovigilance

CMV = cytomégalovirus

DPN = diagnostic prénatal

ECBU = examen cytobactériologique des urines

GPR = Guide de Prescription et Rein

HAS = Haute Autorité de Santé

HCSP = Haut Conseil de la Santé Publique

HE = huile essentielle

HSV = *herpes simplex* virus

Ig = immunoglobulines

IMF = infection materno-foetale

IU = infection urinaire

MFIU = mort fœtale *in utero*

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

PNA = pyélonéphrite aigue

RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit

RGO = reflux gastro-oesophagien

ROR = rougeole oreillons rubéole

RT-PCR = reverse transcriptase-polymerase chain reaction

SA = semaine d'aménorrhée

SGB = *streptococcus agalactiae*

SPILF = Société de pathologie infectieuse de langue française

TPI = traitement préventif intermittent

TMF = transmission materno-fœtale

VZV = virus de la varicelle et du zona

ZIKV = virus zika

Liste des figures

Figure 1 Risques médicamenteux sur le développement embryo-fœtal selon la période de la grossesse (ANSM) 29
Figure 2 Sensibilité fœtale en fonction du terme (Les référentiels des collèges. Gynécologie Obstétrique.) 31
Figure 3 Imprégnation et sevrage néonatal (d'après Coulm) 33
Figure 4 Pictogramme "médicament + grossesse = danger" 39
Figure 5 Pictogramme "médicament + grossesse = interdit" 39
Figure 6 Risque de séquelles fœtales en cas d'infection par le CMV (Les référentiels des collèges. Gynécologie Obstétrique.) 56
Figure 7 Carte des zones à risque d'infection par le ZIKV (CDC) 61
Figure 8 Cycle de Toxoplasma gondii (CDC) 65
Figure 9 Risque de transmission mère-enfant de Toxoplasma gondii selon l'âge gestationnel lors de la séroconversion maternelle (étude SYROCOT) 66
Figure 10 Diagnostic de la toxoplasmose maternelle en début de grossesse (Les référentiels des collèges. Gynécologie Obstétrique.) 67
Figure 11 Logigramme concernant le diagnostic prénatal de la toxoplasmose congénitale (CNR) 68
Figure 12 Carte des zones atteintes par le paludisme (application métis) 82
Figure 13 Logigramme du diagnostic parasitologique du paludisme (SPILF) 84

Liste des tableaux

Tableau 1 Modifications pharmacocinétiques en lien avec la grossesse (d'après Panchaud et al.) 27
Tableau 2 Impact des caractéristiques physico-chimiques sur le passage transplacentaire par diffusion passive (d'après Evain-Brion et al.) 28
Tableau 3 Médicaments dangereux pendant la grossesse (CRAT) 30
Tableau 4 Les 6 niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse (ANSM) 37
Tableau 5 Homéopathie contre les nausées et vomissements chez la femme enceinte (24) 41
Tableau 6 Homéopathie contre le pyrosis chez la femme enceinte (24) 43
Tableau 7 Homéopathie contre la constipation chez la femme enceinte (24) 44
Tableau 8 Homéopathie contre l'insuffisance veineuse chez la femme enceinte (24) 46
Tableau 9 Homéopathie contre la lombalgie chez la femme enceinte (24) 47
Tableau 10 Taux d'infection congénitale après rubéole maternelle à différents stades de la grossesse (d'après Miller et al.) 52
Tableau 11 Retentissement embryo-foetal du VZV (d'après Charlier et al.) 54
Tableau 12 Mesures d'hygiène pour se protéger du CMV (HCSP) 58
Tableau 13 Liste des répulsifs cutanés autorisés pendant la grossesse (BEH 2020) 64
Tableau 14 Mesures hygiéno-diététiques chez la femme enceinte séronégative pour la toxoplasmose (d'après Villena et Lachaud) 69
Tableau 15 Traitement de la listériose à l'hôpital Necker-Enfants-Malades (d'après Charlier et al.) 71
Tableau 16 Présentation clinique de la syphilis congénitale (d'après Benhaddou-Mihoubi et al.) 73
Tableau 17 Comparaison bébés positifs SGB et dépistages troisième trimestre positifs (d'après Honderlick et al.) 80
Tableau 18 Critères morphologiques microscopiques pour l'identification d'espèce plasmodiale (d'après Desoubeaux et Chandenier) 83

I. Avant-propos

Les scandales de la thalidomide et, plus récemment, du valproate de sodium qui ont causé de graves malformations congénitales ont généré une inquiétude, voire, une certaine méfiance des femmes enceintes au regard des médicaments. Depuis 2017, un décret oblige les laboratoires pharmaceutiques à apposer un message de mise en garde, sous forme de pictogramme, sur les boîtes de médicaments. Le but étant d'avertir les patientes sur les médicaments dangereux chez la femme enceinte susceptibles d'altérer le déroulement de la grossesse, et, d'entraîner des conséquences néfastes pour l'enfant à naître. Le pharmacien joue un rôle majeur dans l'explication de ces pictogrammes, d'autant plus que, l'utilisation de médicaments au cours de la grossesse est une situation très fréquente.

D'ailleurs, les femmes enceintes sont souvent en demande d'information, en particulier pour traiter les maux bénins, et le pharmacien doit pouvoir évaluer la balance bénéfice/risque au cas par cas. Cela suppose de connaître les différentes étapes de la grossesse et les propriétés du médicament car le retentissement chez le fœtus ne sera pas le même. La plupart des médicaments sont capables de traverser le placenta et le pharmacien doit, par conséquent, savoir où trouver des renseignements fiables concernant la grossesse pour garantir la sécurité des prises médicamenteuses.

Enfin, la grossesse est un état physiologique pour lequel la femme devient plus vulnérable aux infections pouvant entraîner des conséquences graves. Le pharmacien doit donc être en mesure de répondre aux interrogations de la future mère, et, lui expliquer les mesures préventives afin d'éviter une contamination et la transmission au fœtus.

II. Risques médicamenteux pendant la grossesse et conséquences thérapeutiques

A. Spécificités de la grossesse et évaluation du risque médicamenteux chez la femme enceinte

1. Modifications physiologiques pendant la grossesse

a. Modifications pharmacocinétiques chez la femme enceinte

Les taux d'hormones, le volume de liquide et de graisse, le débit cardiaque, le taux de filtration glomérulaire, la concentration de protéines et les enzymes métabolisant les médicaments sont différents pendant la grossesse. Chacun de ces changements physiologiques a le potentiel d'influer sur le devenir d'un médicament dans l'organisme au niveau de leur absorption, distribution, métabolisme et élimination (tableau 1). Ces modifications pharmacocinétiques peuvent, à leur tour, avoir un impact sur l'efficacité et la sécurité des médicaments. (1)

- **Absorption** (2)

L'élévation du pH gastrique pourrait diminuer la biodisponibilité totale des acides faibles. L'élévation du débit cardiaque, observée dès le début de la grossesse, majore la perfusion cutanée et tissulaire, ce qui facilite l'absorption des médicaments lipophiles administrés par voie transcutanée ou intramusculaire. De même, l'élévation du débit sanguin pulmonaire et l'hyperventilation pourraient favoriser l'absorption des médicaments administrés par inhalation chez la femme enceinte.

- **Distribution** (2) (3)

La grossesse entraîne une élévation du volume plasmatique, dans lequel les médicaments peuvent se distribuer, susceptible d'impacter avant tout les médicaments hydrosolubles qui ont un petit volume de distribution et dont l'affinité pour les tissus est faible. Avec l'élévation du volume plasmatique, il y a une diminution associée des concentrations de certaines protéines plasmatiques maternelles,

principalement l'albumine. A cela s'ajoute une compétition, pour les sites de liaison protéiques, entre les médicaments et différents composés endogènes. En effet, les hormones stéroïdiennes et placentaires ainsi que les acides gras se lient aux protéines plasmatiques et déplacent les médicaments de leur site de liaison. Par conséquent, la fraction libre des médicaments, qui constitue la fraction pharmacologiquement active et disponible pour la métabolisation hépatique et l'élimination rénale, est modifiée.

- **Métabolisme** (2)

L'élévation d'œstrogène et de progestérone induite par la grossesse semble être une des causes principales de la modification de l'activité enzymatique hépatique observée chez la femme enceinte. Alors que, l'activité des cytochromes CYP1A2 et CYP2C19 est diminuée durant la grossesse, l'activité des CYP3A4 (famille des isoenzymes la plus représentée dans le foie), des CYP2A6, des CYP2C9 et des UGT est majorée.

- **Élimination** (2)

Pendant la grossesse, le débit sanguin rénal s'intensifie et le débit de filtration glomérulaire est accru. Les médicaments majoritairement éliminés par le rein verront ainsi leur demi-vie raccourcie.

Changements physiologiques en lien avec la grossesse		Paramètres pharmacocinétiques affectés		Médicaments potentiellement affectés
Système digestif[10-14]	pH gastrique ↑	Biodisponibilité	↓ acides faibles ↑ bases faibles	Ibuprofène(?), aspirine (?)
	Motilité gastro-intestinale↓	Vitesse d'absorption	↓ C_{max} ↑ T_{max}	Tous les médicaments pris *per os* avec une résorption systémique souhaitée
	Vomissements	Absorption	↓ AUC ↓ C_{max}	
		Clairance (déshydratation)	↑ AUC	Lithium
Système respiratoire[14]	Débit sanguin pulmonaire ↑	Absorption	↓ dose d'induction	Gaz anesthésiants
	Hyperventilation			
Système rénal[16,32,33]	Débit sanguin rénal↑	Filtration glomérulaire↑	↑ CL	Aminosides, béta-lactamines, lithium, sotalol, daltéparine, enoxaparine
Système sanguin[8,14,16-22,47]	Volume plasmatique↑	Distribution	↑ Vd ↓ C_{max}	Médicaments hydrosolubles tels que aminosides, vancomycine, céphalosporines
	Albumine↓	Distribution	↓ C_{tot} mais ↑C_{lib}	Valproate
	Thyroglobuline↑	Distribution	↓C_{lib}	Lévothyroxine
	Placenta, sang fœtal et liquide amniotique	Distribution	↑ Vd ↓ C_{max} ↓ AUC	Médicaments hydrosolubles tels que aminosides, vancomycine, céphalosporines
Système hépato-biliaire[8,14,16,24-29]	Débit sanguin hépatique↑	Métabolisation	↑ CL	Médicaments à coefficient d'extraction hépatique élevé, tel que métoprolol et morphines
	Cholestase gravidique	Élimination	↓ CL biliaire	Rifampicine
	Concentrations d'œstrogène et progestérone ↑ (effet inducteur et inhibiteur)	Métabolisation • ↓activité CYP2C19, 1A2	↓ CL ↑ $t_{1/2}$	Caféine, théophylline, esoméprazole (?)
		• ↑activité CYP2A6, 2C9, 3A4	↑ CL ↓ $t_{1/2}$	Nifédipine, saquinavir, lopinavir, ritonavir, indinavir,
		• ↑activité UGT	↑ CL	lamotrigine

(?) : jugement reposant sur une base théorique uniquement en l'absence d'étude disponible pour confirmer ; **AUC** : aire sous la courbe (représente le niveau d'exposition) ; **CL** : clairance ; C_{max} : concentration plasmatique maximale ; C_{lib} : concentration libre ; C_{tot} : concentration totale ; **CYP** : cytochrome P450 ; $t_{1/2}$: demi-vie d'élimination ; T_{max} : temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale ; **UGT** : uridines diphosphates glucuronosyltransférases ; **Vd** : volume de distribution.

Tableau 1 Modifications pharmacocinétiques en lien avec la grossesse (d'après Panchaud et al.)

b. Le placenta

Le placenta est l'organe à l'interface entre la mère et le fœtus. Il est formé par l'accolement de membranes d'origine maternelle et fœtale. Il sécrète des hormones et permet les échanges fœto-maternels. On parle souvent, à tort, de « barrière placentaire ».

2. Le passage transplacentaire des médicaments

Le premier élément à prendre en compte est la capacité des médicaments à franchir le placenta, zone d'échange, entre l'organisme maternel et fœtal. Au fur et à mesure de la grossesse, sa surface d'échange s'accroît (de 3 à 13 m^2) tandis que son épaisseur diminue (de 25 à 2 µm) et le débit sanguin utérin s'intensifie de 85 à 500 mL/minute à terme, en faveur, d'une meilleure perméabilité placentaire. (4). Au début de la grossesse, les mécanismes des échanges entre la mère et le fœtus sont donc

différents de ceux effectués par le placenta à terme. Le passage des médicaments à travers le placenta emprunte les mécanismes classiques des échanges à travers les membranes (diffusion passive forme prédominante, diffusion facilitée, transport actif, endocytose). (5)

Les caractéristiques physicochimiques des médicaments (poids moléculaire, liposolubilité, degré d'ionisation ou encore liaison aux protéines plasmatiques) jouent un rôle majeur dans le passage transplacentaire. (6) Ainsi, une molécule de masse moléculaire inférieure à 500 Daltons, très liposoluble, non ionisée et peu liée aux protéines plasmatiques est capable de traverser le placenta par diffusion passive (tableau 2). (5) En réalité, le placenta laisse passer la majorité des médicaments sauf ceux de poids moléculaires élevés comme l'insuline ou l'héparine.

Caractéristiques physico-chimiques	Impact du critère sur le passage			
	Très favorable	Favorable	Défavorable	Très défavorable
MM (Da)	< 350	350-500	500-1 000	> 1 000
log P	> 2	1-2	0,1-1	< 0,1
Liaison protéique (%)	< 50	50-90	90-98	> 98
Ionisation (%)	< 1	1-10	10-90	> 90

Da : dalton ; **MM** : masse moléculaire

Tableau 2 Impact des caractéristiques physico-chimiques sur le passage transplacentaire par diffusion passive (d'après Evain-Brion et al.)

3. Effets des médicaments sur le développement embryo-fœtal en fonction de la période de la grossesse

La nature des effets éventuels d'un médicament pris chez la femme enceinte varie selon le stade de la grossesse (figure 1). Il est important de savoir que la prise d'un médicament peut avoir un impact sur le développement embryo-fœtal, même si, l'administration a eu lieu avant la conception. En effet, la durée de l'exposition doit tenir compte de la demi-vie d'élimination de la molécule (= temps nécessaire pour que la concentration plasmatique soit réduite de moitié). On peut considérer qu'au bout de cinq demi-vies, 97 % du médicament est éliminé de l'organisme. (7) En règle générale, la prise de médicaments à demi-vie longue doit être évitée chez la femme enceinte.

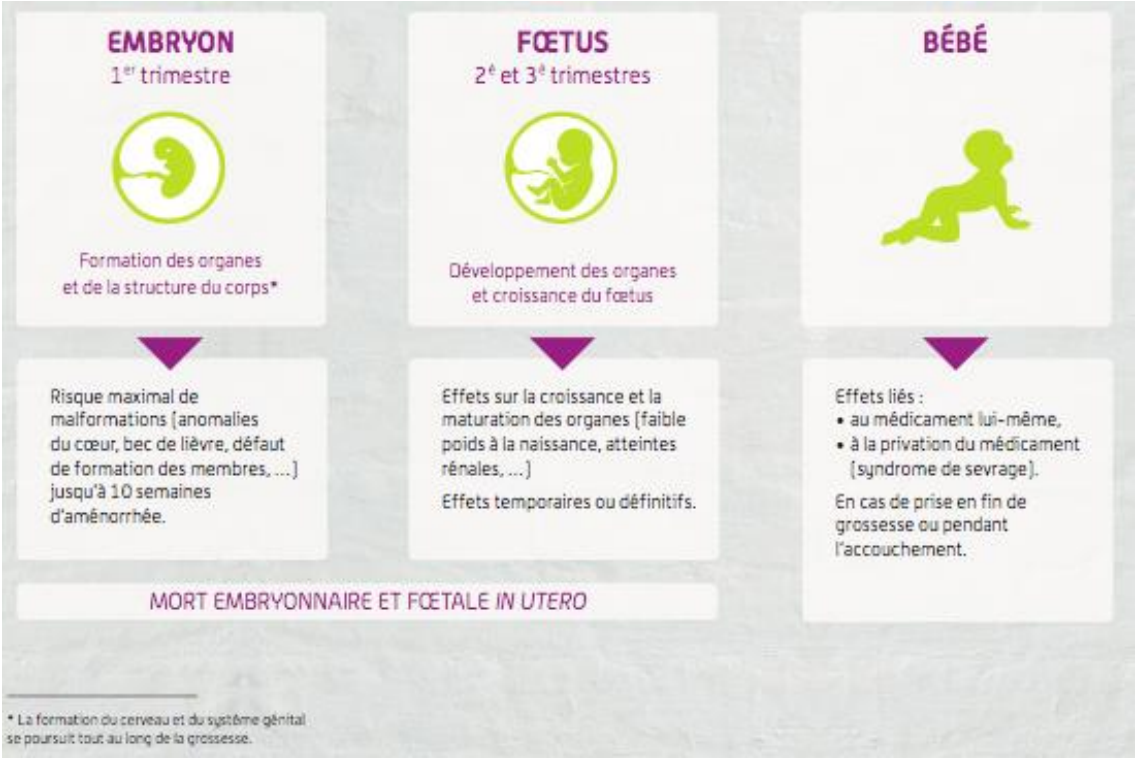


Figure 1 Risques médicamenteux sur le développement embryo-fœtal selon la période de la grossesse (ANSM)

a. Période péri-implantatoire

La période péri-implantatoire s'étend de la fécondation jusqu'au 12e jour de grossesse. Elle correspond à la migration du zygote vers l'utérus, à sa segmentation et à l'implantation du blastocyste dans l'endomètre. (6) Les échanges entre l'embryon et la mère sont réduits au cours des divisions cellulaires. De ce fait, les conséquences de l'exposition à un médicament sont considérées comme faibles et principalement caractérisées par un risque d'avortement spontané. C'est la loi du « tout ou rien ». (7)

- Soit l'administration entraîne la perte de l'embryon ;
- Soit des processus de réparation d'éléments atteints lui permettent de continuer à se développer normalement et la grossesse se poursuit sans séquelle.

b. Période embryonnaire

La période embryonnaire s'étend, quant à elle, du 13e au 56e jour post-conceptionnel. Elle correspond à l'organogenèse, au cours de laquelle, les organes se mettent progressivement en place chez l'embryon. L'exposition à des agents tératogènes, parmi lesquels médicaments (tableau 3) et agents infectieux (virus de la rubéole, de la varicelle, cytomégalovirus, toxoplasmose, etc.), peut alors induire une

malformation. (6) Dans la population générale, environ 2 % des enfants présentent une malformation congénitale majeure dont moins de 5 % sont liées à une cause médicamenteuse. Même en dehors de toute prise médicamenteuse le « risque zéro » n'existe pas. (7)

Médicaments tératogènes avérés à proscrire pendant au moins les 2 premiers mois de grossesse, et si possible au-delà, sauf indication exceptionnelle	• acide valproique • acitrétine isotrétinoine et alitrétinoine • diéthystilbestrol • misoprostol • mycophénolate • thalidomide • testotérone et danazol • antimitotiques (méthotrexate, cyclophosphamide, etc.)
Médicaments tératogènes avérés utilisables en cours de grossesse en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre	• lithium • carbimazole • anticoagulants oraux • certains antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, topiramate)
Médicaments pour lesquels un effet tératogène est fortement suspecté mais n'est pas confirmé à ce jour	• cotrimoxazole • fluconazole à fortes doses • triméthoprime

Tableau 3 Médicaments dangereux pendant la grossesse (CRAT)

La formation des organes suit une chronologie bien précise, et, une anomalie congénitale ne peut survenir que lorsque l'exposition a lieu durant la période de formation de l'organe cible (figure 2). Le cœur traverse ainsi une période de sensibilité tératogène maximale entre le 20e et le 40e jour de grossesse et les membres entre le 24e et le 36e jour. (4) Un médicament ne pourra, par exemple, entraîner une anomalie de fermeture du tube neural que si la patiente a été exposée entre deux et quatre semaines de grossesse (période de fermeture du tube neural).

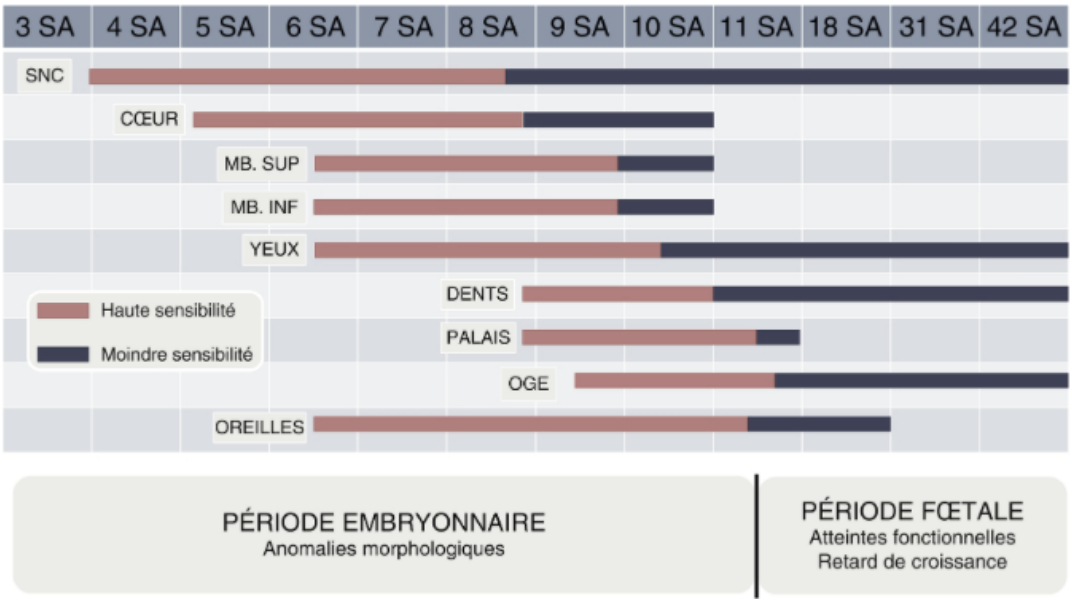


Figure 2 Sensibilité fœtale en fonction du terme (Les référentiels des collèges. Gynécologie Obstétrique.)

Il est important de garder à l'esprit qu'au début de cette période, il n'est pas rare que la femme ignore être enceinte ce qui explique, en partie, certaines prises médicamenteuses inappropriées et potentiellement délétères.

c. Période fœtale

A l'issue de l'organogenèse, à partir du 56e jour de grossesse, débute la vie fœtale qui se poursuit jusqu'à l'accouchement. La période fœtale permet la croissance du fœtus et la maturation histologique et fonctionnelle des différents organes. A ce stade, la prise de médicaments ne fait pas craindre d'atteintes morphologiques, la formation des organes étant terminée, mais expose le fœtus à un risque foetotoxique selon le profil de toxicité du médicament. Une atteinte globale avec retard de croissance (poids, taille et périmètre crânien) et une atteinte ciblée, par exemple, sur le système nerveux central peuvent survenir.

Deux classes d'antihypertenseurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine II (sartans), lorsqu'ils sont administrés après le premier trimestre, peuvent être responsables d'une atteinte rénale fœtale, allant de l'oligoamnios à une insuffisance rénale. La prise, même unique, d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) après 24 semaines d'aménorrhée (SA) peut, quant à elle, être à l'origine d'une toxicité fœtale cardiaque (constriction du canal artériel pouvant entraîner une mort fœtale *in utero* (MFIU)) et/ou rénale. (8) Selon le

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), les antibiotiques de la classe des cyclines sont des « médicaments foetotoxiques utilisables pendant la vie fœtale en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre ».

d. Période prénatale

Alors que, pendant la grossesse l'organisme maternel assurait l'élimination des médicaments pour le fœtus, le nouveau-né doit les éliminer seul. Cependant, ses capacités métaboliques et excrétrices sont encore faibles, et, la demi-vie de la plupart des molécules est plus longue chez lui que chez l'adulte d'autant plus que l'enfant est prématuré. (7) La prise d'un médicament à l'approche de l'accouchement peut ainsi entraîner deux types d'effets chez le nouveau-né (figure 3).

- **L'imprégnation médicamenteuse** (8)

Les signes peuvent apparaître dès la naissance et sont généralement transitoires. Un dosage sanguin réalisé chez l'enfant peut alors retrouver des concentrations plasmatiques élevées du médicament. Ils durent plus ou moins longtemps en fonction de la demi-vie d'élimination de la molécule et disparaissent une fois qu'elle n'est plus présente dans l'organisme. Les symptômes correspondent aux effets pharmacologiques du médicament concerné et/ou à ses effets indésirables. Par exemple, un effet sédatif peut être observé chez le nouveau-né d'une femme ayant pris une benzodiazépine avant l'accouchement. Chez le nouveau-né dont la mère a été traitée par un bêtabloquant, c'est un blocage des récepteurs bêta qui peut survenir, pouvant être à l'origine d'une hypoglycémie ou d'une bradycardie néonatale.

- **Le syndrome de sevrage** (8)

Des signes de sevrage peuvent, plus rarement, être retrouvés chez l'enfant. Ils surviennent habituellement quand la mère a pris un médicament entraînant classiquement un syndrome de sevrage chez l'adulte (morphine, tramadol, antidépresseur, etc.) en traitement prolongé jusqu'à l'accouchement, ou, quand elle a arrêté son administration quelques jours avant. L'accouchement prive alors, brutalement, le nouveau-né de cette molécule et les signes cliniques apparaissent dans les jours qui suivent la naissance. Plus la demi-vie d'élimination plasmatique du médicament est longue, plus le délai est important. Un dosage sanguin réalisé chez le

nouveau-né retrouve, dans ce cas, des concentrations plasmatiques faibles du médicament concerné. L'apparition d'un syndrome de sevrage ne dépend pas de la posologie du traitement maternel, mais, de la durée de la prise. Il est donc inutile de diminuer les doses et d'arrêter le traitement juste avant l'accouchement, de façon à atténuer l'effet, au risque de fragiliser l'équilibre de la pathologie maternelle.

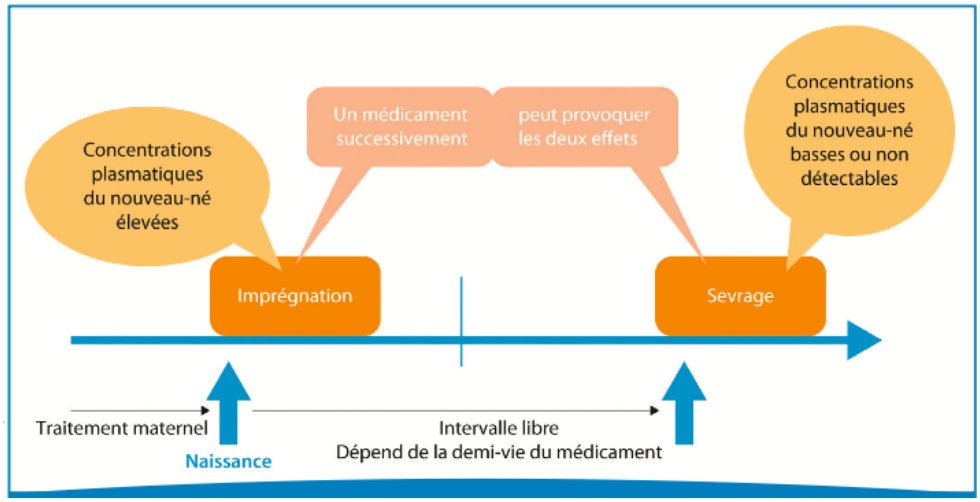


Figure 3 Imprégnation et sevrage néonatal (d'après Coulm)

Le profil pharmacologique de la molécule permet, dans certains cas, d'anticiper les effets néonatals potentiels et donc de prévoir une surveillance adaptée du nouveau-né.

4. Évaluation de la toxicité des médicaments chez la femme enceinte

Pour des raisons éthiques, les essais qui précèdent la commercialisation d'un médicament ne peuvent pas être menées sur des femmes enceintes. Pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM), les laboratoires pharmaceutiques doivent réaliser des tests précliniques incluant des expériences de toxicité de la reproduction chez l'animal. (4) Les essais de tératogénicité sont conduits chez deux espèces, un rongeur (le rat le plus souvent) et un non rongeur (le lapin le plus souvent). Cependant, les études chez l'animal ne prédisent pas toujours les effets chez l'Homme. L'observation de malformations ou de toxicité chez l'animal ne prouve pas un risque d'effet identique chez l'espèce humaine. Elle entraîne, néanmoins, une contre-indication en cas de grossesse. De même, l'absence de malformations ou d'effets toxiques chez l'animal suggère un risque peu probable pour le fœtus mais ne l'écarte

pas. Pour autant, cela n'autorise pas le médicament à être utilisé chez la femme enceinte au début de sa commercialisation. (9)

Par conséquent, les données humaines s'enrichissent progressivement dans les années suivant la commercialisation du médicament avec l'exposition, volontaire ou non, de femmes enceintes au nouveau médicament. (6)

5. La balance bénéfice/risque

La chronologie constitue une notion primordiale dans l'évaluation de la balance bénéfice/risque des médicaments. Par exemple, une patiente qui a arrêté le jour de la conception un médicament dont la demi-vie est d'une semaine, sera en réalité exposée au moins pendant le premier mois de sa grossesse. Néanmoins, une malformation ne peut survenir que lorsque l'exposition a lieu durant la période de formation de l'organe cible. Il faut également prendre en compte la pathologie maternelle, car, les femmes enceintes sont parfois tentées d'arrêter un traitement chronique par peur des effets nocifs. Pourtant, cet arrêt peut entraîner une décompensation de pathologies graves telles que l'asthme, le diabète, l'épilepsie, une maladie psychiatrique, etc. chez la mère, et, avoir des conséquences majeures chez l'enfant. Enfin, l'efficacité du médicament et ses effets indésirables potentiels représentent un élément important pour l'évaluation. (4)

6. Situations en pratique

L'exposition aux médicaments pendant la grossesse est une situation fréquente. En France, plus de 90 % des femmes prennent au moins un médicament pendant la grossesse, à l'exclusion des vitamines et des minéraux. (10) L'automédication est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme étant « un comportement qui consiste, pour les individus, à soigner leur maladie grâce à des médicaments autorisés accessibles sans ordonnance ». Les résultats de l'enquête, auprès de 740 femmes enceintes dans le réseau périnatal Alpes-Isère, révèlent la prévalence globale de l'automédication de 41,5 % au cours de la grossesse. (11) La période à ne pas négliger est celle où la femme peut encore ignorer sa grossesse. De façon générale, une attention particulière doit être portée à toute femme en âge de procréer lors de la dispensation de médicaments à risque. Une patiente avec une

ordonnance d'acide folique, dans le contexte d'une future grossesse, doit pouvoir bénéficier d'un message préventif sur l'automédication.

a. Pathologie chez une femme enceinte à traiter

Pathologie chronique ou pathologie aigue intercurrente, constitue la situation la plus confortable, la démarche étant préventive. La règle consiste alors à choisir le médicament ayant fait la preuve de son efficacité dans la pathologie à traiter, le mieux évalué pendant la grossesse et présentant le meilleur rapport bénéfice/risque pour le couple mère-enfant. A défaut, il faudra préférer un médicament présentant un important recul d'utilisation, largement prescrit et sans signal identifié chez la femme enceinte. Les molécules récentes, sauf en l'absence d'alternative, devant être évitées. Dans tous les cas, il faut privilégier des spécialités contenant un seul principe actif. Le traitement est à débuter avec une posologie efficace la plus faible et une durée la plus courte. (6)

b. Femme enceinte signalant une exposition à un traitement

La femme enceinte qui signale une exposition à un traitement représente la situation la plus délicate. Il s'agit à nouveau d'évaluer le rapport bénéfice/risque, pour le couple mère-enfant, afin de conclure à la poursuite ou à l'arrêt du médicament et de déterminer la meilleure prise en charge. Le but étant d'éviter toute interruption de grossesse injustifiée, ou, tout arrêt brutal du traitement pouvant faire courir le risque d'un déséquilibre de la pathologie maternelle. En cas de risque tératogène, une surveillance des organes cibles du fœtus pourra être envisagée. (6)

c. Identification d'une anomalie chez le fœtus

Il s'agit, dans ce cas, d'évaluer le lien entre l'exposition médicamenteuse et l'anomalie constatée chez le fœtus. L'imputabilité d'un traitement suppose de reprendre de façon rétrospective sa chronologie d'administration, avec, si possible la posologie et de déclarer dans un centre de pharmacovigilance. (6)

7. Trouver des renseignements adaptés à la grossesse

Les résultats de l'enquête Csajka et al., révèlent une « surévaluation du risque associé à la consommation de médicament pendant la grossesse et une méconnaissance des sources d'information disponibles pour une évaluation réaliste du risque ». (12)

a. Le résumé des caractéristiques du produit

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) constitue le document de référence dans le cadre de l'utilisation des médicaments. Deux rubriques sont particulièrement utiles pour trouver des renseignements adaptés à la grossesse.

- **Données de sécurité précliniques**

La rubrique « données de sécurité précliniques » regroupe les informations concernant les organes cibles, recueillies lors des tests de toxicité sur la reproduction chez l'animal.

- **Fertilité, grossesse et allaitement**

Dans la rubrique « fertilité, grossesse et allaitement », six mentions concernant la prescription ou la délivrance à une femme enceinte peuvent être utilisées (tableau 4) (13). Du plus restrictif au plus ouvert « contre-indiqué » ; « ne doit pas être utilisé, sauf si » ; « déconseillé » ; « à éviter par prudence » ; « utilisation envisageable » ; « utilisation possible pendant la grossesse ». Elles résultent de l'évaluation des effets observés chez l'animal et du nombre de grossesses exposées au cours du premier trimestre sans élévation du risque de malformation par rapport à celui observé dans la population générale. La mention « contre-indiqué » interdit, de façon réglementaire, l'utilisation du médicament pendant la grossesse. Les autres mentions laissent la possibilité d'utiliser le médicament, en fonction de la balance bénéfice/risque pour le couple mère-enfant. (4)

NIVEAUX DE CONDUITE À TENIR	SIGNIFICATION EN TERMES DE RISQUE
Ne doit jamais être utilisé au cours de la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.	Effet tératogène et foetotoxique démontré dans les données cliniques, quelles que soient les données obtenues chez l'animal.
Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.	Effet tératogène ou foetotoxique supposé ou suspecté selon les données cliniques, quelles que soient les données obtenues chez l'animal.
Déconseillé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.	Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au 1er trimestre sans augmentation du risque de malformation selon les données cliniques + effet malformatif ou données insuffisantes dans les études réalisées chez l'animal.
À éviter au cours de la grossesse par mesure de précaution.	• Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation selon les données cliniques + absence d'effet malformatif dans les études réalisées chez l'animal. • Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation selon les données cliniques + effet malformatif ou données insuffisantes dans les études réalisées chez l'animal.
Utilisation envisageable au cours de la grossesse, si nécessaire.	Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation selon les données cliniques + absence d'effet malformatif dans les études réalisées chez l'animal.
Utilisation possible au cours de la grossesse, si nécessaire.	Plus de 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation, quelles que soient les données chez l'animal.

Tableau 4 Les 6 niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse (ANSM)

b. Centres régionaux de pharmacovigilance

Les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) recueillent et enregistrent les déclarations d'effets indésirables, graves ou non, listées ou non dans le RCP, survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme. Une des missions du réseau des 31 CRPV est de répondre à toute question, provenant des professionnels de santé, concernant la prise de médicaments pendant la grossesse. Les coordonnées des CRPV sont accessibles sur le site internet de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

c. Centre de référence sur les agents tératogènes

Le CRAT, anciennement centre de renseignements sur les agents tératogènes, est implantée à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) et son financement est

public et indépendant de l'industrie pharmaceutique. On peut y trouver des renseignements sur les risques tératogènes, foetotoxiques ou néonatals de divers agents en cours de grossesse (médicaments, vaccins, etc.), les répercussions des expositions paternelles sur une future grossesse et les impacts sur la fertilité féminine ou masculine. Le CRAT peut également proposer une aide à la gestion des risques lors de la grossesse et des stratégies thérapeutiques ce qui permet de sécuriser les traitements. Enfin, il participe à l'avancement des connaissances sur les anomalies du développement (14) et offre deux moyens d'information.

- Un site internet, accessible à tout public, avec différents onglets (médicaments, vaccins, dépendances, pathologies, imagerie, expositions paternelles) ;
- Et un service hospitalier réservé aux médecins, aux pharmaciens et aux sages-femmes, dont les demandes sont traitées par courriel ou par fax en fonction du degré d'urgence clinique.

d. Guide de prescription et rein

Le site Guide de prescription et rein (GPR), réservé aux professionnels de santé, propose différents outils permettant d'adapter la prise en charge médicamenteuse en fonction de chaque patient. On peut y trouver des renseignements sur la grossesse, et la possibilité ou non d'utiliser les médicaments en fonction du trimestre de la grossesse, fondée sur des documents réglementaires (RCP), des référentiels validés et des données de la littérature. Les données sont présentées sous la forme « oui le médicament peut être administré » ou « non le médicament ne peut être administré » avec indication, posologie usuelle, référence et date de mise à jour. (15)

8. Les pictogrammes « grossesse »

Les laboratoires pharmaceutiques ont l'obligation, depuis le décret du 14 avril 2017, d'apposer un pictogramme spécifique (figures 4 et 5) sur le conditionnement extérieur des médicaments tératogènes ou foetotoxiques (16) afin d'avertir les patientes sur la prise de ces médicaments, notamment pendant une grossesse.

Figure 4 Pictogramme "médicament + grossesse = danger"

Figure 5 Pictogramme "médicament + grossesse = interdit"

L'attribution d'un de ces pictogrammes est réalisée en fonction des informations mentionnées dans le RCP du médicament. Il est de la responsabilité du titulaire de l'AMM d'identifier les produits concernés et de mettre en œuvre ces dispositions. Il peut choisir d'apposer un pictogramme, si dans le RCP la tératogénicité n'est mentionnée que chez l'animal, même s'il n'y a pas de risque démontré en clinique. Par conséquent, les laboratoires pharmaceutiques ont « ouvert le parapluie », apposant le pictogramme sur près de deux tiers des médicaments, ce qui peut générer une inquiétude chez les femmes enceintes. (4) Or, selon le CRAT, seule une quinzaine de molécules considérées comme tératogènes chez l'humain (hors antimitotiques) (tableau 3), et, une quarantaine de molécules foetotoxiques devraient être concernées. (17)

Dans l'enquête menée par Bertrand et al., le pictogramme grossesse est une initiative bien accueillie par les femmes interrogées qui considèrent à plus de 70 % qu'il sécurise la prise médicamenteuse. Cependant, cette enquête témoigne d'une faible compréhension du message véhiculé par ces pictogrammes (plus de 50 % pensent qu'ils concernent l'allaitement et plus de 10 % la fertilité) et des comportements inappropriés face à ceux-ci (plus de 80 % des femmes enceintes ont arrêté ou diminué leurs médicaments d'emblée, sans avis médical). (18)

La prise en charge de certaines pathologies pendant la grossesse se complique également, si le médicament proposé en 1er intention porte le pictogramme, alors même qu'il représente la meilleure alternative pour une femme enceinte dans cette indication. C'est le cas par exemple de l'épilepsie, un pictogramme étant apposé sur certaines spécialités de lamotrigine alors qu'elle est considérée, à ce jour, comme l'antiépileptique de choix pendant la grossesse. (19)

Selon l'académie nationale de médecine « seules les substances ayant fait la preuve de leur effet délétère pour la grossesse humaine devraient être visées avec apposition d'un pictogramme « interdit ». Pour les autres substances, aucun pictogramme ne devrait être apposé. Des échanges entre pharmaciens et patientes sur la base des informations médicales disponibles et de la notice des conditionnements devraient suffire ». (20)

L'équipe officinale joue donc un rôle important lors de la délivrance d'une spécialité, dont le conditionnement présente un pictogramme « grossesse », évitant une perte de chances pour la femme enceinte qui pourrait préférer s'abstenir de tout traitement même indispensable. (21)

B. Prise en charge officinale des petits maux de la grossesse

La femme enceinte se trouve souvent confrontée à des maux bénins plus ou moins désagréables. Une étude française récente a souligné le fait que 89,9 % des femmes ont pris un médicament pendant leur grossesse, les analgésiques, l'acide folique, les antibiotiques et les vitamines étant les plus fréquemment utilisés. (22) D'une façon générale, des mesures hygiéno-diététiques doivent être recommandées en première intention. L'homéopathie peut représenter une alternative, à l'exclusion des teintures mères qui contiennent de l'alcool, car Il n'y aurait pas de risque majeur en cours de grossesse, sauf, celui d'une perte de chance en cas de prise en charge retardée. Pour autant, l'efficacité de l'homéopathie n'est pas mesurable par des essais cliniques. Quant à la phytothérapie et l'aromathérapie, celles-ci sont peu évaluées chez la femme enceinte et ne doivent donc pas être conseillées.

1. Les nausées et les vomissements

Les nausées au cours de la grossesse sont fréquentes (plus de 80 % des femmes enceintes), généralement bénignes et favorisées par les changements physiologiques inhérents à la grossesse. L'origine des nausées, et des vomissements parfois associés, seraient principalement liées aux modifications hormonales. Le jeûne prolongé semble constituer une étiologie possible, d'où, leur survenue fréquente au réveil et une accentuation lorsqu'un important laps de temps s'écoule entre deux repas. (23) Les nausées surviennent le plus souvent aux alentours de la cinquième

semaine de grossesse et disparaissent à la fin du premier trimestre. Des mesures hygiéno-diététiques peuvent aider, en première intention, à limiter les symptômes.

- Fractionner l'alimentation en privilégiant trois repas peu abondants et une ou deux collations ;
- Prendre un petit déjeuner avant de se lever si possible ;
- Boire de l'eau en petite quantité répartie sur la journée et de préférence en dehors des repas ;
- Privilégier les plats froids (moins odorants), les saveurs peu prononcées, les sucres lents (pâtes, riz complet, etc.), les aliments pauvres en graisse et les aliments faisant envie.

Si les mesures ne suffisent pas, le recours aux médicaments peut être envisagé. Des souches homéopathiques peuvent être proposées (tableau 5).

Symptômes	**Souches**	**Posologie**
Sensation de vide gastrique ; besoin de grignoter ; nausées à la vue ou à l'odeur des aliments ; recherche de saveur acide	*Sepia* 9 CH	5 granules 3 fois par jour ou au besoin
Hyperesthésie à l'odorat ; langue très blanche ; soif intense	*Colchicum* 5 CH	
Aggravation par les mouvements et l'odeur de tabac	*Cocculus* 9 CH	
Aggravation à l'odeur des aliments ; amélioration en mangeant ; boule dans l'estomac ; nombreux bâillements	*Ignatia* 9 CH	
Hypersialorrhée ; langue propre ; non améliorée par les vomissements	*Ipéca* 9 CH	
Hypersialorrhée ; sueurs froides ; aggravation au mouvement ; amélioration en plein air	*Tabacum* 9 CH	

Tableau 5 Homéopathie contre les nausées et vomissements chez la femme enceinte (24)

Contre les nausées du début de grossesse, l'OMS admet l'usage du gingembre à la dose de 250 mg de rhizome séché en infusion quatre fois par jour, ou, de mâchonner des tranches de gingembre frais sans dépasser 10 grammes par jour. (25) L'HE de menthe poivrée est, quant à elle, contre-indiquée chez la femme enceinte en raison de la présence de menthone (neurotoxique et abortive). L'acupuncture constitue une alternative naturelle efficace selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé

(HAS) stimulation du point d'acupuncture P6, situé à la face interne de l'avant-bras, trois doigts au-dessus du poignet. (26)

D'après le CRAT, la doxylamine (Donormyl®), antihistaminique H1 très bien évalué chez la femme enceinte, est la molécule à privilégier dans les nausées et vomissements gravidiques. Elle peut être utilisée à la posologie de 10 ou 20 mg le soir, plus 10 mg le matin et l'après-midi si nécessaire. (27) Il faut toutefois se méfier de ses effets sédatifs lors d'une utilisation en fin de grossesse (risque de sédation chez le nouveau-né), ainsi que, chez les patientes conductrices de véhicules ou utilisatrices de machines à risque. En France, une nouvelle spécialité Cariban®, non remboursée et soumise à prescription médicale obligatoire, associant la doxylamine (10 mg) et la pyridoxine (10 mg) est indiquée dans le traitement des nausées et vomissements liés à la grossesse en seconde intention. En effet, quelques études ont mis en évidence une efficacité de la vitamine B6 en comparaison avec un placebo. (28) La dose maximale recommandée est de 4 gélules par jour en prises séparées.

Parmi les médicaments à prescription obligatoire, le métoclopramide (Primpéran®) antagoniste dopaminergique le mieux évalué chez la femme enceinte, peut être utilisé à la dose de 10 mg par prise 1 à 3 fois par jour pendant 5 jours. Selon le CRAT, les données publiées chez les femmes enceintes exposées, en particulier au 1er trimestre de la grossesse, sont très nombreuses et rassurantes. L'ondansétron (Zophren®), antiémétique antagoniste des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine, est envisageable si possible par précaution après 10 SA en raison des données récentes qui doivent être confirmées (fentes labiales ou palatines). Enfin, la métopimazine (Vogalène®) antagoniste de la dopamine constitue, un recours en cas d'inefficacité des précédentes thérapeutiques. (27) La dompéridone possède, pour sa part, un effet tératogène à forte dose chez l'animal et peut entraîner des effets indésirables cardiaques. Elle ne doit donc pas faire partie des traitements dans cette indication. (4)

En cas de vomissements importants avec arrêt de la prise de poids voire perte pondérale, ou, lorsque ces symptômes se prolongent au-delà du troisième mois, il faut orienter la femme enceinte vers son médecin qui devra s'assurer de l'absence de déshydratation, ou, de carences nutritionnelles chez le fœtus et la mère. (29)

2. Le reflux gastro-oesophagien

Le reflux gastro-oesophagien (RGO) se manifeste par une remontée du contenu acide de l'estomac dans l'œsophage, jusque dans la bouche, provoquant des sensations de brûlures derrière le sternum. Il concerne presque la moitié des femmes enceintes, les symptômes débutent dès le premier trimestre et s'intensifient jusqu'à l'accouchement. Le RGO est favorisé par l'effet relaxant des hormones sur le sphincter inférieur de l'œsophage et la compression exercée par le volume utérin sur l'estomac. Dans un premier temps, il convient de rappeler à la femme enceinte de

- Ne pas porter de vêtements et/ou d'accessoires trop serrés qui compriment l'abdomen ;
- Éviter les repas abondants, les plats épicés, acides et riches en graisses ;
- Éviter les boissons gazeuses, le café, le tabac, l'alcool ;
- Ne pas se pencher en avant ni se coucher immédiatement après les repas ;
- Surélever la tête du lit de 10 centimètres afin de limiter les reflux nocturnes.

Si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas, le recours aux médicaments peut être envisagé. Des souches homéopathiques peuvent être proposées (tableau 6).

Symptômes	**Souches**	**Posologie**
RGO ; dyspepsies acides aggravées la nuit	*Robinia pseudo-acacia* 5 CH	5 granules 2 à 4 fois par jour avant les repas
Brûlures du tube digestif en entier ; terrain migraineux	*Iris versicolor* 9 CH	
RGO suite erreurs alimentaires	*Nux vomica* 9 CH	
Brûlure intense du tube digestif améliorée en buvant des liquides chauds	*Sulfuricum acidum* 5 CH	

Tableau 6 Homéopathie contre le pyrosis chez la femme enceinte (24)

Un antiacide utilisé ponctuellement et à dose modérée peut être proposé à la femme enceinte en raison d'un recul suffisant d'utilisation. Si un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) doit être prescrit l'oméprazole, le mieux évalué en cas de grossesse, doit être privilégié. Pour les antihistaminiques H2, ranitidine et famotidine, les données chez la femme enceinte s'avèrent relativement nombreuses et rassurantes. La

cimétidine est, quant à elle, déconseillée pendant la grossesse car elle présente des effets anti-androgènes et de nombreuses interactions. (4)

Les facteurs de gravité tels qu'une perte de poids ou une dysphagie doivent mener la patiente à consulter son médecin. (23)

3. La constipation

La constipation (fréquence inférieure à trois selles par semaine) concerne près de 30 % des femmes enceintes, et, s'explique par l'effet relaxant que la progestérone exerce sur les muscles lisses de l'intestin et le volume utérin qui comprime le système digestif. Les suppléments prescrits en prévention de la carence en fer et les sels d'aluminium en cas de RGO peuvent également être impliqués dans sa survenue. En fin de grossesse, les femmes ont aussi tendance à faire moins d'exercice physique ce qui peut constituer un facteur favorisant. (23) En première intention, on recommande une alimentation riche en fibres (pain complet, produits céréaliers, légumineuses, etc.) l'ingestion d'eau riche en magnésium, ainsi que, la pratique régulière d'une activité physique adaptée (APA) en privilégiant la marche, la natation ou la gymnastique douce. Si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas, le recours aux médicaments peut être envisagé. Des souches homéopathiques peuvent être proposées (tableau 7).

Symptômes	**Souches**	**Posologie**
Constipation et hémorroïdes ; sensation de congestion du petit bassin ; impression que le rectum est rempli d'aiguilles	*Collinsonia canadensis* 5 CH	5 granules 2 fois par jour avant les principaux repas
Besoins inefficaces ; erreurs alimentaires	*Nux vomica* 9 CH	
Impression de boule au niveau du rectum	*Sepia* 9 CH	
Inertie rectale ; fissures anales	*Alumina* 5 CH	

Tableau 7 Homéopathie contre la constipation chez la femme enceinte (24)

Les laxatifs de lest et osmotique ne sont pas absorbés au niveau digestif et peuvent être utilisés chez la femme enceinte. Parmi les osmotiques, le polyéthylène glycol sera employé de préférence car plusieurs études cliniques ont montré son efficacité et ses effets indésirables moindres (ballonnements et flatulences). Dans les laxatifs de lest,

les fibres solubles étant plus efficaces que les fibres insolubles, il faut préférer le psyllium (ispaghul). Les laxatifs lubrifiants, quant à eux, diminuent l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K) et sont déconseillés chez la femme enceinte. Enfin, les laxatifs stimulants ont fait la preuve de leur efficacité mais induisent des effets indésirables plus importants (troubles électrolytiques et irritations de la muqueuse digestive), leur utilisation doit donc être évitée pendant la grossesse. (4)

Toute douleur abdominale sévère, constipation persistante ou encore rectorragies appellent à une consultation médicale. (23)

4. Les troubles veineux

Les troubles veineux apparaissent souvent dès le début de la grossesse et peuvent se présenter sous forme de sensations de lourdeur dans les jambes, de varices ou d'hémorroïdes.

a. Jambes lourdes

Les troubles circulatoires au cours de la grossesse sont favorisés par la prise de poids, les effets vasodilatateurs de la progestérone, l'élévation de masse sanguine, ainsi qu'une compression de la veine cave inférieure et des vaisseaux iliaques par l'utérus gravide. (4) Avant la mise en place d'un traitement, quelques mesures hygiéno-diététiques doivent être rappelées. (29)

- Encourager une APA régulière et modérée ;
- La position statique prolongée et le croisement des jambes doivent être proscrits ;
- Éviter les chaussures à talons trop hauts ou trop plats et surélever légèrement les jambes en position assise et les pieds du lit ;
- Prendre des douches tièdes avec jets d'eau sur les jambes de bas en haut ;
- Ne pas surchauffer son lieu d'habitation et éviter l'exposition au soleil ou à la chaleur ;
- Boire 1,5 litres d'eau par jour.

Si les mesures ne suffisent pas, le recours aux médicaments peut être envisagé. Des souches homéopathiques peuvent être proposées (tableau 8). Les veinotoniques comme la diosmine, la troxérutine ou l'hespéridine sont recommandés pour lutter

contre l'insuffisance veineuse. Ces traitements peuvent être complétés par une compression veineuse. (29)

Symptômes	Souches	Posologie
Troubles circulatoires ; dilatation des petites veines du bassin	*Collinsonia canadensis* 5 CH	5 granules 3 à 4 fois par jour
Varices bleuâtres distendues	*Aesculus hippocastanum* 5 CH	
Varices douloureuses sensibles au toucher aggravées en milieux chaud et humide	*Hamamelis virginiana* 5 CH	
Sensation d'éclatement des veines ; douleurs ; inflammation et œdème	*Vipera redi* 9 CH	

Tableau 8 Homéopathie contre l'insuffisance veineuse chez la femme enceinte (24)

b. Hémorroïdes

Les hémorroïdes, secondaires à une dilatation anormale des veines de la muqueuse anale ou rectale, se caractérisent par des douleurs, des suintements, un prurit et des saignements. (29) En cas de crise hémorroïdaire, il faut privilégier une alimentation enrichie progressivement en fibres et éviter les viandes, les plats épicés, ainsi que les boissons caféinées. La prise en charge médicale repose sur un traitement local. On préférera utiliser, quel que soit le terme de la grossesse, une spécialité sans anesthésique ni corticoïde (titanoréine®).

5. La lombalgie

La lombalgie est une douleur fréquente au cours de la grossesse. Généralement, ces douleurs surviennent à la 18e semaine de grossesse, pour atteindre une intensité maximale entre le cinquième et le septième mois. Les douleurs lombaires résultent très souvent de modifications de l'équilibre postural (hyperlordose) induites, notamment, par la prise de poids et la distension des muscles abdominaux. (30) Une bonne hygiène de vie est primordiale. Il s'agit de

- Favoriser le repos et une literie de bonne qualité ;
- Dormir préférentiellement sur le dos ou le côté gauche afin d'éviter la compression de la veine cave inférieure ;

- Décontracter les muscles grâce à un apport de chaleur modéré ;
- Pratiquer une APA et éviter les sports violents ;
- Éviter les positions statiques prolongées, les gestes brusques, le port de charges lourdes et les torsions ;
- Éviter le port de talons trop hauts ;
- Limiter la prise de poids ;
- Maintien lombaire adapté (ceinture médicale sur avis).

Si les mesures ne suffisent pas, le recours aux médicaments peut être envisagé. Des souches homéopathiques peuvent être proposées (tableau 9).

Symptômes	**Souches**	**Posologie**
Sensation de faiblesse	Kalium carbonicum 9 CH	5 granules 3 à 4 fois par jour
Raideur lombaire ; douleur au démarrage ; améliorée par le mouvement continu	*Rhus toxicodendron* 9 CH	
Douleur punctiforme ; sensation de brisure ; améliorée par le mouvement et la chaleur	*Ruta graveolens* 9 CH	
Douleurs irradiantes vers les jambes ; pesanteur du petit bassin	*Helonias dioica* 5 CH	

Tableau 9 Homéopathie contre la lombalgie chez la femme enceinte (24)

Le paracétamol, antalgique de première intention, peut être utilisé chez la femme enceinte tout au long de la grossesse. La codéine peut être associée, si la patiente n'est pas soulagée par le paracétamol seul, excepté en fin de grossesse en raison du risque de toxicité néonatale (sédation voire dépression respiratoire). L'utilisation des AINS est contre-indiquée dès le sixième mois de grossesse quelle que soit leur voie d'administration, y compris par voie cutanée, en raison d'un passage systémique non négligeable d'autant plus important que l'application s'effectue sur une grande surface. Le thiocolchicoside, myorelaxant, est contre-indiqué chez les femmes enceintes les études chez l'animal ayant montré des effets tératogènes.

En l'absence d'amélioration des douleurs, si les symptômes s'intensifient voire s'ils sont associés à des douleurs pelviennes et des troubles urinaires, ou encore si la douleur est secondaire à une chute, il faut orienter la patiente vers son médecin. (30)

6. Les troubles du sommeil

Les troubles du sommeil font partie des symptômes fréquemment rapportés au comptoir par les femmes enceintes. Au cours du premier trimestre de la grossesse, la fatigue s'accroît entraînant une hypersomnie (besoin plus important de sommeil) et une somnolence diurne. En revanche, pendant le dernier trimestre, les troubles du sommeil, à type d'insomnies, difficultés d'endormissement et réveils nocturnes sont plus fréquents et s'accompagnent d'une impression de repos non réparateur. (29) Les modifications hormonales seraient fortement impliquées dans les troubles du sommeil. Mais, d'autres symptômes peuvent perturber le sommeil de la femme enceinte tels qu'un RGO, des mictions fréquentes, des lombalgies, une difficulté à trouver une position confortable, les mouvements du bébé, ou encore l'anxiété à l'approche de l'accouchement. (31) Les mesures hygiéno-diététiques doivent être privilégiées en première intention. Il s'agit de

- Dormir selon ses besoins (en moyenne sept à huit heures), sans excès, sur une bonne literie, dans une pièce fraîche (18-20°C), aérée, calme et obscure ;
- Maintenir des horaires réguliers de lever et de coucher, y compris le week-end ;
- Respecter les signes annonciateurs du sommeil et privilégier un moment de détente avant le coucher ;
- Trouver une position de sommeil confortable. Afin d'aider les patientes en fin de grossesse, un coussin en forme de demi-lune peut être recommandé ;
- Dîner à un horaire éloigné de celui du coucher ;
- Éviter les siestes trop longues (supérieures à 20-30 minutes) et trop tardives (après 16 heures) ;
- Éviter toute activité stimulante avant le coucher ;
- Éviter les boissons et aliments excitants après 16 heures (caféine, vitamine C, etc.) et les dîners trop copieux riches en graisses.

Si les mesures ne suffisent pas, le recours aux médicaments peut être envisagé.

Des souches homéopathiques peuvent être proposées à raison de cinq granules au coucher, et, répétée pendant la nuit en cas de réveil nocturne. *Gelsemium* 9 CH si l'insomnie est liée à de l'appréhension par rapport à un événement à venir (l'accouchement par exemple). *Coffea cruda* 9 CH si les troubles du sommeil sont liés à une suractivité avant le coucher. *Stramonium* 9 CH si la patiente fait des cauchemars pendant la nuit. Il existe aussi des spécialités homéopathiques telles que Sédatif PC®.

En cas de somnolence anormale et irrésistible prendre 5 granules le matin de *Nux moschata* 15 CH.

Parmi les molécules disponibles sur le marché, la doxylamine peut être proposée chez la femme enceinte en traitement de courte durée. D'autres médicaments, sur prescription médicale, peuvent être délivrés aux patientes dont les symptômes s'avèrent trop pénibles. En cas d'insomnie, le zolpidem (Stilnox®) ou la zopiclone (Imovane®) peuvent être prescrits. En cas d'anxiété, l'oxazépam (Séresta®), benzodiazépine de demi-vie courte, doit être privilégiée à la dose efficace la plus faible et pour la durée la plus courte. Il faut informer la maternité en cas de prise juste avant l'accouchement. (31)

7. Les troubles ORL

a. La rhinite

On recommande de boire suffisamment, d'aérer son lieu d'habitation, de conserver une atmosphère fraîche et de dormir la tête surélevée. Le traitement de 1ère intention reste le lavage de nez au sérum physiologique ou avec une solution d'eau de mer et le mouchage. Des spécialités homéopathiques (Sinuspax®, Coryzalia®) peuvent également être proposées. En revanche, tout décongestionnant contenant des vasoconstricteurs (phényléphrine et pseudoéphédrine), de même, les gouttes nasales contenant des huiles essentielles (HE) ne doivent pas être conseillés au cours de la grossesse. Si les symptômes perdurent, mais aussi en cas de douleur sinusale avec un écoulement mucopurulent important, il faut orienter la femme enceinte vers son médecin. (32)

b. L'irritation de la gorge et la toux

- **Maux de gorge**

Un mal de gorge peut être adouci par des boissons chaudes ou des pastilles au miel dont l'efficacité tient surtout à la stimulation de la production de salive. Un traitement homéopathique peut être associé (Homéogène 9®).

- **Toux sèche et grasse**

Toute exposition à des substances irritantes (fumée, parfums d'intérieur, etc.) ainsi qu'au tabac doit être évitée. En premier recours, l'irritation induite par une toux sèche peut être calmée par des boissons chaudes ou des pastilles au miel, voire un sirop homéopathique sans alcool (Drosétux®). (32) D'après le CRAT, la codéine (Néocodion®, Padéryl®) et le dextrométhorphane (Tussidane®), opiacés légers, sont les antitussifs les mieux connus chez la femme enceinte. Ils peuvent être utilisés, de façon ponctuelle, quel que soit le terme de la grossesse. On évitera les autres antitussifs (antihistaminiques anticholinergiques et spécialités à base de plantes) faute de données.

La toux est un phénomène naturel de défense de l'organisme. Une toux grasse sans signes de gravité, ne nécessite donc pas de traitement. Boire suffisamment d'eau afin de fluidifier les sécrétions bronchiques, réaliser des inhalations avec de l'eau chaude, éviter de surchauffer les pièces et humidifier l'air peut permettre de l'améliorer. L'utilisation des spécialités à base d'HE appliquées sur la peau est proscrite durant la grossesse. Si un fluidifiant bronchique est indispensable, l'utilisation de l'acétylcystéine quel que soit le terme de la grossesse ou de l'ambroxol après le 1er trimestre est envisageable selon le CRAT.

En cas de maux de gorge intenses avec fièvre, mais aussi, en cas d'expectorations purulentes ou de difficulté pour respirer une consultation médicale doit être envisagée.

III. Les principales infections chez la femme enceinte

Parmi les nombreux changements physiologiques qui se produisent pendant la grossesse le système immunitaire maternel est modifié pour permettre la tolérance du fœtus. Bien que, de tels changements immunologiques diminuent le risque de rejet fœtal, ils rendent la mère et le fœtus plus vulnérables aux infections. Certaines d'entre elles, qui provoquent généralement une maladie bénigne, peuvent entraîner des complications maternelles si elles sont contractées pendant la grossesse. (33) Les infections survenant chez la femme enceinte peuvent alors être transmises au fœtus et prennent le nom d'infections materno-foetales (IMF). Ces IMF sont fréquentes et ont un retentissement sur le fœtus ou le nouveau-né plus ou moins important selon l'âge gestationnel où survient l'infection et l'agent responsable. (34)

A. Infections virales materno-fœtales

1. Rubéole

a. Introduction

La rubéole est une infection due à un virus de la famille des *Togaviridae*, (genre *Rubivirus*), généralement bénigne et asymptomatique dans près de 50 % des cas. La transmission est directe par voie aérienne (contact rapproché) ou transplacentaire. La période de contagiosité s'étend de 8 jours avant à 8 jours après la survenue de l'éruption cutanée. Lorsqu'elle est symptomatique, la rubéole se manifeste habituellement par une fièvre modérée, des arthromyalgies, une éruption débutante au visage, et, qui s'étend en moins de 24 heures au tronc et aux membres. (35) Une sérologie est obligatoire lors de la déclaration de grossesse, et, sera effectuée mensuellement jusqu'à la fin du 4e mois en cas de sérologie négative. (26) La rubéole est une maladie à déclaration obligatoire en France (décret du 7 mai 2018).

b. Retentissement embryo-fœtal

Le risque d'infection fœtale consécutif à une primo-infection maternelle est variable selon l'âge gestationnel. Miller et al. ont montré qu'avant 11 SA, la fréquence de

l'infection fœtale est de 90 % (tableau 10). (36) Le devenir des enfants contaminés *in utero* est dominé par la mortalité et les séquelles.

Stade de la grossesse (en SA)	Nombre d'enfants examinés	Enfants infectés *n* (%)
< 11	10	9 (90)
11-12	6	4 (67)
13-14	18	12 (67)
15-16	36	17(47)
17-18	33	13 (39)
18-22	59	20 (34)
23-26	32	8 (25)
27-30	31	11 (35)
31-36	25	15 (60)
> 36	8	8 (100)
TOTAL	258	117 (45)

SA : semaines d'aménorrhée.

Tableau 10 Taux d'infection congénitale après rubéole maternelle à différents stades de la grossesse (d'après Miller et al.)

La rubéole au cours de l'embryogenèse conduit à la triade caractéristique de Gregg associant des lésions oculaires, des malformations cardiaques et une atteinte de l'oreille interne. Les anomalies transitoires chez les nouveau-nés comprennent un petit poids de naissance, le purpura thrombopénique, l'hépatosplénomégalie et la méningo-encéphalite. Les anomalies permanentes comprennent des anomalies ophtalmiques (microphtalmie, cataracte, rétinopathie, etc.), des troubles auditifs (surdité uni- ou bilatérale qui concernerait au moins 80 % des enfants atteints), des anomalies cardiaques (persistance du canal artériel et hypoplasie de l'artère pulmonaire), des manifestations du système nerveux central (retard mental ou psychomoteur) et des malformations craniofaciales (microcéphalie). (37)

c. Conduite du diagnostic

En présence de manifestations cliniques évocatrices, le diagnostic doit être suspecté compte tenu des conséquences potentiellement graves chez la femme enceinte. L'absence de vaccination préalable est un élément important à recueillir et le diagnostic virologique repose sur la sérologie. Lorsque la primo-infection maternelle est confirmée, le diagnostic de la rubéole congénitale repose sur la mise en évidence des immunoglobulines (Ig) M dans le sang fœtal ou de l'acide ribonucléique (ARN) viral par reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) dans le liquide amniotique. Un délai d'au moins 6 semaines entre l'infection et le prélèvement est indispensable. Le sang fœtal doit être prélevé après la 22e SA, et le liquide amniotique, après la 18e SA. En raison des difficultés de prélèvement du sang fœtal, le diagnostic

prénatal (DPN) de la rubéole congénitale est, aujourd'hui, principalement réalisé par la détection de l'ARN viral dans le liquide amniotique. (38)

d. Traitement

Il n'y a pas de traitement spécifique contre la rubéole mais il existe un vaccin.

e. Prévention

La rubéole est la principale cause d'anomalies congénitales évitables par la vaccination. Celle-ci protège les femmes en âge de procréer du risque d'atteinte embryofoetale à condition d'être réalisée avant la grossesse. Le vaccin contre la rubéole (M-M-RVaxpro® Priorix®) est un vaccin vivant atténué contre-indiqué pendant la grossesse et le mois précédant la conception. Le vaccin est combiné aux vaccins contre les oreillons et la rougeole (ROR). (39) Selon le calendrier vaccinal 2020, « les femmes nées avant 1980 non vaccinées contre la rubéole et ayant un projet de grossesse doivent recevoir une dose de vaccin trivalent ». Par ailleurs, aucune rubéole congénitale malformative n'a été détectée chez les enfants nés de femmes séronégatives vaccinées pendant la grossesse. Ainsi, une vaccination réalisée par inadvertance chez une femme enceinte ne doit pas être un motif d'interruption de grossesse. (40)

Grâce à la politique vaccinale mise en place, le taux d'infections rubéoleuses maternelles et celui d'infections congénitales ont chuté au cours des dernières années. Le nombre d'infections rubéoleuses diagnostiquées durant la grossesse et recensées par le réseau Rénarub (réseau de surveillance de la rubéole chez les femmes enceintes et des rubéoles congénitales en France) a diminué de 80 % entre 2001 (39 cas) et 2006 (7 cas), et, est stable depuis avec moins de 10 cas annuels. (38)

2. Varicelle

a. Introduction

La varicelle est une maladie très contagieuse, survenant dans plus de 90 % des cas dans l'enfance et le plus souvent bénigne. Elle est due à la primo-infection par le

Varicelle Zona Virus (VZV) de la famille des *Herpesviridae*. L'infection associe fièvre, éruption vésiculeuse devenant pustuleuse et enfin croûteuse, avec coexistence d'éléments d'âge différents. La transmission du VZV se fait principalement par voie aérienne et, dans une moindre mesure, par les lésions cutanéomuqueuses où le virus reste présent jusqu'à la chute des croûtes. Les lésions s'accompagnent d'une envie de se gratter au risque de provoquer des surinfections cutanées. La période de contagiosité commence 72 heures avant le début de l'éruption et se poursuit pendant 4 à 5 jours. Enfin, la guérison se fait spontanément en une dizaine de jours environ.

b. Retentissement embryo-fœtal

Si la future mère a déjà eu la varicelle, ou a été vaccinée avant la grossesse, entrer en contact avec une personne contaminée n'entraîne aucun risque. L'infection d'une femme enceinte non immune est donc une situation rare (dont la fréquence est évaluée à environ 1 cas pour 1000 femmes), mais elle peut être grave à la fois pour la mère, avec le risque de pneumopathie varicelleuse, et pour l'enfant. Pour le fœtus, les risques dépendent du stade de la grossesse au moment de la contamination (tableau 11). (41)

Varicelle maternelle entre 0 et 20 SA	**Varicelle maternelle entre 21 et 36 SA et à plus de 3 semaines de l'accouchement**	**Varicelle maternelle à moins de 3 semaines du terme**
Risque de varicelle congénitale comportant diverses manifestations comme la présence d'un grand nombre de cicatrices sur la peau, des malformations du système nerveux, des membres, des yeux, ou encore un retard psychomoteur.	Risque de zona survenant dans la première année de vie. Le zona se traduit par une éruption de vésicules remplies de liquide qui provoque une sensation de brûlure et de picotement.	Risque de varicelle néonatale. Le virus sera transmis au nouveau-né en l'absence des anticorps maternels. Si la varicelle se déclare chez la mère entre 5 jours avant et 2 jours après l'accouchement le risque de forme sévère est majeur avec une mortalité qui peut atteindre 30 %.

Tableau 11 Retentissement embryo-foetal du VZV (d'après Charlier et al.)

c. Conduite du diagnostic

Le diagnostic de la varicelle est habituellement clinique. La sérologie n'est pas effectuée de façon systématique au cours de la grossesse mais réalisée uniquement lors de l'exposition d'une femme enceinte. (42)

d. Traitement

En cas de contact à risque, les femmes enceintes séronégatives doivent recevoir des Ig spécifiques. Les IgG anti-VZV, purifiées à partir de plasmas humains, sont disponibles en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en France sous le nom de Varitect®. Administrées par voie intraveineuse, dans les 96 heures après le contage, elles réduisent l'incidence de la varicelle. (41)

Si la future mère contracte la varicelle en cours de grossesse, il faut proposer une surveillance par échographie fœtale mensuelle surtout en cas de contamination avant 20 SA. La patiente est traitée par aciclovir ou valaciclovir. L'aspirine et les AINS sont contre-indiqués en raison d'une majoration du risque de surinfection cutanée et de syndrome de Reye. Les antihistaminiques peuvent être utiles en cas de prurit important. Aucun autre produit (talc, crème, etc.) ne doit être utilisé.

Les recommandations du rapport de l'HAS de 2007 insistent surtout sur la prévention par la vaccination des femmes en âge de procréer.

e. Prévention

Selon le calendrier vaccinal 2020, la vaccination est recommandée pour les femmes en âge de procréer sans antécédent clinique de varicelle, ou, dont l'histoire est douteuse (un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué). Le schéma vaccinal repose sur l'administration de vaccin vivant atténué et comprend 2 injections espacées de 4 à 8 semaines (Varivax®) ou de 6 à 10 semaines (Varilrix®). La vaccination est contre-indiquée chez la femme enceinte et une contraception est recommandée dans le mois suivant la vaccination. (39)

3. Cytomégalovirus

a. *Introduction*

Le cytomégalovirus (CMV) est un virus qui appartient à la même famille que celui de la varicelle ou encore des herpès. C'est une infection bénigne le plus souvent asymptomatique et acquise avant 3 ans (crèche, fratrie, allaitement, etc.). Pendant la grossesse, une exposition professionnelle ou familiale à des enfants en bas âge est retrouvée dans 70 % des cas. La contamination se fait par le sang, la salive, les larmes, l'urine ou encore les sécrétions génitales et le lait maternel. C'est la plus fréquente des infections virales materno-fœtales atteignant 3500 à 4000 enfants par an en France. (43)

b. *Retentissement embryo-fœtal*

43 à 52 % des patientes sont séronégatives et 0,6 à 1,4 % des femmes enceintes acquièrent une infection primaire à CMV pendant leur grossesse. Le passage fœtal de l'infection à CMV est en moyenne de 40 % et une contamination, en particulier au premier trimestre, expose le fœtus à des troubles moteur, cérébral, auditif voire un décès. Parmi les enfants contaminés, 10 % sont en apparence sains à la naissance mais présenteront des séquelles neurosensorielles (figure 6). Le CMV est la première cause non héréditaire de perte auditive et de retard mental dans la petite enfance. (44)

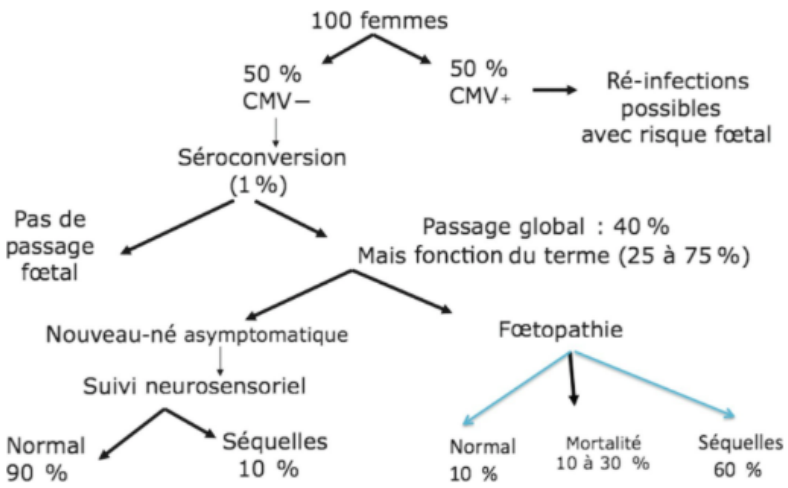


Figure 6 Risque de séquelles fœtales en cas d'infection par le CMV (Les référentiels des collèges. Gynécologie Obstétrique.)

c. Conduite du diagnostic

En France, le dépistage systématique de l'infection à CMV n'est pas recommandé chez la femme enceinte compte tenu, notamment, de l'absence de traitement une fois l'infection fœtale diagnostiquée (subsistent 40-42 cas de séquelles graves par an, même si un dépistage a été réalisé). (43) Lorsqu'une infection fœtale à CMV est diagnostiquée, une surveillance échographique doit être mise en place. En présence de lésions cérébrales graves, une interruption médicale de grossesse peut être proposée.

d. Traitement

Il n'y a pas, à ce jour, de traitement chez la femme enceinte en cas de primo-infection à CMV mais des études sont en cours. Keren Shahar-Nissan et al., dans un essai randomisé en double aveugle, ont montré un net avantage d'un traitement oral à forte dose (8 g par jour) par valaciclovir, chez les femmes atteintes d'une infection primaire à CMV au cours du premier trimestre par rapport au placebo, avec une réduction du taux de transmission verticale. Le traitement s'est avéré le plus efficace lorsqu'il a été instauré tôt après l'infection maternelle. (45)

e. Prévention

En cas de transmission, les séquelles sont similaires que la mère fasse une primo-infection, une réinfection (avec une autre souche de CMV) ou une réactivation. Ainsi, la même information doit être délivrée (tableau 12) pour éviter aux futures mamans de contracter le CMV durant leur grossesse, car le risque est le même. (43) Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP), dans son avis de Mai 2018 relatif à la prévention de l'infection à CMV, recommande aux femmes enceintes de « limiter le contact avec la salive, les urines et les larmes de jeunes enfants ». De plus, il est recommandé « d'utiliser un préservatif en cas de changement de partenaire ou en cas de suspicion d'infection à CMV chez le conjoint ». L'incidence des primo-infections est diminuée de moitié quand on met en place ces mesures d'hygiène chez les femmes séronégatives en début de grossesse. (46)

Où peut-on rencontrer le CMV ?	Ne pas faire	Faire
Salive	Embrasser un bébé ou un enfant sur la bouche. Gouter dans l'assiette du bébé Partager l'assiette, la bouteille ou un aliment (gâteau…) Finir le plat du bébé. Sucer la tétine du bébé ou gouter au biberon	Le prendre dans ses bras. L'embrasser sur le front, ou les cheveux. Ou faire un câlin. Avoir des assiettes, des verres et des couverts individuels. Tester la température du repas avec le dos de la main. Gouter le plat avec une autre cuillère. Avoir une brosse à dent individuelle.
Larmes	Embrasser un bébé ou un enfant qui pleure sur les joues	Le prendre dans ses bras. L'embrasser sur le front ou sur les cheveux. Ou lui faire un câlin.
Sécrétions naso-pharyngées	Aspirer le nez d'un bébé enrhumé sans précautions Embrasser un bébé très enrhumé sur les joues	Aspirer les secrétions du bébé avec précautions (et en cas d'utilisation d'un mouche-bébé, le nettoyer immédiatement en suivant la notice) Ou utiliser des mouchoirs en papier et les jeter immédiatement après usage. Se laver les mains 15 à 20 secondes tout de suite après avoir mouché un enfant ou un bébé, et si ce n'est pas possible, nettoyer les mains et utiliser du gel hydro-alcoolique Le prendre dans ses bras. L'embrasser sur le front ou sur les cheveux. Ou lui faire un câlin
Urines	Toucher un pyjama mouillé avec les mains. Prendre un bain avec le bébé (qui risque d'uriner)	Jeter les couches mouillées immédiatement. Se laver les mains 15 à 20 secondes après les changes ou après avoir touché un vêtement mouillé. et si ce n'est pas possible, utiliser du gel hydro-alcoolique Avoir ses propres affaires de toilette.
Sécrétions génitales	Toutes ces précautions concernent aussi le futur père	Utiliser un préservatif si changement de partenaires ou si suspicion d'infection à CMV chez le conjoint.
La survie du virus sur les jouets, les vêtements mouillés ou les aliments secs (biscuits…) peut être de 6 h Se laver les mains après avoir touché ou rangé les jouets. Lavez les jouets régulièrement et en particulier dès qu'un enfant est malade. 		

Tableau 12 Mesures d'hygiène pour se protéger du CMV (HCSP)

4. Parvovirus B19

a. Introduction

Le parvovirus B19 est un virus de la famille des *Parvoviridae*, (genre *Erythrovirus*), responsable d'une maladie éruptive bénigne de la petite enfance. Le virus circule activement dans les communautés de jeunes enfants, avec de petites épidémies printanières, et la transmission de l'infection se fait par voie aérienne. La caractéristique de ce virus est son tropisme pour les précurseurs de la lignée érythrocytaire, exprimant à leur surface l'antigène P qui est le récepteur du virus, pouvant entraîner la lyse des cellules. (47) Environ 1 femme sur 2 en âge de procréer n'est pas immunisée contre le parvovirus B19 dont 1,5 % fera une séroconversion pendant la grossesse avec un risque de transmission fœtale de 30 %. (48)

b. Retentissement embryo-fœtal

La majorité des infections fœtales se résolvent spontanément et les connaissances actuelles ne semblent pas indiquer que l'infection soit tératogène. Toutefois, pendant la grossesse, le parvovirus B19 peut être responsable d'avortements spontanés, d'anémie fœtale profonde avec anasarque foetoplacentaire, de MFIU et, dans certains cas, de séquelles neurologiques à long terme. Le virus entraîne parfois une atteinte des cellules myocardiques. (49)

c. Conduite du diagnostic

Le diagnostic d'une infection à parvovirus B19 est évoqué lors de la survenue de signes cliniques, d'une notion d'exposition ou le plus souvent devant la découverte fortuite d'une anasarque à l'échographie. L'anasarque est définie par la présence d'au moins 2 signes fœtaux (ascite, épanchement péricardique, épanchement pleural, œdème sous-cutané > 5 mm mesuré perpendiculairement au niveau du front), ou d'un signe fœtal et d'un signe annexe (œdème placentaire, hydraamnios). Il existe une période de latence d'environ 6 semaines entre la séroconversion maternelle et l'apparition des premiers signes d'anasarque à l'échographie.

A ce jour, il n'est pas prévu de dépistage sérologique des infections maternelles durant la grossesse. Cela se justifie par l'absence de traitement chez la mère et par la détection aisée et précoce des premiers signes d'anasarque à l'échographie. Dans tous les cas, un suivi est recommandé avec une surveillance hebdomadaire de l'évolution de l'anasarque pendant 6 à 12 semaines. (47)

d. Traitement

La recherche de signes d'anémie fœtale est réalisée par la mesure du débit de l'artère cérébrale moyenne fœtale par écho-doppler (la vélocité sanguine étant plus importante en raison d'une fluidité accrue du sang fœtal en cas d'anémie). Cette mesure indirecte du taux d'hémoglobine fœtale permet d'orienter vers une transfusion sanguine *in utero* qui, en corrigeant l'anémie fœtale, permet la régression de l'anasarque. (48)

e. Prévention

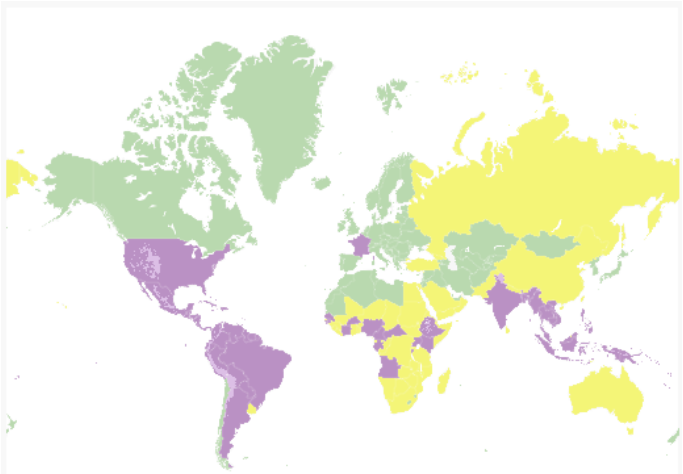
Il n'existe aucun vaccin ou médicament pouvant prévenir l'infection. D'après le CDC, on doit préconiser des règles d'hygiène (lavage des mains, éviter les contacts étroits avec des enfants malades, port de masque, etc.). (50)

5. Zika

a. Introduction

Le virus Zika (ZIKV) est un arbovirus de la famille des *Flaviviridae*, (genre *Flavivirus*), comme ceux de la dengue et de la fièvre jaune. Le ZIKV est présent en Amérique latine, dans certaines régions d'Asie et d'Afrique (figure 7). Les pays touchés par le virus évoluant régulièrement, il est recommandé de se rendre sur le site du Centre Européen de contrôle et de prévention des maladies (ECDC) pour connaître les dernières évolutions. Le ZIKV est transmis par la piqûre de moustiques femelles, d'espèces *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* (moustique tigre rayé blanc et noir), mais aussi par voie sexuelle. Le moustique doit d'abord s'infecter en prélevant l'agent pathogène lors d'un repas sanguin en piquant une personne infectée. Le virus se multiplie ensuite et gagne ses glandes salivaires. Ainsi, lors d'un nouveau repas

sanguin, le moustique pourra transmettre l'infection à un sujet sain. *Aedes* pique principalement au cours de la journée, au lever du jour et au crépuscule.



Map Legend

- Country or territory with current Zika outbreak[1]
- Country or territory that has ever reported Zika cases[2] (past or current)
- Areas with low likelihood of Zika infection because of high elevation (above 6,500 feet/2,000 meters)
- Country or territory with mosquito[3] but no reported Zika cases[2]
- Country or territory with no mosquitoes[3] that spread Zika

[1] No areas are currently reporting Zika outbreaks
[2] Locally acquired, mosquito-borne Zika cases
[3] *Aedes aegypti*

Figure 7 Carte des zones à risque d'infection par le ZIKV (CDC)

Dans 80 % des cas l'infection est asymptomatique. Lorsqu'elle est symptomatique, la maladie se manifeste après une incubation de 3 à 12 jours. Lors de l'épidémie survenue en Polynésie française, en 2014, les signes les plus souvent observés étaient une éruption maculopapuleuse (93%), asthénie (78%), fièvre (72%), arthralgies (65%), hyperhémie conjonctivale (63%), œdème des extrémités (47%), céphalées pouvant être rétro-orbitaires (46%) et myalgies (44%). (51) Ces caractéristiques ont aussi été décrites lors de l'épidémie de Zika survenue au Brésil en 2015. (52) La guérison se fait spontanément en 3 à 7 jours. Cependant, des complications d'ordre neurologique peuvent survenir, en particulier, syndrome de Guillain-Barré (paralysie ascendante progressive qui peut, dans les formes les plus graves, atteindre les muscles respiratoires). (53)

La gravité est surtout liée à la transmission congénitale. En effet, lorsque les femmes enceintes sont infectées en cours de grossesse, le ZIKV traverse le placenta et se réplique ensuite dans les tissus fœtaux y compris le cerveau en développement. L'infection est inscrite dans la liste des maladies à déclaration obligatoire en France.

b. Retentissement embryo-fœtal

Le virus peut engendrer de graves anomalies du développement fœtal, particulièrement à type de microcéphalie (résultat de l'arrêt de maturation du cerveau), responsable d'un retard mental irréversible. (53)

Selon l'étude conduite durant l'épidémie dans les territoires français d'Amérique, chez la femme enceinte, le risque majeur est l'infection au 1er trimestre. L'incidence des complications neurologiques est de 12,7 % si la mère est infectée au 1er trimestre, 3,6 % si elle est infectée au 2e trimestre et 5,3 % si elle est infectée au 3e trimestre. L'incidence de la microcéphalie est de 1,6 % globalement, et, de 3,7 % si la mère est infectée au 1er trimestre de grossesse, 0,8 % si elle est infectée au 2e trimestre et nulle si elle est infectée au 3e trimestre. (54) On observe également des anomalies oculaires. Le risque potentiel à plus long terme de complications neurologiques est, en revanche, encore mal connu.

c. Conduite du diagnostic

L'infection à ZIKV est suspectée sur la base de signes cliniques évocateurs, de la notion de voyage récent ou de résidence en zone d'endémie. Chez la femme enceinte, le diagnostic repose sur la détection du génome viral par RT-PCR dans des prélèvements de sang ou d'urines en tout début d'infection. Une virémie peut être détectée jusqu'à cinq à sept jours après le début des symptômes et la virurie peut se prolonger jusqu'à dix jours après le début de la maladie. Ces délais étant courts, le diagnostic peut être complété par une sérologie avec recherche des IgM et IgG anti-ZIKV qui apparaissent 7 jours après le début des signes cliniques. De plus, les formes asymptomatiques étant les plus fréquentes, le recours à la sérologie sera souvent le seul moyen pour évaluer un risque d'exposition d'une femme pendant sa grossesse. Or, les tests sérologiques présentent des réactions croisées avec les anticorps produits lors d'infection par d'autre arbovirus comme la dengue ou encore lors de la vaccination contre la fièvre jaune. Le diagnostic pourra être facile pour une française non vaccinée qui rentre d'un premier voyage en zone d'endémie de ZIKV, en revanche, il sera plus difficile par exemple pour une femme résidant en zone d'endémie de dengue ou une personne voyageant fréquemment dans ces régions. (42)

Un dépistage sérologique est également recommandé aux femmes enceintes 28 jours après le retour d'une zone épidémique. (55)

Une surveillance échographique rapprochée sera proposée chez toute patiente avec une infection documentée. Devant des anomalies cérébrales détectées, on peut envisager une amniocentèse avec recherche du ZIKV par RT-PCR dans le liquide amniotique. (56)

d. Traitement

L'OMS recommande pour les femmes enceintes ayant contracté le ZIKV de combattre la fièvre par des mesures physiques visant à refroidir le corps (tissus humides, vêtements légers, douches, etc.) et par la prise de paracétamol. (57) Par contre, l'aspirine est déconseillée tant que l'infection par le virus de la dengue n'est pas écartée, en raison du risque de saignements.

e. Prévention

Pour les femmes enceintes, vivant dans des régions indemnes de circulation virale, le report d'un voyage vers une zone d'endémie doit être recommandé. Si le voyage ne peut être reporté, la prévention passe surtout par le respect des mesures de protection contre les piqûres de moustique. (53) Ces mesures incluent le port de vêtements couvrants de couleur claire, ainsi que, l'application de répulsifs sur les parties découvertes du corps compatibles avec une grossesse (tableau 13). Il est aussi préconisé d'utiliser une moustiquaire de lit.

La prévention passe également par la lutte contre la prolifération des moustiques avec la réduction des potentiels gîtes larvaires. Après chaque pluie, il est ainsi recommandé de vider pots de fleurs, récipients, gouttières, etc., pouvant contenir de l'eau stagnante autour de son lieu d'habitation.

Enfin, la description de cas de transmission sexuelle incite à une recommandation de rapports protégés chez les femmes enceintes avec un homme vivant ou rentrant d'une zone épidémique de ZIKV et ce jusqu'à 6 mois après le retour. (58)

Substance active et concentration		Nombre maximal d'applications quotidiennes chez les femmes enceintes
DEET *(N1,N-diéthyl-m-toluamide)*	10 à 20 %	Utilisable uniquement si risque de maladie vectorielle et posologie en fonction des indications de l'AMM
	30 à 50 %	
IR3535 *(N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)*	20 %	3
KBR3023 ou icaridine ou picaridine *(Carboxylate de Sec-butyl2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1)*	20 %	
PMD *(mélange de cis- et trans- p-menthane-3,8 diol) ou 2-Hydroxy-α,α, 4-trimethylcyclo-hexanemethanol*	19 à 20 %	

Tableau 13 Liste des répulsifs cutanés autorisés pendant la grossesse (BEH 2020)

B. Risques infectieux alimentaires

1. Toxoplasmose

a. Introduction

La toxoplasmose est une infection due à un parasite protozoaire intracellulaire, *Toxoplasma gondii*, appartenant à l'ordre des Coccidies et existant sous 3 formes infestantes. Tachyzoites (forme de multiplication rapide de l'infection), bradyzoites au sein de kystes latents tissulaires et sporozoites dans les oocystes. Il existe un vaste réservoir d'hôtes intermédiaires (mammifères homéothermes et oiseaux), hébergeant des kystes dans leurs muscles, source de contamination par carnivorisme pour les hôtes définitifs (chats et autres félidés). Les hôtes définitifs excrètent ensuite des oocystes dans le milieu extérieur (sol, eau). (59) L'homme se contamine (figure 8)

- Par ingestion de crudités ou d'eau contaminées par les oocystes présents dans la terre et par contact direct avec la litière de jeunes chats (excrétion limitée à 15 jours dans les selles) ;
- Par ingestion de viande crue ou mal cuite contaminée par les kystes ;
- Plus rarement par transplantation ou don de sang.

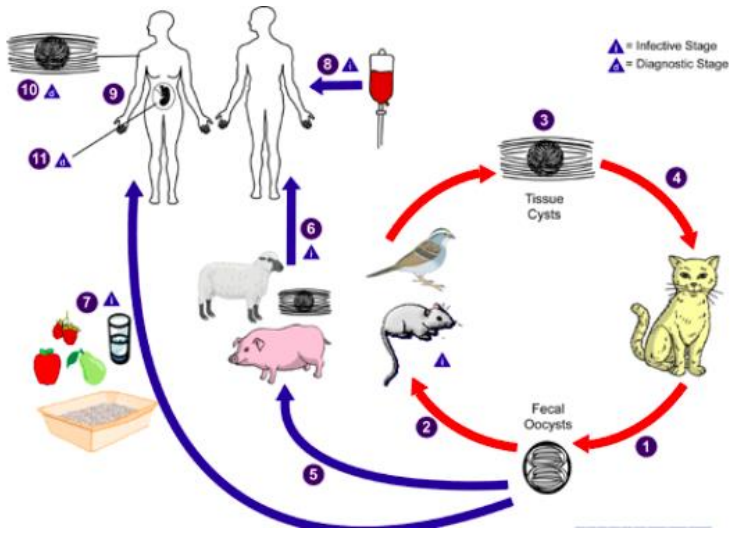


Figure 8 Cycle de Toxoplasma gondii (CDC)

La toxoplasmose est généralement bénigne, sauf, chez le fœtus en cas de contamination *in utero*. Le nombre de toxoplasmoses congénitales est constant, autour de 250 cas par an, ce qui représente une incidence de 0,3 pour 1000 naissances vivantes en France. (59)

b. Retentissement embryo-fœtal

L'infection congénitale survient lorsqu'une femme enceinte séronégative contracte la toxoplasmose en cours de grossesse. La transmission materno-fœtale (TMF) dépend de l'âge gestationnel à la contamination. Elle devient plus élevée au fur et à mesure de la grossesse, de 6% au premier trimestre à environ 80% en fin de grossesse (figure 9) (60), tandis que, la sévérité de la maladie évolue de façon inverse (formes graves plus fréquentes au 1er trimestre et formes infracliniques en fin de grossesse). Les formes graves se caractérisent par des lésions cérébrales (hydrocéphalie, etc.), des formes généralisées (atteinte hépatique, cardiaque ou pulmonaire), des atteintes oculaires, voire une MFIU. (59)

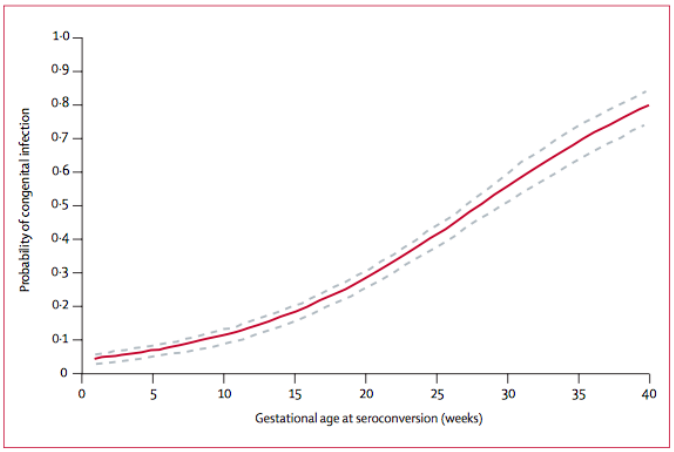


Figure 9 Risque de transmission mère-enfant de Toxoplasma gondii selon l'âge gestationnel lors de la séroconversion maternelle (étude SYROCOT)

c. Conduite du diagnostic

La primo-infection toxoplasmique est cliniquement inapparente dans plus de 80 % des cas, c'est pourquoi, la sérologie représente la base du dépistage de la toxoplasmose. Des anticorps spécifiques de type IgM sont produits au cours de la première semaine suivant l'infection, atteignent un plateau en un mois et diminuent généralement en 1 à 6 mois. Les IgG spécifiques apparaissent au minimum deux semaines après les IgM, atteignent un plateau en 2 à 3 mois puis diminuent lentement pour persister toute la vie. (61) Le Centre National de Référence (CNR) de la toxoplasmose a publié des guides d'interprétation de la sérologie toxoplasmique en fonction des différents contextes cliniques. (62) Chez la femme enceinte, plusieurs situations sont à envisager (figure 10).

- Lorsque la sérologie du premier trimestre est positive, IgG sans IgM, il s'agit le plus souvent d'une infection antérieure à la grossesse. Ce résultat doit être confirmé par une 2e sérologie réalisée 3 semaines après dans un même laboratoire. Il n'y a alors pas de risque de transmission au fœtus ;
- En présence d'IgM sans IgG une infection récente peut être suspectée. Il convient alors de contrôler la sérologie pour confirmer une séroconversion débutante par l'apparition d'IgG ;
- En présence d'IgG et d'IgM il convient de dater l'infection, par une mesure de l'avidité des IgG (= force de liaison des anticorps à l'antigène), pour évaluer le risque de TMF. Lorsque l'avidité est élevée, une toxoplasmose récente est exclue.

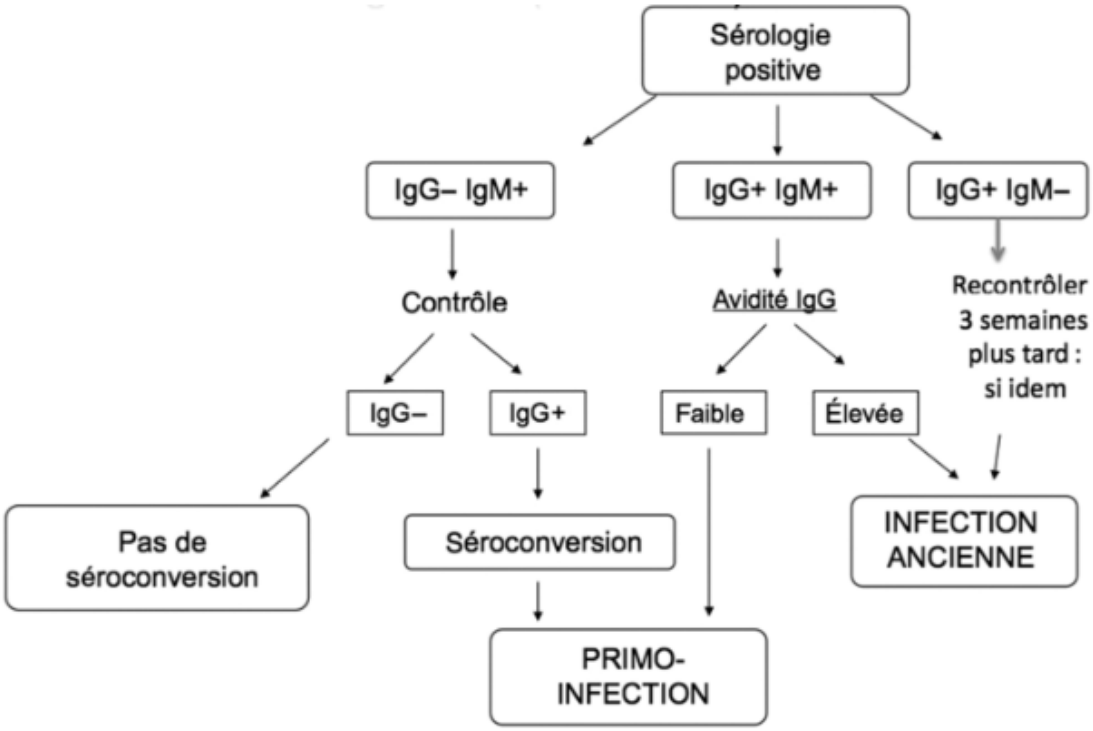


Figure 10 Diagnostic de la toxoplasmose maternelle en début de grossesse (Les référentiels des collèges. Gynécologie Obstétrique.)

d. Traitement

En cas de séroconversion maternelle au cours d'une grossesse, la patiente est initialement traitée par spiramycine à la dose de 3 M UI, trois fois par jour. Il s'agit d'un antibiotique de la famille des macrolides, ne présentant pas de risque tératogène, qui se concentre dans le placenta et dont l'utilisation vise à prévenir le passage transplacentaire du parasite au fœtus ce qui participe à une diminution de la morbidité. (63)

Afin de préciser si le fœtus est contaminé *in utero*, l'ADN de *Toxoplasma gondii* est recherché dans le liquide amniotique pour la mise en évidence du parasite. L'amniocentèse doit être réalisée après 18 semaines de grossesse, et au moins quatre semaines après la date de contamination maternelle (délai minimum théorique de transmission du parasite de la mère au fœtus), pour diminuer le risque de faux négatifs. Le risque de perte fœtale au cours de l'amniocentèse est inférieur à 0,5 %. (59) Deux situations sont à envisager concernant le DPN (figure 11).

- **DPN négatif ou non réalisé**

Si le DPN est négatif, ou non réalisé, la spiramycine est prescrite pour toute la durée de la grossesse. Un suivi échographique mensuel est instauré jusqu'à l'accouchement pour rechercher des signes évocateurs de toxoplasmose congénitale (dilatation ventriculaire, etc.) et évaluer la gravité des lésions. En cas d'anomalie échographique sévère, une interruption médicale de grossesse peut être proposée.

- **DPN positif**

Si le DPN est positif l'infection fœtale est avérée. Un changement de thérapeutique est alors opéré, avec arrêt de la spiramycine, et prescription d'un traitement qui passe la barrière placentaire en vue de limiter les séquelles chez le fœtus. Celui-ci repose sur l'association de pyriméthamine et d'un sulfamide avec prescription d'acide folinique pour limiter les effets secondaires hématologiques. La pyriméthamine est un antagoniste de l'acide folique qui agit de façon synergique avec les sulfamides, et, qui ne doit pas être utilisé au cours du premier trimestre en raison de son potentiel tératogène. Cette association est parfois prescrite d'emblée lorsque l'infection survient tardivement dans la grossesse. (63)

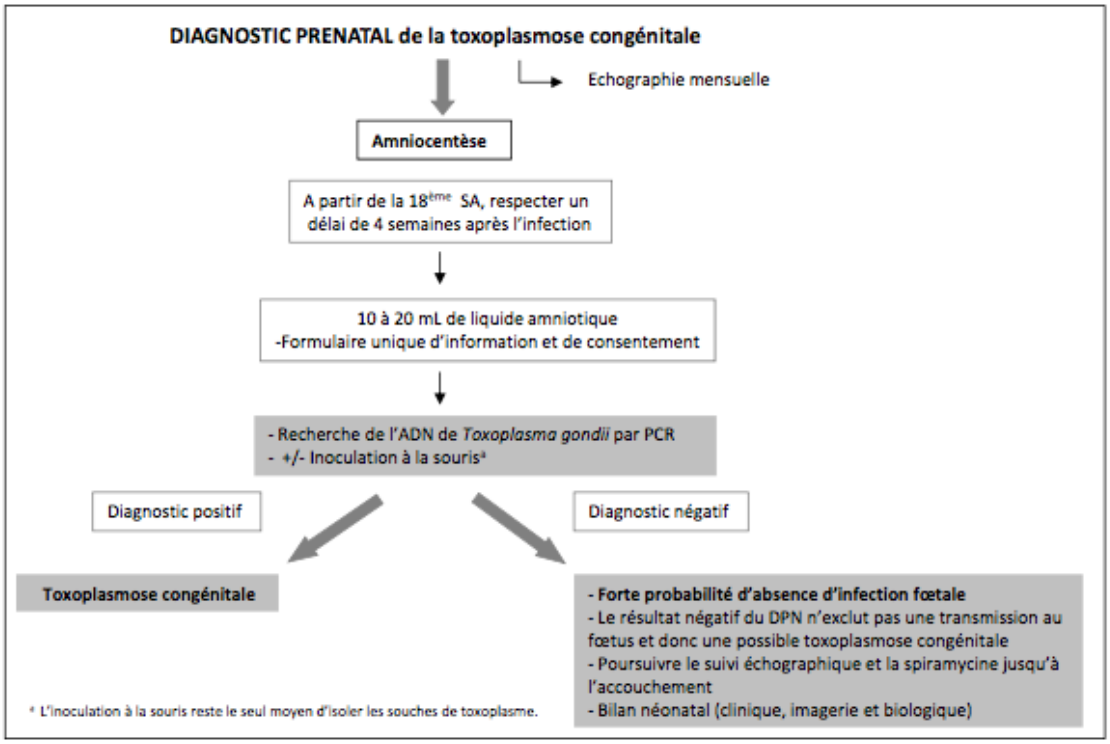


Figure 11 Logigramme concernant le diagnostic prénatal de la toxoplasmose congénitale (CNR)

e. *Prévention*

- **Mesures hygiéno-diététiques**

Des recommandations doivent être prodiguées aux femmes enceintes, dont la sérologie s'avère négative en début de grossesse, pour réduire le risque de contamination. (59) Ces recommandations ciblent la nourriture, le contact avec les chats ainsi que des mesures d'hygiène générale (tableau 14).

Mesures prophylactiques conseillées chez les femmes enceintes séronégatives pour la toxoplasmose sont :

- Bien cuire tout type de viande (y compris la volaille et le gibier), cuisson à 65 °C dans toute l'épaisseur. En pratique, une viande bien cuite a un aspect extérieur doré, voire marron, avec un centre rose très clair, presque beige et ne laisse échapper aucun jus rosé. Éviter la consommation de viande grillée ou marinée (ou fumée).
- Se laver les mains : surtout après avoir manipulé de la viande crue, des crudités souillées par de la terre ou après avoir jardiné ; avant chaque repas ; après contact avec les chats.
- Porter des gants pour jardiner ou pour tout contact avec de la terre.
- Faire laver chaque jour, par une autre personne, le bac à litière du chat avec de l'eau à plus de 70 °C, ou porter des gants.
- Lors de la préparation des repas, laver à grande eau les légumes et les plantes aromatiques, surtout s'ils sont terreux et consommés crus.
- Laver à grande eau les ustensiles de cuisine ainsi que les plans de travail.

Mesures complémentaires recommandées :

- Congeler les denrées d'origine animale à des températures inférieures à -18 °C (surgélation) ou à - 12 °C pendant 3 jours.
- Lors des repas en dehors du domicile, ne consommer de la viande que bien cuite ; éviter les crudités et préférer les légumes cuits.

Tableau 14 Mesures hygiéno-diététiques chez la femme enceinte séronégative pour la toxoplasmose (d'après Villena et Lachaud)

Pour les femmes enceintes qui ont déjà eu la toxoplasmose, il n'y a aucun risque, car une fois contaminées elles sont immunisées à vie.

- **Suivi du statut sérologique des femmes enceintes**

Depuis 1978, la France a instauré un programme de prévention de la toxoplasmose congénitale chez les femmes enceintes, avec un dépistage sérologique obligatoire en début de grossesse avant la fin du premier trimestre et la surveillance mensuelle des femmes non immunisées jusqu'à l'accouchement. Le but de ce suivi est de permettre un traitement rapide, dès qu'une infection est documentée, afin d'éviter un passage transplacentaire du parasite. Une dernière sérologie réalisée deux à quatre semaines après l'accouchement est également conseillée, car elle permet de diagnostiquer des infections tardives sans anticorps au moment de l'accouchement, mais avec un risque élevé de transmission du fait de la parasitémie maternelle. (61)

2. Listériose

a. Introduction

La listériose est une infection, rare et grave, d'origine alimentaire due à la bactérie *Listeria monocytogenes*. Elle est présente dans l'environnement (sols, eau, végétaux), subsiste dans les aliments d'origine animale (y compris le lait) et végétale et elle n'altère pas le goût des aliments. La porte d'entrée de l'infection est digestive et la période d'incubation est en moyenne de 4 semaines pour les infections materno-néonatales. (64) Cliniquement, la listériose de la femme enceinte se traduit par de la fièvre (83 % des cas), un syndrome grippal (35 % des cas) et plus rarement de la diarrhée (8 % des cas). (65) La transmission se fait par voie transplacentaire hématogène au cours d'une bactériémie maternelle.

La listériose est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1998. Chaque année, sont rapportées environ 30 à 40 formes materno-néonatales en France. (66) Dans l'étude MONALISA (2009-13), 33 % des femmes infectées étaient d'origine africaine. (67)

b. Retentissement embryo-fœtal

Selon le Docteur Caroline Charlier « en cas d'infection à *Listeria monocytogenes* seules 5 % des grossesses se déroulent normalement ». Le risque de transmission de la mère à l'enfant est surtout élevé au 3e trimestre, mais, le risque de perte fœtale diminue avec l'avance en âge gestationnel. Schématiquement, la listériose chez une femme enceinte peut provoquer au premier trimestre de la grossesse une fausse couche, au deuxième trimestre une MFIU et au troisième trimestre un accouchement prématuré avec un nouveau-né atteint (insuffisance respiratoire, méningite voire septicémie). (68)

c. Conduite du diagnostic

Les hémocultures, positives dans 55 % des cas chez la mère, doivent être réalisées chez toute femme enceinte qui présente une fièvre inexpliquée. (67) Mais, lorsque

l'infection survient tardivement au cours de la grossesse, la recherche de la bactérie peut être faite à partir du placenta recueilli au moment de l'accouchement. (65)

d. Traitement

En cas de listériose confirmée chez une femme enceinte, le traitement de 1ère intention repose sur l'association d'amoxicilline, pendant 14 à 21 jours, et de gentamicine, pendant 3 à 5 jours, par voie injectable. En 2ème intention, si la patiente est allergique à la pénicilline, on peut utiliser le cotrimoxazole pendant 14 à 21 jours à partir du deuxième trimestre en plus de la gentamicine (tableau 15). (66)

Situation clinique	Première ligne	Deuxième ligne Avec avis infectiologique	Troisième ligne Avec avis infectiologique
Listériose confirmée chez une femme enceinte	Amoxicilline IV 100 mg/kg/j en 3 fois, 14–21 j Relais PO à discuter Après 10 jours de traitement (plusieurs schémas sont possibles) + Gentamicine IV 5 mg/kg/j en 1 fois par jour pendant 3–5 j	Si allergie pénicilline Cotrimoxazole (à partir du deuxième trimestre) Bactrim fort (800/160), 14–21 j 1 cp × 3/j PO Ou 2 ampoules (400/80) × 3 IV/j (IVL 1heure) + Gentamicine 5 mg/kg/j en 1 fois pendant 3–5 j	Si allergie pénicilline Méropenème 1 g × 3/j IVL, 14–21 j Ou Vancomycine Dose de charge 15 mg/kg en 1h30 puis 30 mg/kg/j IVSE + Gentamicine IV 5 mg/kg/j en 1 fois par jour pendant 3–5 j
Fièvre non documentée chez une femme enceinte	Amoxicilline PO 1 g × 4/j, 10 j	Érythromycine PO 2 cp ou sachets à 500 mg × 3/j, 10 j	Cotrimoxazole PO Bactrim fort (800/160) 1 cp × 3/j, 10 j

À poursuivre en l'absence de diagnostic différentiel, si les hémocultures sont négatives; PO : per os ; IVL : voie intraveineuse lente; IVSE : voie intraveineuse en continu.

Tableau 15 Traitement de la listériose à l'hôpital Necker-Enfants-Malades (d'après Charlier et al.)

e. Prévention

La prévention consiste à éviter certains aliments et à respecter des règles d'hygiène pour leurs conservation et préparation. (64)

- **Éviter la consommation de**

  - fromages à pâte molle, au lait cru et croûtes de fromage ;
  - poissons fumés ;
  - graines germées crues (soja, etc.) ;
  - rillettes, pâtés, foie gras, produits de charcuterie crue ou en gelée ;
  - produits achetés à la coupe.

- **Règles d'hygiène**

  - laver les légumes, fruits et herbes aromatiques avant consommation ;
  - laver les mains, les ustensiles de cuisine et plans de travail qui ont été en contact avec des aliments non cuits ;
  - cuire les aliments crus d'origine animale ;
  - conserver les aliments crus séparément des aliments cuits ;
  - réchauffer les restes alimentaires avant consommation ;
  - respecter les dates limites de consommation ;
  - nettoyer fréquemment (désinfecter avec de l'eau javellisée) et s'assurer que la température du réfrigérateur est suffisamment basse (4°C).

C. Infections sexuellement transmissibles

1. Syphilis

a. Introduction

La syphilis est une infection sexuellement transmissible (IST), strictement humaine, due à une bactérie spirochète *Treponema pallidum*. La transmission de la maladie se fait principalement par contact direct avec les muqueuses. Le tréponème est capable de traverser la barrière placentaire conduisant à la syphilis congénitale. Le plus souvent, la transmission du tréponème pendant la grossesse est anténatale et, beaucoup plus rarement, au contact des sécrétions maternelles infectées au moment de l'accouchement. Le passage transplacentaire a lieu à partir de 14-16 SA. Le terme de la grossesse (plus le terme est avancé, plus le risque est grand) et le stade de l'infection chez la femme enceinte (risque plus élevé en cas de syphilis primaire) sont les paramètres associés au risque de transmission. (69) (70)

b. Retentissement embryo-fœtal

Dans 40 % des cas, la TMF entraînera la mort du fœtus *in utero* et, dans 25 % des cas, une naissance prématurée. (69) Les signes cliniques de la syphilis congénitale sont multiples avec atteintes multi-viscérales (tableau 16).

Signes cliniques	Pourcentage
Syphilis congénitale précoce (premier signe avant l'âge de 2 ans)	
Ostéochondrite ou arthrite	61 %
Hépatomégalie	51-100 %
Splénomégalie	49 %
Pétéchies	41 %
Autres lésions cutanées (contagieuses) Lésions planes ou nodulaires du tronc Lésions bulleuses palmo-plantaires	35 %
Méningite atteinte neurologique centrale, dont pseudoparalysie d'un membre	15-25 %
Adénopathies	32 %
Ictère	30 %
Anémie et autres cytopénies apparaissant souvent entre 2 et 8 semaines de vie	30 %
Rhinorrhée	23 %
Syndrome néphrotique	20 %
Syphilis congénitale tardive (premier signe après l'âge de 2 ans)	
Déformation frontale (bosses) et déformations faciales (maxillaires courts, nez en selle)	30-87 %
Déformation palatine et rhagades (fentes cutanées périorificielles)	76 %
Lésions dentaires (dent de Hutchinson)	55 %
Kératite interstitielle	20-50 %
Lésions osseuses cicatricielles	30-46 %
Déformation nasale	10-30 %

Tableau 16 Présentation clinique de la syphilis congénitale (d'après Benhaddou-Mihoubi et al.)

c. Conduite du diagnostic

La HAS recommande « un seul test tréponémique (TT) sur Ig totales confirmé par un test non tréponémique en cas de positivité du TT initial » pour la recherche de l'agent de la syphilis. (71) Le dépistage de la syphilis est obligatoire au premier trimestre de la grossesse, car, traiter la mère permet de réduire les complications chez le nouveau-né. Un nouveau contrôle est possible vers 28 SA si la patiente est à risque (partenaires multiples, autre IST, etc.), et, doit également être réalisé avant la sortie de la maternité pour toute grossesse non suivie. En cas de syphilis chez la femme enceinte, il faut dépister systématiquement toutes les autres IST, et, dépister et traiter le partenaire. (69) (70)

d. *Traitement*

Le traitement instauré lors du premier trimestre réduit de plus de 90 % le risque de mortalité périnatale. L'enjeu est de dépister la syphilis chez la femme enceinte et de la traiter avant 16 SA, car, un traitement tardif est associé à un risque accru de perte fœtale. Le traitement repose sur une injection de 2,4 millions d'unités de benzathine benzylpénicilline G (Extencilline®) dans un muscle. La prévention de la réaction d'Herxheimer (= réaction inflammatoire pouvant survenir dans les huit à douze heures suivant l'injection) avec corticoïdes est systématique. (69)

e. *Prévention*

Comme toutes les IST, la prévention de la syphilis passe par l'utilisation de préservatifs, qu'il soit masculin ou féminin, lors de chaque rapport sexuel quel que soit son type (vaginal, anal, oral-génital), et ce, avec chaque partenaire dont on ne connaît pas le statut. Mais il n'offre pas une protection absolue car les lésions peuvent, en effet, se situer en dehors de la zone protégée par le préservatif.

2. *Herpes simplex* virus

a. *Introduction*

Le virus en cause, dans l'herpès génital chez la femme enceinte, est le plus souvent l'*herpes simplex* virus (HSV) de type 2 (90 % des cas), bien que, la part du HSV1 soit croissante. Ce sont des virus neurotropes donnant une primo-infection, puis, une infection latente dans le ganglion sensitif du territoire de la primo-infection. A partir de ces sites, des réactivations peuvent survenir conduisant à des poussées d'herpès ou à des excrétions asymptomatiques de virus dans la salive ou les sécrétions génitales. La TMF de l'HSV est le plus souvent verticale, au moment de l'accouchement, par contact avec les sécrétions génitales. Elle peut aussi être hématogène, *in utero*, lors de la virémie maternelle (5-10 %). (42) C'est au cours de la primo-infection maternelle que le risque de transmission est le plus élevé (30 à 40 %). Malgré le risque, l'herpès néonatal est rare (20 à 25 cas/an en France) mais grave pour le nouveau-né. (72)

b. Retentissement embryo-foetal

Une atteinte localisée cutanéo-muqueuse survenant entre J1 et J5 est la forme la moins sévère et la plus fréquente. Une atteinte disséminée (ictère, détresse respiratoire) peut être observée dès la première semaine de vie, et, une méningo-encéphalite peut survenir dans 30 % des cas. La mortalité globale de l'herpès néonatal est élevée (50 %) des séquelles graves neurologiques pouvant aussi être observées chez 50 % des nouveau-nés. (42)

c. Conduite du diagnostic

Lorsque l'infection est symptomatique, le diagnostic clinique est facile grâce à la présence de lésions visibles (vésicules) mais, la plupart des patientes sont asymptomatiques et ne se savent pas infectées. Chez la femme enceinte, il faut dans tous les cas confirmer l'herpès génital par des examens virologiques (PCR). (42)

d. Traitement

L'herpès génital chez la femme enceinte implique la mise en place d'un traitement antiviral, aciclovir 200 mg 5 fois par jour, pendant 10 jours ou jusqu'à l'accouchement si la primo-infection survient au dernier mois de grossesse. (72)

e. Prévention

Lors de la grossesse, on recherche les antécédents d'herpès chez la mère ou le conjoint, et, on reste attentif concernant les manifestations cliniques au cours du dernier mois. La césarienne prophylactique a sa place lorsque la primo-infection survient le dernier mois de grossesse ou en cas de récurrence 1 semaine avant l'accouchement. (72)

3. Hépatite B

a. *Introduction*

C'est une infection fréquente du foie et le plus souvent bénigne, causée par le virus de l'hépatite B (VHB). Il se transmet par voie sexuelle, sanguine et de la mère à l'enfant lors de l'accouchement. La prévalence de l'hépatite B au cours de la grossesse tourne autour de 1 %.

b. *Retentissement embryo-fœtal*

La survenue d'une hépatite B aigue en cours de grossesse peut entraîner un risque d'avortement spontané, comme pour toute infection virale importante. De plus, les nouveau-nés infectés ont 90 % de risque de développer une hépatite B chronique, avec des complications à long terme, telles que la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. (73)

c. *Conduite du diagnostic*

Le dépistage de l'hépatite B est obligatoire, depuis 1992, chez toute femme enceinte et réalisé au 6e mois de grossesse. Il repose sur la recherche d'antigènes HBs et, quand cette recherche est positive, sur la quantification de l'ADN VHB. (74)

d. *Traitement*

Chez les femmes enceintes, avec ADN VHB élevé, les molécules antivirales lamivudine et ténofovir peuvent être prescrites. (74)

e. *Prévention*

Engerix B20® et HBVAXPRO 10® sont des vaccins inactivés contenant un antigène du virus (antigène HBs). D'après le CRAT, on peut vacciner une femme enceinte exposée à un risque accru quel que soit le terme de la grossesse. 3 doses sont administrées avec un intervalle d'au moins un mois entre la 1ère et la 2ème, et, d'au

moins six mois entre la 2ème et la 3ème. Dans les situations où il faut une protection rapide, il est possible de vacciner sur 21 jours avec un rappel un an après. (39)

La prévention de la transmission mère-enfant repose sur 3 recommandations (75)

- Le dépistage de l'Ag HBs ;
- Une sérovaccination, débutée dans les 12 premières heures de vie du nouveau-né de mère Ag HBs+, qui associe Ig spécifiques (100 UI) et une première dose de vaccin anti-HBs (puis répétée à 1 et 6 mois) ;
- Une sérologie VHB de l'enfant à partir du 7e mois afin de vérifier l'absence de contamination et la bonne protection vaccinale.

D. Infections urinaires au cours de la grossesse

1. Introduction

Les infections urinaires (IU), couramment appelées « cystites », représentent les infections bactériennes les plus fréquentes au cours de la grossesse. Elles sont favorisées par la modification des propriétés physicochimiques de l'urine, les modifications hormonales (action myorelaxante de la progestérone) et anatomiques (compression des uretères par l'utérus gravide), ainsi qu'une immunodépression physiologique favorisant la présence de bactéries dans l'appareil urinaire. L'épidémiologie microbienne est comparable à celle des IU de la femme en dehors de la grossesse. Les entérobactéries prédominent, *Escherichia coli* (*E. coli*) est majoritaire devant d'autres entérobactéries (*Klebsiella sp*, *Proteus mirabilis*) et *Staphylococcus saprophyticus*. L'IU peut entraîner des complications potentiellement graves pour la mère (accouchement prématuré, infection très sévère, etc.), et, pour le nouveau-né notamment si une souche d'*E. coli* est impliquée (risque de méningite voire de choc septique pouvant laisser des séquelles neurologiques). (76) (77)

2. Tableaux cliniques

a. *Bactériurie asymptomatique (76)*

Elle est définie par l'absence de symptômes mais la présence d'une seule bactérie avec seuil de 10^5 UFC/mL à l'examen cytobactériologique des urines (ECBU). Elle

concerne 2 à 10 % des femmes enceintes avec un pic d'incidence de la 9e à la 17e SA. Le dépistage d'une colonisation urinaire se fait mensuellement grâce à la bandelette urinaire, à partir du 4e mois de grossesse selon la HAS, qui sera obligatoirement suivi d'un ECBU en cas de positivité. Chez les femmes enceintes à haut risque d'IU gravidiques (uropathie sous-jacente, diabète, antécédent de cystite aigue récidivante), un dépistage mensuel d'emblée par ECBU reste recommandé. Toute bactériurie chez la femme enceinte doit être traitée puisqu'une colonisation urinaire non traitée va persister durant la grossesse et expose à un risque élevé (20 à 40 %) de pyélonéphrite aigue (PNA). Le traitement antibiotique ne doit pas être probabiliste, mais adapté aux résultats de l'antibiogramme, et débuté dès que possible après la réception des résultats. Il doit privilégier les molécules ayant le spectre le plus étroit et la meilleure tolérance materno-foetale. La durée de traitement recommandée est de 7 jours, sauf, pour la fosfomycine-trométamol (prise unique). Un contrôle de l'ECBU est recommandé 8 à 10 jours après la fin du traitement, ainsi qu'une surveillance mensuelle jusqu'à l'accouchement.

b. *Cystite aigue gravidique* *(76)*

Observée au cours de 1 à 2 % des grossesses, elle associe la présence de symptômes cliniques urinaires (brulures et douleurs à la miction, mictions impérieuses, pollakiurie, sans fièvre ni douleurs lombaires) à un ECBU positif avec leucocyturie et bactériurie significatives. Le traitement antibiotique probabiliste doit être débuté sans attendre, en raison du risque d'évolution vers une PNA, et l'antibiothérapie doit être adaptée à 48 heures en fonction des résultats de l'antibiogramme. En cas de symptômes modérés la HAS recommande d'attendre les résultats. La durée de traitement recommandée est de 7 jours, sauf, pour la fosfomycine-trométamol (prise unique). Un contrôle de l'ECBU est recommandé 8 à 10 jours après la fin du traitement, ainsi qu'une surveillance mensuelle jusqu'à l'accouchement.

c. *Pyélonéphrite aigue* *(76)*

Observée au cours de 0,5 à 1 % des grossesses, le tableau clinique classique associe fièvre, douleurs lombaires et signes fonctionnels urinaires, mais la PNA peut être pauci-symptomatique chez la femme enceinte (fièvre isolée, contractions utérines ou douleurs lombaires isolées). Les PNA gravidiques sont à l'origine d'une morbidité maternelle importante (25 % des sepsis maternels sont d'origine urinaire) et pourraient

être associées à un risque accru de prématurité. En cas de signes de gravité l'hospitalisation est systématique. Il est indispensable d'effectuer un ECBU en urgence et débuter le traitement probabiliste. L'antibiotique de 1ère intention est une céphalosporine de 3e génération par voie injectable (céfotaxime ou ceftriaxone) et, en cas d'allergie, l'aztréonam ou la ciprofloxacine (en l'absence de traitement par quinolones dans les 6 derniers mois) sont des options possibles. Un relais *per os* peut être effectué selon l'antibiogramme par amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, céfixime ou cotrimoxazole (sauf au 1er trimestre). La durée totale de traitement est de 10 à 14 jours. Un contrôle de l'ECBU est recommandé 8 à 10 jours après la fin du traitement, ainsi qu'une surveillance mensuelle jusqu'à l'accouchement.

3. Prévention

Pour tenter de limiter le nombre d'épisodes d'IU certaines règles hygiéno-diététiques doivent être rappelées aux patientes. Ainsi, il est recommandé de boire au minimum 1,5 litres d'eau au cours de la journée. Les mictions doivent être régulières, complètes, pas trop espacées et il faut éviter de se retenir. Par ailleurs, une toilette par jour à l'aide d'un savon doux, à pH neutre, dépourvu d'antiseptiques ou de parfums suffira. En revanche, l'usage du gant de toilette est déconseillé car potentiellement source de contamination bactérienne. Il faut privilégier les sous-vêtements en coton. Enfin, il faut s'essuyer d'avant en arrière après être allé aux toilettes et limiter la constipation. (77)

E. Streptocoque du groupe B

1. Introduction

Streptococcus agalactiae ou streptocoque du groupe B (SGB) est une bactérie commensale des voies digestives à partir desquelles se fait la colonisation des voies génitales. Il s'agit d'une colonisation asymptomatique, chronique ou intermittente et, plus rarement, une infection maternelle grave survient (endométrite, chorioamniotite, parfois bactériémie). Le portage du SGB concerne 100 000 à 200 000 grossesses par an avec 3000 à 4000 complications néonatales. (78) L'enfant s'infecte *in utero* ou, le plus souvent, par ingestion ou inhalation de sécrétions vaginales contaminées au

cours de l'accouchement. C'est la bactérie la plus fréquemment en cause dans les infections sévères du nouveau-né.

2. Retentissement embryo-fœtal

Le taux global de TMF du SGB est de 13,8 % (tableau 17) (79) et les infections néonatales à SGB se présentent sous deux formes. (78) Les infections précoces surviennent dans les 7 jours suivant la naissance et se traduisent par des bactériémies, des pneumonies et parfois des méningites. Les infections tardives, quant à elles, surviennent entre 7 et 90 jours suivant la naissance et se traduisent souvent par des méningites pouvant provoquer des séquelles neurologiques sensorielles et psychomotrices.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	1er semestre 2008
Bébés positifs	53	41	35	10	42	31	17
Mères positives	391	290	246	84	296	236	120
%	13,5	14,1	14,2	11,9	14,2	13,2	14,2

Tableau 17 Comparaison bébés positifs SGB et dépistages troisième trimestre positifs (d'après Honderlick et al.)

3. Conduite du diagnostic

Le dépistage systématique du portage de SGB est recommandé en fin de grossesse, idéalement entre 34 et 38 SA, et plus tôt en cas de menace d'accouchement prématuré et de rupture prématurée des membranes. Le prélèvement est réalisé au niveau du 1/3 inférieur du vagin. En revanche, il est inutile chez les femmes ayant un antécédent d'IMF à SGB ou ayant présenté au cours de la grossesse une bactériurie à SGB, car, elles seront traitées dans tous les cas. (78) La technique classique de dépistage repose sur la mise en culture du prélèvement. Mais, selon l'étude prospective conduite au CHU de Grenoble « la PCR intrapartum montre une sensibilité supérieure au dépistage antepartum par culture, principalement du fait d'une forte variation de portage du SGB, et permet d'identifier de manière plus ciblée les patientes candidates à l'antibioprophylaxie intrapartum ». (80)

4. Traitement

L'antibioprophylaxie par amoxicilline en intraveineuse (2 g puis 1 g toutes les 4 heures jusqu'à l'accouchement) est recommandée, chez la mère, dès le début du

travail. (78) En cas d'allergie à la pénicilline, des macrolides ou une céphalosporine de 3e génération pourront être envisagés.

5. Prévention

Il est important de procéder au dépistage au moment le plus proche du terme, lorsqu'il existe un risque potentiel de transmission de la bactérie au nouveau-né, car un prélèvement pendant la grossesse ne permet pas de prévoir avec certitude une colonisation vaginale au moment de l'accouchement. Selon les recommandations de l'HAS (81), en l'absence de recherche du SGB, l'antibioprophylaxie doit être administrée si l'un des facteurs de risque suivants est présent.

- Accouchement avant 37 SA ;
- Durée de rupture des membranes supérieure à 12 heures ;
- Ou, température maternelle dépassant 38°C au cours du travail.

F. Paludisme

1. Introduction

Le paludisme est dû à un protozoaire sanguin, le *Plasmodium*, transmis par un moustique femelle hématophage du genre *Anopheles*. Le paludisme sévit dans les régions intertropicales (Asie du Sud-Est, Amérique du Sud, mais surtout Afrique subsaharienne) (figure 12). Il existe plusieurs espèces de *Plasmodium* (*P. falciparum* ; *P. knowlesi* ; *P. malariae* ; *P. ovale* et *P. vivax*) avec des caractéristiques différentes. Après multiplication dans les hépatocytes, le *Plasmodium* passe dans la circulation et se multiplie dans les hématies. L'envahissement, puis, l'éclatement des globules rouges parasités provoque les accès palustres cycliques.

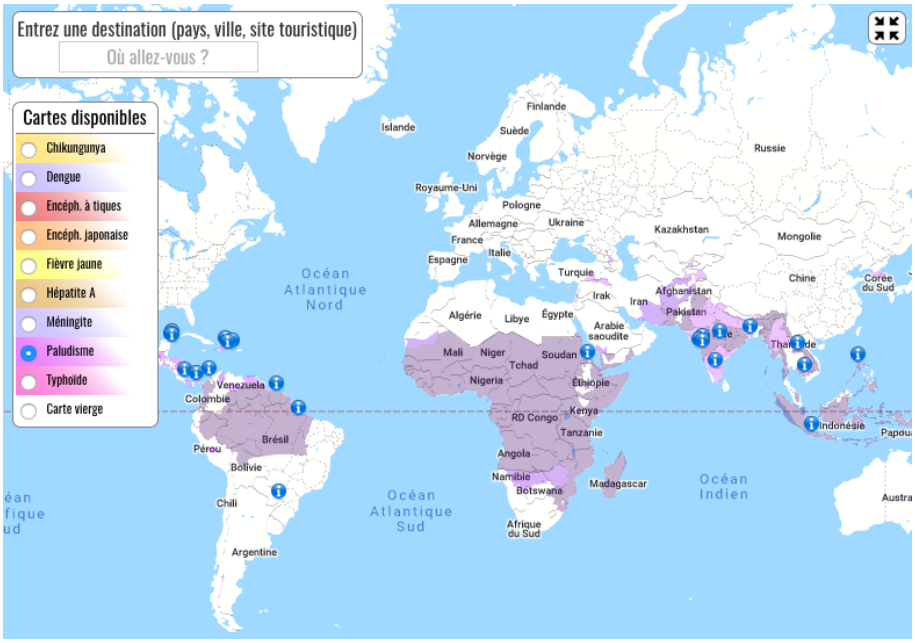


Figure 12 Carte des zones atteintes par le paludisme (application métis)

2. Retentissement embryo-fœtal

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus fréquente avec un retentissement sévère sur la grossesse, surtout chez les primipares (anémie, accès palustre grave, décès), et le fœtus (avortement spontané, accouchement prématuré, faible poids de naissance). Le risque de paludisme congénital est plus fréquent chez la voyageuse (10 % des naissances d'enfants de femmes atteintes de paludisme) que chez la femme enceinte vivant en zone d'endémie (0,5 %) du fait du développement progressif d'une immunité. (82) (83)

3. Conduite du diagnostic

Toute fièvre, après un séjour en zone d'endémie palustre, impose un avis médical en urgence. Dans le cadre du paludisme, le diagnostic de certitude est obligatoirement basé sur l'observation microscopique de formes parasitaires sanguines. (tableau 18) (84)

	Pl. falciparum	*Pl. vivax*	*Pl. ovale*	*Pl. malariae*
Allure générale du frottis sanguin ❶	monotone	panaché à faible parasitémie	panaché à faible parasitémie	panaché à faible parasitémie
Polyparasitisme (≥ 2 trophozoïtes/ hématie parasitée)	fréquent	inhabituel	possible	exceptionnel
Taille des hématies parasitées	standard	augmentée	augmentée	diminuée
Forme des hématies parasitées	standard	trapézoïdale et anguleuse	oblongue et frangée	standard
Granulations de Schüffner intra-érythrocytaires ❷	absentes	nombreuses et très fines	nombreuses et fines	absentes
Taches de Maurer intra-érythrocytaires ❸	occasionnelles	absentes	absentes	absentes
Pigment malarique ❹	limité	fin et dispersé	fin et dispersé	abondant et gros
Morphologie de l'anneau cytoplasmique des trophozoïtes matures	fine en 'bague' ou en 'écouteur' ou de localisation marginée	épaisse et amoeboïde ❺	épaisse et globuleuse	évasée en 'drapeau' ou en 'panier'
Morphologie du noyau des trophozoïtes matures ❻	ponctuée, parfois divisée	grosse, fragmentée et déformée	grosse et globuleuse	grosse
Morphologie des schizontes ❼ (si présents)	/	10 – 14 µm, 12 – 24 noyaux	10 µm, 8 – 12 noyaux	5 – 6 µm, 6 – 12
Morphologie des gamétocytes (si présents)	10 µm, falciforme	10 – 12 µm arrondie	8 – 10 µm, arrondie	5 – 6 µm, arrondie

❶ un frottis monotone décrit une préparation qui ne présente qu'un seul stade asexué, au contraire d'un frottis panaché qui permet d'observer au moins deux stades parasitaires différents ;
❷ les granulations de Schüffner sont des inclusions intra-cytoplasmiques très nombreuses et très fines, correspondant à des reliquats de membrane érythrocytaire, conséquences du remodelage de cette dernière au décours de l'entrée du mérozoïte dans l'hématie ;
❸ les taches de Maurer sont des inclusions intra-cytoplasmiques en forme en « coup d'ongle » limitées à une quinzaine par globule rouge ; elles correspondent possiblement à des renforcements du contour de la vacuole digestive parasitaire ;
❹ synonyme de « hémozoïne » ;
❺ définissant un cytoplasme parasitaire tortueux, aux contours entrelacés ;
❻ les trophozoïtes immatures sont très ressemblants les uns aux autres, quelle que soit l'espèce plasmodiale, et miment volontiers les trophozoïtes de *P. falciparum* ;
❼ synonyme de « mérontes ».

Tableau 18 Critères morphologiques microscopiques pour l'identification d'espèce plasmodiale (d'après Desoubeaux et Chandenier)

Les recommandations nationales récentes fournissent aux laboratoires un schéma des techniques à mettre en place (figure 13). Il convient, en premier lieu, d'associer une technique sensible (goutte épaisse, Quantitative Buffy Coat malaria test® ou technique de biologie moléculaire à réponse rapide) à un frottis mince. (85) La prise de sang doit être faite immédiatement, sans attendre un frisson ou un pic thermique, par ponction veineuse sur tube EDTA.

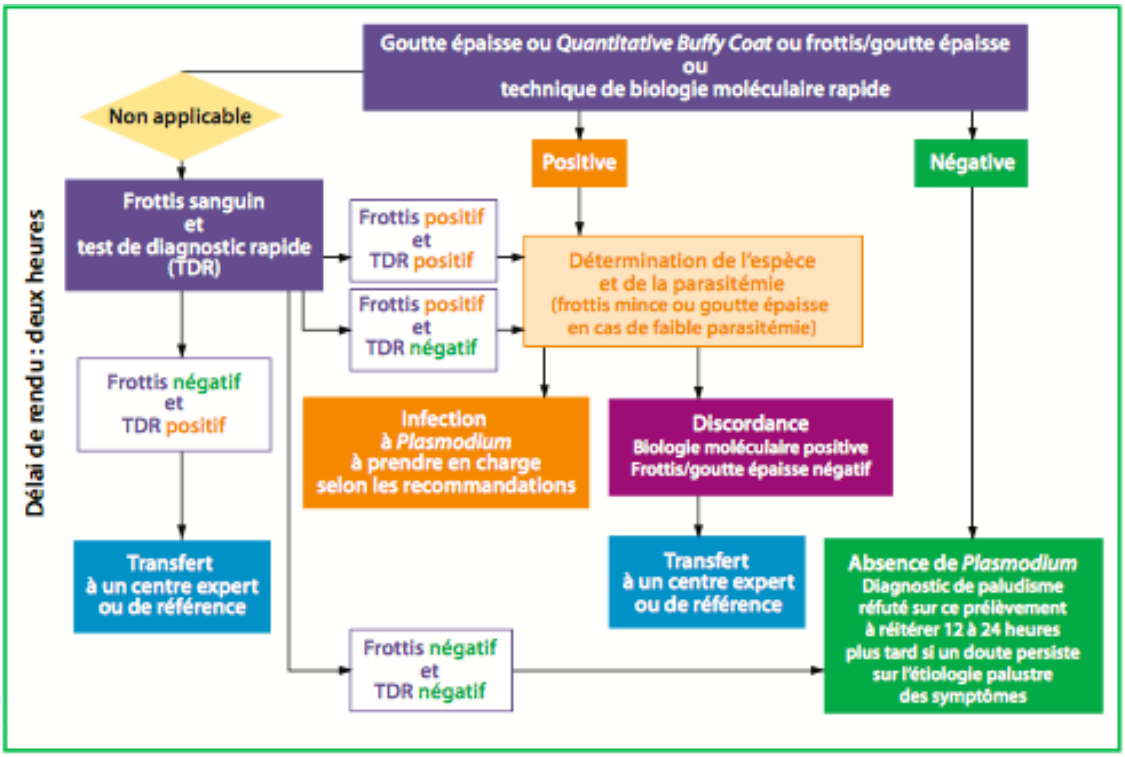


Figure 13 Logigramme du diagnostic parasitologique du paludisme (SPILF)

La conférence de consensus de 2007 (86) a précisé que le diagnostic du paludisme doit être réalisable 24 heures/24, et, les résultats transmis en moins de deux heures avec un contact direct entre le biologiste et le clinicien.

4. Traitement

La femme enceinte, considérée à risque de paludisme grave, doit être hospitalisée. Le paludisme à *P. falciparum* se traite par de la quinine ou de l'atovaquone/proguanil au cours du 1er trimestre de grossesse. Dès le 2e trimestre, c'est l'association artéméther/luméfantrine qui doit être privilégiée. (87)

5. Prévention

Un niveau d'exposition très élevé, l'état de santé de la future mère et la contre-indication de certaines molécules antipaludiques pendant la grossesse peuvent mener le médecin à déconseiller certains voyages à une femme enceinte. Le pharmacien d'officine joue un rôle dans la prévention du paludisme chez les femmes enceintes qui souhaiteraient voyager en zone d'endémie palustre. (87)

- **Protection personnelle anti-vectorielle**

La protection personnelle anti-vectorielle implique le port de vêtements couvrants, de couleur claire de préférence, et les parties découvertes du corps doivent, quant à elles, être protégées à l'aide d'un répulsif cutané. (83) Chez la femme enceinte, il faut se méfier des concentrations utilisées ainsi que du nombre maximal d'applications autorisé (tableau 13). Il faut appliquer le produit matin et soir sur toutes les zones découvertes du visage (le mettre sur ses mains, puis l'étaler sur les joues et le front) et du corps, en protégeant les yeux et les muqueuses, après la baignade ou après la douche et 20 minutes après une protection solaire. (53)

La protection contre les moustiques est primordiale pour limiter le risque d'arboviroses qui peuvent avoir des conséquences graves pendant la grossesse. Il est important de se protéger la nuit en prévention du paludisme, mais également, pendant la journée en prévention de la dengue ou du chikungunya par exemple. Ce sont des arboviroses, transmises par un moustique du genre *Aedes* à activité diurne, qui se manifestent par l'apparition brutale d'une fièvre avec céphalées, arthralgies, myalgies et éruption cutanée. La dengue n'entraîne pas de malformations chez le fœtus mais elle peut être responsable de fausses couches spontanées au 1er trimestre, de MFIU, d'accouchement prématuré et de retard de croissance chez le fœtus. En cas de dengue proche du terme, le risque d'hémorragie de la délivrance est majoré ainsi que celui de dengue néonatale. La transmission du chikungunya avant 22 SA peut, quant à elle, entraîner une MFIU et, à l'approche du terme, être à l'origine de formes sévères à type de convulsions, encéphalopathies, etc. (88)

- **Chimioprophylaxie antipaludique**

La chloroquine, dont l'intérêt est par ailleurs limité du fait des nombreuses résistances parasitaires, ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte en raison de son potentiel génotoxique. (88) Une contraception est indispensable chez les femmes en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après son arrêt.

La doxycycline est, quant à elle, déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse et contre-indiquée à partir du deuxième trimestre car elle expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait. Une prise au milieu d'un repas au moins une

heure avant le coucher pour éviter les ulcérations œsophagiennes et recours à une protection solaire adaptée pour éviter une phototoxicité.

Pour les femmes enceintes, l'association atovaquone 250 mg/proguanil 100 mg peut être prescrite en cas de séjour inévitable dans les zones où cette association est recommandée. Cependant, le bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) 2020 précise que « le suivi de grossesses exposées à cette association est insuffisant pour exclure un risque malformatif ou foetotoxique ». (55) La posologie est d'un comprimé par jour, à heure fixe, au cours d'un repas. Le traitement devra être débuté le jour d'arrivée, ou, 24 à 48 heures avant l'arrivée en zone à risque et poursuivi jusqu'à 1 semaine après le retour. La restriction d'utilisation de l'association au-delà de 3 mois a été levée.

En revanche, la méfloquine ne devra être envisagée, dans la chimioprophylaxie du paludisme, qu'en dernière intention en raison de ces effets indésirables. Elle pourra tout de même être prescrite à la posologie d'un comprimé de 250 mg par semaine. Le traitement devra être commencé 10 jours avant le départ, afin d'évaluer la tolérance de deux prises, et devra être poursuivi 3 semaines après le retour. La méfloquine ne doit pas être utilisée en cas d'antécédents neuropsychiatriques ou dépressifs. En effet, elle peut entraîner une anxiété, une paranoïa, des cauchemars, un syndrome dépressif ou même des idées suicidaires. (55) Les patientes doivent être informées de ce risque, arrêter le traitement et consulter un médecin si ces symptômes apparaissent.

Dans les zones de forte transmission palustre (Afrique subsaharienne principalement), l'OMS recommande le traitement préventif intermittent (TPI) du paludisme. Un schéma particulier qui consiste en l'administration de sulfadoxine-pyriméthamine, lors de chaque consultation prénatale, à partir du second trimestre de grossesse. (89) Cette stratégie s'adresse à des femmes résidant en permanence dans des zones fortement impaludées, et donc, partiellement protégées par leur immunité. Elle ne convient pas à des femmes vivant dans des zones indemnes de paludisme, effectuant un séjour limité dans un pays impaludé, qui ne seraient pas suffisamment protégées par ces prises espacées. Selon l'OMS, les TPI réduisent les épisodes de paludisme chez la mère, ainsi que les risques d'anémie maternelle, de parasitémie placentaire, de faible poids de naissance et de mortalité néonatale.

G. La femme enceinte voyageuse

La grossesse est une situation physiologique qui demande une attention particulière, mais, qui ne présente pas en elle-même une contre-indication à un voyage. La future maman qui voyage peut-être exposée à différents risques, en particulier d'infections, pouvant entraîner des conséquences graves pour le fœtus. C'est pourquoi, une femme enceinte qui souhaite voyager doit bien se préparer et consulter un médecin le plus tôt avant le départ. (90) La connaissance des caractéristiques du voyage est primordiale, afin d'identifier d'éventuelles contre-indications, et de donner à la mère les recommandations spécifiques de celui-ci. Les destinations avec une faible prise en charge obstétricale et néonatale, ainsi que, les pays à risque élevé de certaines infections sont déconseillés pour les femmes enceintes. (90)

1. Vaccination

Il est indispensable de confronter la gravité de l'infection, chez la mère et le fœtus, avec le bénéfice du vaccin et le risque d'effets indésirables pendant la grossesse. En effet, pour les vaccins vivants atténués, il existe un risque de transmission de la mère au fœtus et ils sont donc contre-indiqués chez les femmes enceintes. (90)

➔ Exemple de la vaccination antiamarile

Le vaccin contre la fièvre jaune, Stamaril®, est un vaccin vivant atténué, préparé à partir de la souche 17D-204 et cultivé sur embryon de poulet. Il ne doit pas être administré chez une femme enceinte, sauf si, le voyage prévu se situe en zone d'endémie (régions intertropicales d'Afrique et d'Amérique du Sud) ou épidémique et qu'il ne peut être repoussé. En effet, la gravité de la fièvre jaune est telle que la balance bénéfice/risque est favorable à la vaccination. C'est également la seule vaccination soumise au règlement sanitaire international. Le vaccin peut être administré à raison d'une dose 10 jours avant le départ. Il est disponible dans les centres de vaccination antiamarile, désignés par les Agences Régionales de Santé, et dans certains cabinets médicaux en Guyane. La vaccination est attestée par la délivrance d'un certificat international de vaccination. Une deuxième dose est recommandée, avant un nouveau

départ en zone endémique, chez les femmes ayant reçu le vaccin durant une grossesse et dont la vaccination initiale date de plus de dix ans. (91)

Il n'y a pas eu d'infection néonatale sévère rapportée après avoir vacciné une femme enceinte. Selon une enquête de tolérance de la vaccination contre la fièvre jaune chez les femmes enceintes (92), les données recueillies plaident en faveur de la bonne tolérance de la vaccination antiamarile quand elle est indiquée durant la grossesse.

2. Recommandations pratiques

a. Transports

Généralement, les compagnies aériennes n'acceptent pas les femmes enceintes après la 36e semaine en cas de grossesse simple et, après la 32e semaine en cas de grossesse multiple. Les longs voyages aériens sont déconseillés en fin de grossesse. (88) Au niveau maternel, les accidents thromboemboliques sont 5 à 10 fois plus fréquents chez les femmes enceintes que dans la population générale, en raison d'une dilatation veineuse sous l'effet de la progestérone, gène au retour veineux par compression du système cave et hypercoagulabilité physiologique majorée par la position assise prolongée. (90) Il faut donc une hydratation régulière au cours du vol, bouger fréquemment les jambes, se déplacer dans l'avion et suivre les programmes d'exercices proposés. Le port d'une contention élastique de classe 2 (pression à la cheville de 15 à 30 mmHg) doit être recommandé. (55)

b. Activités physiques et environnement

Le voyage est souvent propice à une activité physique inhabituelle qui peut majorer le risque d'accouchement prématuré. Certaines activités sportives sont incompatibles avec la grossesse (trekking, canyoning, plongée sous-marine). Les activités sont déconseillées au-dessus de 2000 m d'altitude en raison d'un risque de retard de croissance intra-utérin, de fausse couche ou d'une pré éclampsie. L'exposition prolongée au soleil et à la chaleur est à éviter, comme l'exposition au froid sans vêtements adaptés, et il faut se munir d'une crème solaire protectrice. Parmi les autres mesures non spécifiques, il est recommandé d'éviter de marcher pieds nus sur les

plages, les sols boueux ou humides, de s'allonger à même le sable, de ne pas se baigner dans les eaux douces et d'éviter les contacts avec les animaux. (55)

c. Hygiène alimentaire

L'hygiène alimentaire est à la base de la prévention de toutes les maladies à transmission féco-orale (turista, typhoide, hépatite A, etc.). (93)

- Lavage des mains avant les repas ou manipulations d'aliment et après être allé aux toilettes ;
- Ne boire que de l'eau en bouteille capsulée ou rendue potable et du lait pasteurisé ou bouilli ;
- Ne pas consommer de glaçons, de glaces artisanales ou de jus de fruits frais préparés de façon artisanale ;
- Préférer les plats chauds et éviter de consommer de la nourriture vendue dans la rue sauf si elle est bien cuite et le récipient encore fumant ;
- Bien cuire les viandes et poissons ;
- Laver ou peler les fruits soi-même et proscrire les crudités.

H. Covid-19 et grossesse

1. Introduction

La pandémie de Covid-19 est une infection due à un coronavirus, appelé SARS-CoV-2, apparu en Chine. Dans sa forme la plus courante, elle est à l'origine d'un syndrome grippal (hyperthermie, fatigue, toux, myalgies, céphalées, etc.) ou d'autres signes, comme l'anosmie et l'agueusie. La maladie peut aussi être découverte, de façon fortuite, lors de formes asymptomatiques. Toutefois, des tableaux plus graves de pneumopathie avec syndrome de détresse respiratoire aiguë ou, défaillance multi viscérale et décès sont observés, majoritairement chez les sujets âgés et les personnes présentant des comorbidités. Le virus se transmet principalement par les gouttelettes respiratoires, lors de contact étroit avec un sujet contagieux, et par l'intermédiaire des mains contaminées portées au visage. La période d'incubation serait d'environ 5 jours (entre 2 et 14 jours) et la période de contagiosité précéderait les symptômes de 48 heures. (94)

Les données publiées concernant la Covid-19 chez les femmes enceintes sont plutôt rassurantes avec l'absence de sur risque d'infection par rapport à la population générale. Pour autant, les femmes enceintes figurent parmi les personnes à risque de présenter une forme grave de l'infection, en particulier en présence de comorbidités (diabète, surpoids, hypertension artérielle, maladie chronique respiratoire, etc.) et au 3e trimestre. (95) Certaines études suggèrent que les femmes enceintes infectées auraient plus de risque d'accoucher prématurément, d'avoir recours à une césarienne, et celles-ci auraient plus souvent besoin de soins intensifs que les autres patientes. (96)

2. Retentissement embryo-fœtal

Les premières données ne mettent pas en évidence de cas de transmission verticale materno-fœtale de la Covid-19 (94) et le risque tératogène est, à ce jour, considéré comme extrêmement faible. (96) Cependant, il serait important d'étudier un échantillon plus large de patientes, et le cas de femmes infectées plus tôt pendant la grossesse, afin de conclure quant aux conséquences chez le fœtus.

3. Conduite du diagnostic

Actuellement, le dépistage de l'infection repose sur la réalisation d'un test RT-PCR, qui met en évidence ou non de l'ARN du virus après analyse par le laboratoire, à l'aide d'un écouvillon inséré profondément dans les fosses nasales. Le test est fiable mais peut donner des faux négatifs, quand la quantité de virus est trop faible pour être détectée, en début d'infection par exemple ou après 8 à 10 jours d'évolution car le virus n'est plus présent dans le nez. Le délai pour obtenir le résultat dépend de chaque laboratoire.

D'autres tests virologiques, appelés « antigéniques », sont également réalisés à partir d'un prélèvement nasal mais recherchent certaines protéines du virus. Ces tests sont moins sensibles que les tests RT-PCR mais plus rapides avec un résultat en 15 à 30 minutes.

La HAS est désormais favorable à la prise en charge des tests RT-PCR sur prélèvement salivaire, plus acceptable pour le patient, dans trois indications. (97)

- Chez les patients symptomatiques, en seconde intention, lorsque le prélèvement nasopharyngé est difficile ou impossible (déviation de la cloison nasale, patients très jeunes, patients présentant des troubles psychiatriques, etc.) ;
- En seconde intention chez les personnes contact pour qui un prélèvement nasopharyngé n'est pas envisageable ;
- En première intention chez les personnes asymptomatiques dans le cadre de dépistages ciblés à grande échelle en particulier s'ils sont répétés régulièrement (au sein d'écoles, personnel des établissements de santé, etc.).

Le délai pour obtenir le résultat n'est pas plus rapide que celui d'un test RT-PCR nasopharyngé et le prélèvement salivaire est moins sensible (3 à 11 %).

4. Traitement

Quel que soit le trimestre de la grossesse, une femme enceinte même pauci-symptomatique doit bénéficier d'une consultation médicale. La mise en place d'un traitement symptomatique est recommandée. A ce jour, aucun traitement spécifique n'a fait ses preuves pour traiter la Covid-19, mais, un grand nombre d'essais cliniques sont en cours (interférons, inhibiteurs de l'interleukine-6, antiviraux, etc.). (98)

Dans l'étude RECOVERY, la dexaméthasone (corticoïde aux propriétés anti-inflammatoires) a réduit le taux de mortalité d'un cinquième à J28 à la posologie de 6 mg par jour pendant 10 jours, en association aux soins standard, chez les patients sous oxygène. (96) Les corticoïdes peuvent être utilisés chez la femme enceinte mais la HAS rappelle, néanmoins, le manque de données dans cette population particulière.

5. Prévention

Le HCSP recommande aux femmes enceintes, dans un avis en date du 6 octobre 2020, des mesures barrières au quotidien (port d'un masque, hygiène des mains, distanciation sociale) et du télétravail dès que possible. (95) Aujourd'hui, en France, 3 vaccins contre la Covid-19 sont disponibles.

- Comirnaty® de **Pfizer/BioNTech** et mRNA-1273® de **Moderna**

Ils sont composés d'ARN messager (ARNm), non réplicatif, codant pour la protéine S du SARS-CoV-2 encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. Ils ne sont pas tératogènes ni foetotoxiques chez l'animal. Environ 30 000 femmes auraient déjà reçu un vaccin à ARNm contre la Covid-19 pendant leur grossesse et, jusqu'à maintenant, aucun effet maternel ou fœtal particulier n'a été rapporté. (99)

- AZD1222® de **AstraZeneca**

Il est composé d'un adénovirus de chimpanzé, non réplicatif, contenant le gène codant pour la protéine S du SARS-CoV-2. D'après le CRAT, « les études de toxicité sur la reproduction chez l'animal sont en cours. Aucun effet nocif n'est attendu, sur le développement du fœtus, sur la base des résultats d'une étude préliminaire ». (99)

La HAS précisait initialement, dans ses recommandations préliminaires de novembre 2020, qu'elle n'avait « pas inclus les femmes enceintes dans les populations à vacciner en priorité en raison de l'absence de données sur cette population exclue des essais cliniques », mais, rappelait que l'administration n'était pas contre-indiquée chez la femme enceinte. (100) D'après le CRAT, « si une patiente a déjà reçu la 1ère injection d'un vaccin, rien ne s'oppose à l'administration de la 2ème injection, selon le schéma vaccinal recommandé ». (99) En France, la vaccination contre la Covid-19 a été élargie aux femmes enceintes, avec ou sans comorbidités, conformément aux recommandations du Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale du 29 mars 2021, et ce, à partir du deuxième trimestre de la grossesse. On utilisera plutôt un vaccin à ARNm.

La situation est susceptible d'évoluer avec d'autres vaccins potentiels en cours de développement. Ainsi, le vaccin des laboratoires Johnson & Johnson à vecteur adénoviral, quatrième autorisé avec un schéma vaccinal à une dose, serait disponible prochainement. Malgré cela, l'émergence de nouveaux variants du virus soulève des interrogations sur l'efficacité des vaccins, et, se pose également la question de la durée de l'immunité.

IV. Conclusion

La majorité des médicaments administrés à la mère peuvent traverser le placenta et avoir des répercussions immédiates ou lointaines sur l'embryon, le fœtus ou le nouveau-né. Les risques fœtaux encourus dépendent du terme gestationnel de l'exposition.

- Effets tératogènes en début de grossesse (1er trimestre) ;
- Effets foetotoxiques à type d'atteinte de la croissance, ou, de la maturation histologique ou fonctionnelle des organes en place (2e et 3e trimestres) ;
- Effets néonataux liés le plus souvent à des expositions en fin de grossesse.

Il faut bien évaluer le bénéfice de la prise médicamenteuse avec le risque materno-foetal tout au long de la grossesse. Le pharmacien peut trouver des précisions sur le risque pour l'enfant à naître dans le RCP de tout médicament, et, peut se renseigner auprès des CRPV ou le CRAT. Il ne faut pas, pour autant, minimiser le traitement d'une femme enceinte car certaines pathologies sont-elles mêmes dangereuses pour le fœtus. L'apposition des pictogrammes se voulait sécurisant pour la prise médicamenteuse pendant la grossesse mais, malheureusement, a apporté une certaine confusion auprès des patientes. Dans ce contexte, le rôle du pharmacien est renforcé dans l'explication de ce message.

La grossesse rend également les femmes plus vulnérables aux infections, et, le risque de transmission mère-enfant est une préoccupation majeure. Les IMF peuvent entraîner, selon l'agent responsable et la période de contamination, un avortement spontané, une malformation, une MFIU, une maladie néonatale clinique ou inapparente à la naissance mais grave à distance. Le pharmacien joue donc un rôle important de sensibilisation, auprès des patientes, sur ces risques infectieux et leurs mesures préventives.

V. Bibliographie

1. Pinheiro EA, Stika CS. Drugs in pregnancy. Pharmacologic and physiologic changes that affect clinical care. Seminars in Perinatology. avr 2020;44(3):151221.

2. Panchaud A, Weisskopf E, Winterfeld U, Baud D, Guidi M, Eap CB, et al. Médicaments et grossesse. Modifications pharmacocinétiques et place du suivi thérapeutique pharmacologique. Therapies. 1 mai 2014;69(3):223-34.

3. Ansari J, Carvalho B, Shafer SL, Flood P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in pregnancy and parturition. Anesthesia & Analgesia. mars 2016;122(3):786-804.

4. Bénevent J, Lacroix I. Prise médicamenteuse et grossesse évaluer la balance bénéfice-risque. Actualités Pharmaceutiques. sept 2019;58(588):21-7.

5. Evain-Brion D, Berveiller P, Gil S. Le passage transplacentaire des médicaments. Therapies. janv 2014;69(1):3-11.

6. Bellet F, Joannet B, Marsille F, Mounier G, Guy C, Beyens M-N. Médicaments et grossesse. Ce que doit savoir le pharmacien d'officine. Actualités Pharmaceutiques. oct 2013;52(529):18-25.

7. CRAT. Médicaments et grossesse [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=24

8. Médicaments et grossesse. Impacts fœtaux et néonatals. 2020;5.

9. Vidal. Comment évalue-t-on les risques d'un médicament pendant la grossesse et l'allaitement? [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/medicaments-grossesse/medicaments-risques-grossesse/evaluation.html

10. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries. A systematic review. Pharmacoepidemiol Drug Saf. juill 2011;n/a-n/a.

11. Courrier D, Villier C, Jourdan S, Hoffmann P. Automédication et grossesse. Enquête auprès de 740 femmes enceintes dans le réseau périnatal Alpes-Isère. :11.

12. Csajka C, Jaquet A, Winterfeld U, Yvonne M, Einarson A, Panchaud A. Risk perception by healthcare professionals related to drug use during pregnancy. A Swiss survey. Swiss Med Wkly [Internet]. 7 mars 2014 [cité 27 déc 2020]; Disponible sur: http://doi.emh.ch/smw.2014.13936

13. ANSM. Médicaments et grossesse [Internet]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/(offset)/1

14. Buxeraud J. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Actualités Pharmaceutiques. mars 2020;59(594):31-2.

15. GPR. Grossesse et allaitement - En savoir + [Internet]. Disponible sur: http://sitegpr.com/fr/grossesse-et-allaitement/en-savoir/

16. Légifrance. Décret n°2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=CcYj1PddQ8RSy3Pyb7_7hlLdic3IxSR1nXRB0cGV928=

17. CRAT. Pictogrammes « Grossesse » sur les conditionnements extérieurs des médicaments [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1034

18. Bertrand D, Piedeloup I, Mattoug S, Liabeuf S, Gras-Champel V. Évaluation et impact des pictogrammes « grossesse » apposés sur les conditionnements extérieurs des médicaments. Enquête auprès de 281 femmes. Therapies. sept 2020;75(5):449-58.

19. Jonville-Bera AP. Le pictogramme « médicament et grossesse » de bonnes intentions mais des difficultés en perspective. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. mai 2018;46(5):455-7.

20. Elefant E, Mandelbrot L, Bouvenot G. Pictogrammes « Grossesse » sur les conditionnements de médicaments. Une intention louable, des conséquences incertaines. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. janv 2018;202(1-2):11-3.

21. Dizengremel S, Desmoulière A, Coubret A, Fougere É. Sécuriser la prise médicamenteuse au cours de la grossesse. Actualités Pharmaceutiques. déc 2019;58(591):12-4.

22. Bérard A, Abbas-Chorfa F, Kassai B, Vial T, Nguyen KA, Sheehy O, et al. The French Pregnancy Cohort. Medication use during pregnancy in the French population. Lupattelli A, éditeur. PLoS ONE. 17 juill 2019;14(7):e0219095.

23. Battu C. Troubles digestifs et grossesse. Actualités Pharmaceutiques. nov 2015;54(550):19-22.

24. Pr. Sahpaz. Homéopathie chez la femme enceinte. Faculté de pharmacie de Lille; 2020.

25. Vidal. Phytothérapie gingembre [Internet]. 2012. Disponible sur: https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gingembre-zingiber-officinalis.html

26. Comment mieux informer les femmes enceintes ? Recommandations pour les professionnels de santé. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. nov 2005;33(11):926-48.

27. CRAT. Antiémétiques - Grossesse et allaitement. 2020; Disponible sur: https://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=16

28. Pecriaux C. Place de la vitamine b6 dans le traitement des nausees et vomissements gravidiques. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. nov 2020;48(11):840-3.

29. Clere N. Prise en charge officinale des maux bénins durant la grossesse. Actualités Pharmaceutiques. févr 2019;58(583):41-3.

30. Battu C. Quels antalgiques pour soulager les lombalgies au cours de la grossesse ? Actualités Pharmaceutiques. nov 2015;54(550):16-8.

31. Battu C. Prise en charge des troubles du sommeil pendant la grossesse. Actualités Pharmaceutiques. nov 2015;54(550):30-2.

32. Battu C. Les affections ORL chez la femme enceinte. Actualités Pharmaceutiques. nov 2015;54(550):27-9.

33. Arnold KC, Flint CJ. Cytomegalovirus, Parvovirus B19, Varicella Zoster and Toxoplasmosis in Pregnancy. In: Obstetrics Essentials [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 5 nov 2020]. p. 199-207. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-57675-6_31

34. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Chirouze C, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales. Prévention des risques foetaux. 2019.

35. Picone O, Grangeot-Keros L. Rubéole et grossesse. EMC - Gynécologie-Obstétrique. nov 2005;2(4):343-53.

36. Miller E, Cradock-Watson E, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. :4.

37. Bouthry E, Picone O, Hamdi G, Grangeot-Keros L, Ayoubi J-M, Vauloup-Fellous C. Rubella and pregnancy. Diagnosis, management and outcomes. Prenat Diagn. déc 2014;34(13):1246-53.

38. Grangeot-Keros L, Bouthry E, Vauloup-Fellous C. La rubéole une question d'actualité ? La Presse Médicale. juin 2014;43(6):698-705.

39. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales [Internet]. 2020. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_29juin20.pdf

40. Blin A. Grossesse et vaccination. Actualités Pharmaceutiques. 1 juin 2019;58(587):46-8.

41. Charlier C, Le Mercier D, Salomon LJ, Ville Y, Kermorvant-Duchemin E, Frange P, et al. Varicelle, zona et grossesse. La Presse Médicale. 1 juin 2014;43(6, Part 1):665-75.

42. Bertholom C. Infections materno-fœtales virales. Option/Bio. 1 nov 2020;31(625):19-23.

43. Émile C. Infections materno-fœtales à cytomégalovirus. Quelles recommandations de dépistage ? Option/Bio. mai 2020;31(615-616):27-9.

44. HAS. Diagnostic par sérologie et/ou par recherche du génome viral de l'infection congénitale à cytomégalovirus. 2015;45.

45. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 12 sept 2020;396(10253):779-85.

46. La prévention de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte et chez le nouveau-né. 2018;30.

47. Dumont C, Segondy M, Boulot P, Foulongne V. Infection maternelle à Parvovirus B19 et anémie fœtale. Revue Francophone des Laboratoires. nov 2016;2016(486):78-80.

48. Vauloup-Fellous C. Diagnostic anténatal des infections virales materno-fœtales. Revue Francophone des Laboratoires. févr 2019;2019(509):28-34.

49. Brochot C, Debever P, Subtil D, Puech F. Quelles surveillance et thérapeutique appliquer en cas de contage avec le Parvovirus B19 en cours de grossesse ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité. févr 2008;36(2):204-11.

50. CDC. Parvovirus B19 and fifth disease [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.cdc.gov/parvovirusb19/about-parvovirus.html#prevention

51. Mallet H-P. Bilan de l'épidémie à virus Zika survenue en Polynésie française entre octobre 2013 et mars 2014. De la description de l'épidémie aux connaissances acquises après l'évènement. :7.

52. Brasil P, Calvet GA, Siqueira AM, Wakimoto M, de Sequeira PC, Nobre A, et al. Zika virus outbreak in Rio de Janeiro. Clinical characterization, epidemiological and virological aspects. Powers AM, éditeur. PLoS Negl Trop Dis. 12 avr 2016;10(4):e0004636.

53. Rogez S, Buxeraud J. Le virus Zika. Conseils au voyageur. Actualités Pharmaceutiques. sept 2016;55(558):43-5.

54. Hoen B, Schaub B, Funk AL, Ardillon V, Boullard M, Cabié A, et al. Pregnancy outcomes after ZIKV infection in French Territories in the Americas. N Engl J Med. 15 mars 2018;378(11):985-94.

55. Blanchon T, Bley D, Re C, Boher E, Bouchaud O, Gourlay-France C, et al. Avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 13 mars 2020. 2020;91.

56. Simonin Y. Atteintes congénitales associées au virus Zika. :8.

57. OMS. Prise en charge de la grossesse dans le contexte de l'infection à virus Zika. Lignes directrices provisoires. [Internet]. 2016. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204620/WHO_ZIKV_MOC_16.2_fre.pdf;jsessionid=26A314D0829011429A23C4778A3AAB15?sequence=1

58. Bertholom C. Grossesse et virus Zika. Option/Bio. sept 2019;30(603-604):15-6.

59. Villena I, Lachaud L. Toxoplasmose et grossesse. Revue Francophone des Laboratoires. févr 2019;2019(509):52-9.

60. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis. A meta-analysis of individual patients' data. The Lancet. 13 janv 2007;369(9556):115-22.

61. Robert-Gangneux F, Dion S. Toxoplasmose de la femme enceinte. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. oct 2020;33(5):209-20.

62. Villard O, Jung-Étienne J, Cimon B, Franck J, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, et al. Sérodiagnostic de la toxoplamose en 2010. Conduite à tenir et interprétation en fonction des profils sérologiques obtenus par les méthodes de dépistage. feuillets deBiologie. 2011;7.

63. Dardé M-L, FougEre É, Buxeraud J. Les médicaments de la toxoplasmose. Actualités Pharmaceutiques. 1 déc 2018;57(581, Supplement):22-6.

64. Emile C. La listériose en 2017. Option/Bio. juin 2017;28(563-564):24-5.

65. Bertholom C. Le point sur la listériose. Option/Bio. mai 2018;29(579-580):17-8.

66. Charlier C, Sellier Y, Bille E, Driessen M, Kermorvant E, Lecuit M. Listériose et grossesse. Protocole de prise en charge au sein de l'hôpital Necker-Enfants–Malades. La Revue Sage-Femme. sept 2019;18(4):199-203.

67. Charlier DC. Clinical features and prognostic factors of listeriosis. The MONALISA national prospective cohort study. 2017;17:10.

68. Bourée P, Dumazedier D, Lançon A. Listériose et grossesse. Une très mauvaise association. Option/Bio. 1 avr 2015;26(524):17-9.

69. Bertholom C. Syphilis et grossesse. Option/Bio. 1 sept 2019;30(603):18-20.

70. Benhaddou-Mihoubi N, Grange P, Dupin N. Syphilis congénitale. Revue Francophone des Laboratoires. févr 2019;2019(509):60-6.

71. HAS. Modification de la Nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de recherche du Treponema pallidum (bactérie responsable de la syphilis). 2015;47.

72. Bertholom C. Herpès et grossesse. Option/Bio. juill 2015;26(530):13-4.

73. Fouquet A, Jambon A-C, Canva V, Bocket-Mouton L, Gottrand F, Subtil D. Hépatite B et grossesse. Treize questions pratiques en période anténatale. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. juin 2016;45(6):531-9.

74. Bertholom C. Hépatite B et populations particulières. Option/Bio. avr 2018;29(577-578):17-8.

75. Sogni P. Grossesse et hépatites virales B et C. La Presse Médicale. juin 2015;44(6):654-9.

76. Sacoun E. Infection urinaire de la femme enceinte. Option/Bio. avr 2010;21(434):12.

77. Clere N. Prise en charge officinale des infections urinaires chez la femme.

Actualités Pharmaceutiques. janv 2017;56(562):39-41.

78. Bertholom C. Streptocoque B et transmission néonatale. Option/Bio. sept 2012;23(477):15.

79. Honderlick P, Gravisse J, Cahen P, Vignon D. Bilan bactériologique de six ans de dépistage du streptocoque de groupe B (SGB) au cours du dernier trimestre de la grossesse. Pathologie Biologie. 2010;3.

80. Defez M, Khizar F, Maurin M, Biot F, Pons J-C, Sergent F. Intérêt d'un test de PCR en temps réel en intrapartum en comparaison à la culture de fin de grossesse pour le dépistage du streptocoque du groupe B chez la femme enceinte. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. nov 2016;45(9):1151-8.

81. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce [Internet]. 2001. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_rec.pdf

82. Bourée P, Bisaro F, Couzigou C. Paludisme et grossesse. Revue Francophone des Laboratoires. mai 2008;2008(402):63-70.

83. Fougere É. Chimioprophylaxie du paludisme. Actualités Pharmaceutiques. mai 2019;58(586):14-7.

84. Desoubeaux G, Chandenier J. Diagnostic biologique du paludisme d'importation. Revue Francophone des Laboratoires. déc 2017;2017(497):34-43.

85. Durieux M-F. Diagnostic biologique du paludisme. Actualités Pharmaceutiques. mars 2018;57(574):25-9.

86. Prise en charge et prevention du paludisme d'importation a Plasmodium falciparum. Recommandations pour la pratique clinique 2007 (Revisions de la Conference de consensus 1999). Réanimation. juill 2008;17(5):e1-54.

87. Fougere É, Faucher J-F. Traitement et prophylaxie du paludisme en pratique. Actualités Pharmaceutiques. mars 2018;57(574):36-9.

88. Institut Pasteur de Lille. Femmes enceintes et femmes qui allaitent. Données et recommandations relatives aux voyages [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.pasteur-lille.fr/vaccinations-voyages/fiches_recommandations/FEMMES_ENCEINTES_OU_ALLAITANTES.pdf

89. OMS. Traitement préventif intermittent pour réduire le risque de paludisme pendant la grossesse [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.who.int/elena/titles/iptp-pregnancy/fr/

90. Charlier C, Consigny P-H. La femme enceinte voyageuse. La Presse Médicale. juin 2015;44(6):667-74.

91. Blin A. Voyages et vaccination. Actualités Pharmaceutiques. mars 2020;59(594):45-9.

92. Jidar K, Lucet C, Kuhmel L, Benabdelmoumen G, Poujol P, Consigny P. Enquête de tolérance de la vaccination contre la fièvre jaune chez les femmes enceintes. Médecine et Maladies Infectieuses. sept 2020;50(6):S172.

93. Faure S, Buxeraud J, Beaujard M. Conseils aux voyageurs. Actualités Pharmaceutiques. juin 2019;58(587):11-4.

94. Coulm B, Henquell C. Conséquences de l'infection à Sars-CoV-2 chez les femmes enceintes et les nouveau-nés. 2020;3.

95. HCSP. Avis relatif à l'activité professionnelle des femmes enceintes en période de circulation du SARS-CoV-2. 2020;23.

96. Peyronnet V, Sibiude J, Huissoud C, Lescure F-X, Lucet J-C, Mandelbrot L, et al. Infection par le SARS-CoV-2 chez les femmes enceintes. Actualisation de l'état des connaissances et de la proposition de prise en charge. CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. déc 2020;48(12):858-70.

97. HAS. Avis n° 2021.0007/AC/SEAP du 10 février 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux modifications des conditions d'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, à la détection du génome du virus SARS-Cov-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification (RT-PCR) sur prélèvement salivaire. 2021;

98. Martínez-Sánchez N, De la Calle Fernández-Miranda M, Bartha J. Safety profile of treatments administered in Covid-19 infection in pregnant women. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia. févr 2021;S0210573X21000071.

99. CRAT. Vaccins contre la Covid 19 - Grossesse et allaitement [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=17

100. HAS. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. 2020;58.

Université de Lille

Faculté de Pharmacie
de Lille

3 Ave du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
03 20 96 40 40
http://pharmacie.univ-lille.fr

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : Van Droomme Solène INE : 0906 04 29 15F

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 19 / 05 / 2021 (jour / mois / année) à 17 h 15 Amphithéâtre ou salle : CURIE

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : DINE Prénom : Thierry

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 17/3/21

Signature :

REÇU le 15 AVR. 2021 Rép :

Avis du président du jury

Nom : Aliouat Prénom : El-Mokhtar

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 19/03/21

Signature :

Décision du Doyen

☒ Favorable

☐ Défavorable

Le 16/04/2021

Le Doyen

B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NAV 2020

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : VAN DROMME
Prénom : Solène

Titre de la thèse : Risques médicamenteux et infectieux pendant la grossesse

Mots-clés : grossesse ; médicament ; infections ; fœtus.

Résumé :

L'exposition, volontaire ou non, de femmes enceintes aux médicaments est une situation fréquente. Cependant, la plupart des traitements administrés pendant la grossesse traversent le placenta, atteignent le fœtus et peuvent, potentiellement, avoir des conséquences néfastes pour l'enfant à naître. L'évaluation du rapport bénéfice/risque, pour la mère et le fœtus, n'est pas toujours évidente à mesurer et le pharmacien doit souvent conseiller une femme enceinte sur sa prise médicamenteuse, notamment, pour les maux bénins de la grossesse. Par ailleurs, des infections d'étiologies virale, bactérienne ou parasitaire peuvent survenir pendant la grossesse et être à l'origine d'atteintes du fœtus. A l'officine, le pharmacien doit par conséquent pouvoir renseigner une femme enceinte sur les risques infectieux, souvent méconnus et lui expliquer les mesures de prévention.

Membres du jury :

Président : Aliouat El-moukhtar, Professeur de parasitologie et biologie animale, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur de thèse : Dine Thierry, Professeur de pharmacologie pharmacocinétique pharmacie clinique et Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Standaert Annie, Maître de Conférences en parasitologie et biologie animale, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Chauveau Marine, Médecin généraliste, Wattignies