HAL
open science

Rôle du pharmacien dans la prévention préconceptionnelle : élaboration d'une brochure d'informations à destination des pharmaciens

Céline Chaussard

▶ **To cite this version:**

Céline Chaussard. Rôle du pharmacien dans la prévention préconceptionnelle : élaboration d'une brochure d'informations à destination des pharmaciens. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01770654

HAL Id: hal-01770654

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770654v1

Submitted on 2 Nov 2020

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2015

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 Juin 2015, sur un sujet dédié à :

ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PREVENTION PRECONCEPTIONNELLE : ELABORATION D'UNE BROCHURE D'INFORMATIONS A DESTINATION DES PHARMACIENS

pour obtenir

le **Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **CHAUSSARD Céline**

née le 29 Juillet 1990 à Thionville

Membres du Jury

Président	M. Stéphane GIBAUD	Maître de conférences des Universités, Université de Lorraine, Praticien hospitalier
Directeur	Mme Marie SOCHA	Maître de conférences des Universités, Université de Lorraine, Praticien hospitalier
Juges	M. Olivier MOREL	PU-PH de Gynécologie-Obstétrique au CHU de Nancy
	Mme Virginie PORTNER	Pharmacien officinal

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus ENSAIA	Raphaël DUVAL
Responsable de la Communication	Marie-Paule SAUDER
Responsable de la Cellule de Formation Continue et individuelle	Béatrice FAIVRE
Responsable de la Commission d'agrément des maîtres de stage	Béatrice FAIVRE
Responsables des échanges internationaux	Bertrand RIHN
Responsable ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86*	*Droit en Santé*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**<u>Disciplines du Conseil National des Universités</u> :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N’ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon Président de thèse,

Monsieur Stéphane GIBAUD,

Vous m'avez fait l'honneur de Présider ce jury de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude et de mes sincères remerciements.

A ma Directrice de thèse,

Madame Marie SOCHA,

Merci de m'avoir fait le plaisir d'accepter de diriger cette thèse. Merci pour votre disponibilité tout au long de ce travail, pour vos conseils pertinents, votre gentillesse et votre enthousiasme. Veuillez recevoir mes très sincères remerciements, et être assurée de mon profond respect.

A mes juges,

Monsieur Olivier MOREL,

Vous m'avez fait l'honneur de juger mon travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

Madame Virginie PORTNER,

Pour m'avoir fait le plaisir d'accepter de faire partie du jury. Pour vos enseignements au cours de mon stage de 6ème année et surtout pour tout votre soutien, vos encouragements et votre bonne humeur, je vous en remercie très sincèrement.

A ma famille et mes amis,

A mes parents,

Parce que depuis que je suis toute petite vous m'avez donné l'envie de travailler et de donner le meilleur de moi-même afin que je puisse croire en mes rêves…
Je vous dédie cette thèse et vous remercie de tout mon cœur,
Pour tout votre amour, vos encouragements et votre soutien,
Pour toute la fierté dont vous me témoignez,
Pour toutes les valeurs que vous m'avez enseignées, Merci.

A Michaël,

Pour ta présence et ton soutien à chaque étape de ma vie depuis bientôt 10 ans,
Pour avoir toujours été là pour moi,
Pour me redonner force, courage et confiance en moi, même dans les moments de doute,
Pour la nouvelle vie que tu m'as offerte et que nous avons commencée ensemble à Dijon, et pour tous les moments de bonheur qu'il nous reste à vivre…
Je souhaite te dire merci de tout mon cœur… Aujourd'hui est le début du reste de notre vie.

A ma grand-mère, pour sa présence et son amour,

A mes grands-parents, qui me regardent d'en haut aujourd'hui et qui seront fiers de moi,

A toute ma famille, et ma belle-famille,

Pour tous vos encouragements, je vous dis un grand MERCI.

A Nathalie et Jean-Louis, Laura et Kevin,

Pour m'avoir si bien accueillie chez vous depuis tant d'années. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi et pour tout le soutien et les encouragements que vous savez m'apporter.

A Amélie,

Merci pour ces belles années de fac avec toi, et merci d'être encore là pour moi… Je sais que cette belle amitié durera.

A Lucie B., Lucie C., Floriane, Vanessa, Marie, Elodie, Aurélie, Lindsay

Les études sont une sacrée aventure, merci d'avoir rendu ces années plus belles, plus drôles et plus douces. Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

A toute l'équipe de la pharmacie de la Source de Metzervisse, Virginie, Catherine, Maëlle, Stéphanie, Aurélie, Valérie, Chrystelle, Roselyne et Geoffrey,

Merci pour tout ce que vous m'avez appris au cours de mon stage de 6ème année,

Merci pour votre bonne humeur, vos conseils et votre amitié.

TABLE DES MATIERES

TABLES DES ILLUSTRATIONS
TABLE DES ANNEXES
ABREVIATIONS ET ACRONYMES
INTRODUCTION 1
PREMIERE PARTIE : ETAT DES CONNAISSANCES
1 Physiologie de la grossesse 3
1.1 Développement d'une grossesse normale et périodes à risque 3
1.1.1 Les différentes étapes du développement 3
1.1.2 Rôle du placenta 6
1.1.3 Rôle du liquide amniotique 7
1.1.4 Adaptations de l'organisme maternel à la grossesse 7
1.2 Modifications pharmacocinétiques 8
1.2.1 Absorption 8
1.2.2 Distribution 9
1.2.3 Métabolisme 9
1.2.4 Elimination 10
2 Consultation préconceptionnelle 11
2.1 Nécessité d'une prévention avant la grossesse 11
2.2 Déroulement de la consultation 13
2.2.1 Interrogatoire ou recueil d'informations (Figure 5) 14
2.2.2 Examen clinique 18
2.2.3 Bilans biologiques (Figure 7) 19
2.2.4 Vaccinations (Figure 8) 21
2.2.5 Alimentation et habitudes de vie 21
2.2.6 Supplémentation en acide folique (vitamine B9) 22
3 Le risque tératogène 24
3.1 Définition de la tératogénicité 24
3.2 Historique 24
3.2.1 Naissance d'une science 24
3.2.2 La découverte des premiers agents tératogènes 25

3.2.3 Prise de conscience du potentiel tératogène des médicaments : l'affaire Thalidomide....25
3.2.4 La découverte de la toxicité de l'alcool sur la grossesse....30
3.2.5 L'affaire du Distilbène....31
3.3 Principes de tératogénèse....35
3.4 Développement du médicament et tératogénèse....36
3.4.1 L'après Thalidomide....36
3.4.2 Etudes pharmaco-toxicologiques : effets du médicament sur la reproduction..39
3.5 Principales molécules tératogènes....40
3.5.1 Médicaments dont la tératogénicité est certaine....40
3.5.2 Médicaments non tératogènes....43
3.5.3 Les autres médicaments....43
3.5.4 Classification de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)....44
3.6 Autres substances tératogènes....45
3.6.1 Tabac....45
3.6.2 Alcool....46
3.6.3 Drogues....47
3.7 Le rôle du pharmacien dans la prévention du risque tératogène....48
4 Le risque infectieux....50
4.1 Toxoplasmose....50
4.1.1 Description et épidémiologie....50
4.1.2 Intérêt de la sérologie de la toxoplasmose au cours de la consultation préconceptionnelle....50
4.2 Listériose....52
4.2.1 Description et épidémiologie....52
4.2.2 La prévention de la listériose au cours de la grossesse....52
4.3 Rubéole....53
4.3.1 Description et épidémiologie....53
4.3.2 Intérêt de la sérologie de la rubéole au cours de la consultation préconceptionnelle....53
4.4 Coqueluche....54
4.4.1 Description et épidémiologie....54
4.4.2 Vaccination préconceptionnelle et stratégie de cocooning....54

4.5 Varicelle 55
4.5.1 Épidémiologie.....55
4.5.2 Prévention préconceptionnelle 55
5 Les grossesses à risque.....57
5.1 L'âge maternel 57
5.2 Le poids maternel.....58
5.3 Hypertension artérielle 60
5.3.1 HTA préexistante 61
5.3.2 Hypertension gravidique.....62
5.3.3 Prééclampsie 63
5.4 Diabète.....65
5.4.1 Les différents types de diabètes.....65
5.4.2 Effets de la grossesse sur le diabète.....66
5.4.3 Effets du diabète sur la grossesse.....66
5.4.4 Dépistage et diagnostic.....68
5.4.5 Traitement.....68
5.5 Epilepsie 70
5.5.1 Définition et épidémiologie 70
5.5.2 Nécessité de programmer la grossesse 70
5.5.3 Impact de la grossesse sur la pathologie.....71
5.5.4 Impact de l'épilepsie sur la grossesse 71
5.5.5 Recommandations de traitement chez la femme en âge de procréer 72
5.6 Dysthyroïdies 74
5.6.1 Physiologie thyroïdienne et grossesse 74
5.6.2 Hypothyroïdie et grossesse.....75
5.6.3 Hyperthyroïdie et grossesse.....76
5.6.4 Carence en iode et grossesse.....78
5.7 Asthme.....78
5.7.1 Conséquences de l'asthme sur la grossesse 79
5.7.2 Effets de la grossesse sur l'asthme.....79
5.7.3 Traitement au cours de la grossesse.....79
DEUXIEME PARTIE : ELABORATION D'UN SUPPORT D'INFORMATIONS
1 Le rôle du pharmacien dans la prévention préconceptionnelle 81

2 Structure et contenu de la brochure.....82
3 La brochure.....82
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION
1 Intérêt de la brochure 102
2 Limites.....102
CONCLUSION 103
REFERENCES.....105

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : De la fécondation à l'implantation[2] 3

Figure 2: Calendrier tératologique de la 3ème à la 42ème semaine d'aménorrhée (SA) [3] 5

Figure 3 : Développement embryonnaire et fœtal de la 1ère semaine de grossesse à la 38ème [6] 6

Figure 4 : Contenu de la consultation préconceptionnelle selon le rapport de la HAS de 2007 "suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risques identifiées"[16] 12

Figure 5 : Contenu du recueil d'informations lors de la consultation préconceptionnelle selon la HAS[17] 14

Figure 6 : Eléments du recueil d'information concernant les antécédents médicaux selon les recommandations de la HAS de 2009[17] 15

Figure 7 : Bilans biologiques recommandés au cours de la consultation préconceptionnelle selon un rapport de la HAS en 2009[17] 19

Figure 8 : Recommandations de vaccinations au cours de la consultation préconceptionnelle selon la HAS [17] 21

Figure 9 : Aliments riches en folates[25] 23

Figure 10: Publicité pour le Distaval[30] 26

Figure 11 : Nourrisson atteint de phocomélie[31] 27

Figure 12 : Enfants du Thalidomide jouant dans un centre de Cologne spécialisé pour les enfants souffrant de dysmélies, 24 Mars 1968[34] 28

Figure 13 : Faciès typique du syndrome d'alcoolisation fœtale[38] 30

Figure 14 : pictogramme d'information "zéro alcool pendant la grossesse" sur les boissons alcoolisées[41] 31

Figure 15 : Publicité américaine de 1957 pour le DES [42] 32

Figure 16 : Logo de l'étude 3 générations[42] 33

Figure 17 : Niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse selon l'ANSM[57] 44

Figure 18 : Cycle de Toxoplasma gondii [59] 50

Tableau I : Fécondité générale, fécondité selon le groupe d'âges de la mère et âge moyen des mères à l'accouchement, France métropolitaine[72] 58

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Brochure « J'ai un projet de bébé… Je consulte ! » disponible sur le site du Cespharm (www.cespharm.fr).....110

Annexe 2 : Affiche du Cespharm « J'ai un projet de bébé… Je demande conseil à mon pharmacien ! » disponible sur le site du Cespharm (www.cespharm.fr) 113

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ACC	Adénocarcinome à cellules claires
AFTN	Anomalies de Fermeture du Tube Neural
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARA II	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
ATS	Antithyroïdien de synthèse
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CNGOF	Collège National des Gynécologues-obstétriciens de France
CRAT	Centre de Référence sur les Agents tératogènes
CTS	Comité Technique des Spécialités
DES	Diéthylstilbestrol (Distilbène®)
DG	Diabète Gestationnel
DT1	Diabète de Type 1
DT2	Diabète de Type 2
FDA	Food and Drug Administration
GEU	Grossesse Extra-Utérine
HAS	Haute Autorité de Santé
HCG	Hormone chorionique gonadotrope
HFM	Hémorragie Fœto-maternelle
HRP	Hématome rétroplacentaire
HTA	Hypertension artérielle
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMC	Indice de Masse Corporelle
IgG	Immunoglobuline G

IgM	Immunoglobuline M
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
MAPA	Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAS	Pression Artérielle Systolique
PE	Pré-éclampsie
RAI	Recherche des Agglutinines Irrégulières
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
SA	Semaine d'aménorrhée
SAF	Syndrome d'Alcoolisation Fœtale
TBG	Thyroxin binding globulin
TRH	Thyrotropin releasing hormone
TSH	Thyroid stimulating hormone
VZV	Virus Varicelle-Zona

INTRODUCTION

Pour beaucoup de couples, et grâce à la généralisation des méthodes de contraception, la conception d'un enfant est aujourd'hui un choix et peut donc être préparée. La grossesse est une étape importante dans la vie d'une femme, c'est aussi une période à risques pour sa santé et celle de son futur enfant.

D'après l'étude OpinionWay réalisée an 2013 par la fondation de coopération scientifique sur la grossesse et la prématurité (Premup), 20 % des grossesses sont considérées comme des grossesses pathologiques (diabète gestationnel, hypertension gravidique…). Ces grossesses dites pathologiques sont aujourd'hui à l'origine de plus de la moitié des handicaps de l'enfant. Or, une partie des risques et complications peuvent être identifiés et prévenus bien avant la conception.[1]

Cependant, d'après cette même étude, 58 % des femmes ont déclaré n'avoir rien fait pour préparer médicalement leur grossesse et seules 21 % des femmes enceintes avaient consulté leur médecin avant d'être enceinte. Cette consultation est appelée consultation préconceptionnelle et a été mise en place par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2007 en vue de remplacer le certificat prénuptial supprimé la même année. [1]

Par ailleurs, d'après un rapport de l'académie nationale de médecine sur la « prévention des risques pour l'enfant à naitre et la nécessité d'une information bien avant la grossesse » paru en 2006, la prévention préconceptionnelle doit impliquer tous les professionnels de santé, et donc également les pharmaciens.[2]

Je me suis donc demandé au cours de ce travail comment le pharmacien, dans son exercice professionnel, peut intervenir dans ces actions de prévention et quelles sont les connaissances dont il a besoin pour informer ses patientes. De là est venue l'idée de réaliser une brochure pour expliquer au pharmacien l'intérêt de cette consultation dans la prévention des risques au cours de la grossesse, afin qu'il puisse lui aussi être acteur de cet enjeu de santé publique et participer à l'amélioration de la santé des futures mères et de leurs futurs enfants.

Au cours de ce travail bibliographique, nous verrons donc dans un premier temps un rappel sur la physiologie de la grossesse, puis nous étudierons le contenu et l'intérêt de la consultation préconceptionnelle, avant d'aborder le risque tératogène, le risque infectieux, et pour finir les grossesses à risques.

Ce travail est ainsi complété par la réalisation d'une brochure à destination des pharmaciens officinaux et de leurs équipes, et dont la vocation est de les aider à comprendre l'intérêt de cette consultation pour pouvoir en parler aux femmes qui ont un désir de grossesse et pour pouvoir répondre à leurs éventuelles questions.

PREMIERE PARTIE : ETAT DES CONNAISSANCES

1 Physiologie de la grossesse

1.1 Développement d'une grossesse normale et périodes à risque

1.1.1 Les différentes étapes du développement

1.1.1.1 Fécondation

Il y a rencontre de deux gamètes haploïdes : un ovule et un spermatozoïde. Après les différentes étapes de réaction acrosomique, dissolution de la zone pellucide et pénétration du spermatozoïde, il y a fusion des deux pronucléus et de leurs chromosomes. On aboutit à la formation d'un œuf à deux cellules appelées blastomères : la diploïdie est rétablie. [3]

1.1.1.2 Période pré-embryonnaire ou péri-implantatoire

Elle correspond à la première semaine de développement de l'œuf qui va migrer vers la cavité utérine et se segmenter. (Figure 1)

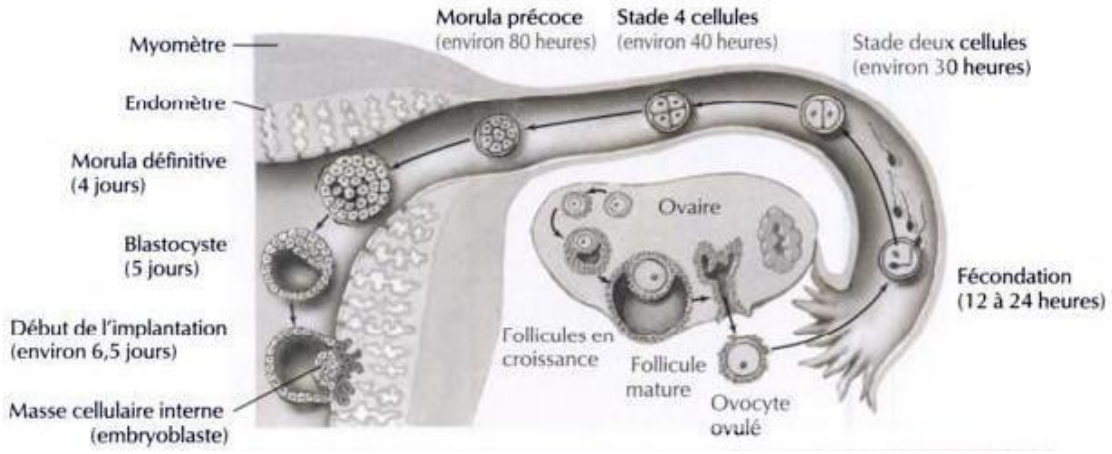


Figure 1 : De la fécondation à l'implantation [4]

Au 4ème jour après la fécondation, l'œuf est au stade morula de 64 cellules, les cellules au centre ont gardé leur forme sphérique et celles en périphérie s'aplatissent pour former une paroi.

Au 6ème jour, l'œuf passe au stade de blastocyste : les couches cellulaires périphériques forment le trophoblaste, les cellules centrales forment le bouton embryonnaire à un pôle du blastocyste tandis qu'à l'autre pôle se forme une cavité appelée blastocèle.

La fixation de l'œuf a lieu vers le 7ème jour, et marque le début de la gestation, c'est le début de l'implantation. Des modifications de l'endomètre ont lieu grâce aux sécrétions du corps jaune et vont permettre l'implantation du blastocyste par son pôle embryonnaire. Il en résulte la formation du syncytiotrophoblaste, à l'origine du placenta et de la sécrétion de β-h CG (hormone chorionique gonadotrope).

A la fin du 9ème jour, l'œuf a entièrement pénétré dans l'endomètre. C'est la nidation, qui se termine au 14ème jour après la fécondation. [3]

Durant ces 2 semaines s'applique la « loi du tout ou rien » : en cas d'exposition à des agents exogènes toxiques, soit il y a défaut d'implantation ce qui provoque un avortement spontané sans même que la femme ne s'en rende compte, soit le dommage est compensé car les cellules sont encore totipotentes et il y a absence d'effets. Cependant, il convient tout de même d'être prudent lors de la prise de médicaments lors des deux premières semaines de grossesse et de prendre en compte la demi-vie d'élimination du produit qui peut empiéter sur la période la plus à risque : la période embryonnaire. Un médicament tératogène pris pendant la période péri-implantatoire et arrêté avant la période embryonnaire pourra tout de même avoir des effets sur l'embryogénèse si sa demi-vie d'élimination est longue.
[5], [6], [7]

1.1.1.3 Période embryonnaire et embryogénèse

Il s'agit de la période qui s'étend du 15ème jour au 56ème jour après la fécondation.
C'est lors de la troisième semaine que se forment les 3 feuillets primitifs : l'ectoderme, le mésoblaste et l'endoderme. A la fin de la semaine se forme le tube neural.

A ce stade apparaissent chez la femme les premiers signes cliniques et biologiques de la grossesse : aménorrhée, tension et gonflements des seins, nausées et vomissements, pollakiurie, et présence des gonadotrophines (β-hCG) dans les urines.

Au cours du deuxième mois, la morphogénèse et l'organogénèse se poursuivent avec l'ébauche des différents organes selon un calendrier précis (figures 2 et 3 en 1.1.1.5).
L'ectoblaste donnera les tissus nerveux et l'épiderme. Le mésoblaste sera à l'origine du squelette, des muscles, du tissu conjonctif, de l'appareil rénal et circulatoire. L'entoblaste à l'origine des glandes digestives, de l'épithélium digestif et respiratoire.[3], [5], [8]

C'est la période de développement la plus à risque, car l'exposition à des agents extérieurs toxiques peut conduire à des atteintes ou malformations des organes en cours

d'ébauche. C'est donc une période à risque maximal, d'autant plus que durant cette période, la femme peut encore ignorer qu'elle est enceinte.[5]

1.1.1.4 Période fœtale

Après le 56ème jour, on ne parle plus d'embryon mais de fœtus. Les organes continuent leur croissance, leur maturation et leur différenciation.

Si il y a exposition du fœtus à des agents toxiques, les anomalies ne seront pas morphologiques mais plutôt fonctionnelles et auront des conséquences très variables, avec des possibles retards de croissance, retards de maturation histologique, ou encore cancérogénèse à distance. Ces anomalies sont donc moins visibles à la naissance que celles survenues pendant la phase embryonnaire mais peuvent avoir de lourdes conséquences, notamment sur le développement psychomoteur de l'enfant.[5], [6]

1.1.1.5 Calendrier tératologique

Les figures 2 et 3 illustrent sous forme de tableau les périodes embryonnaires et fœtales avec les risques d'atteintes correspondants.

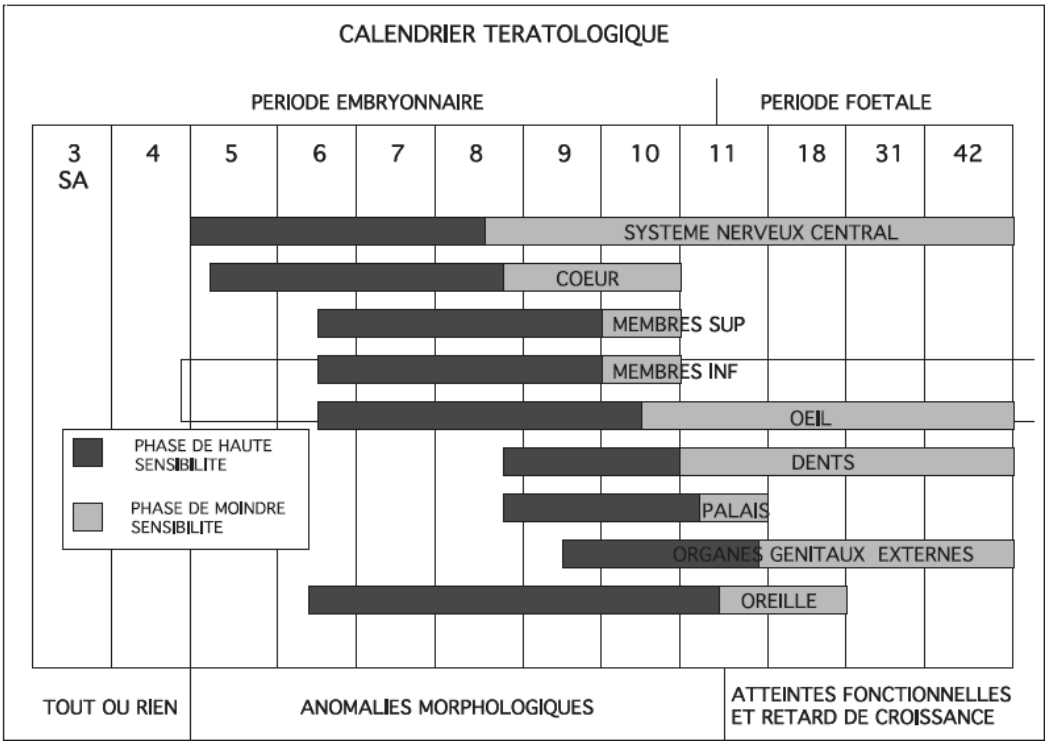


Figure 2: Calendrier tératologique de la 3ème à la 42ème semaine d'aménorrhée (SA) [5]

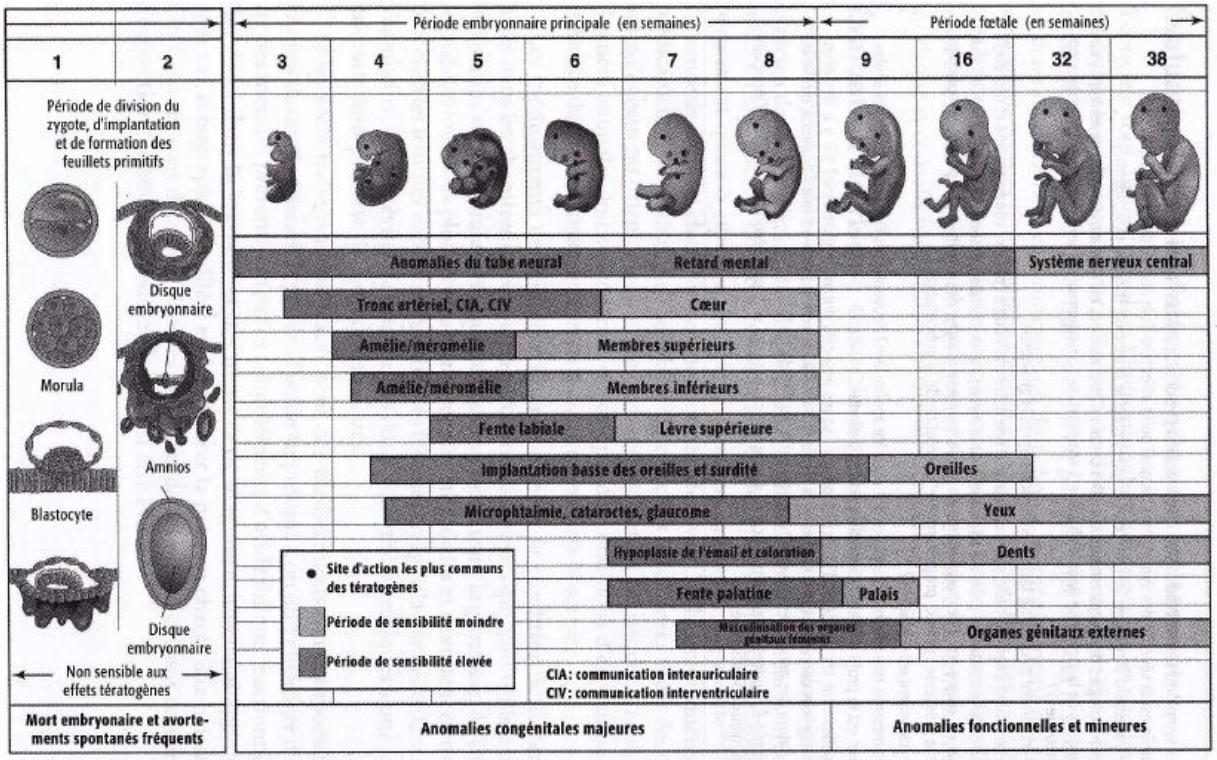


Figure 3 : Développement embryonnaire et fœtal de la 1ère semaine de grossesse à la 38ème [8]

1.1.2 Rôle du placenta

Le placenta est issu de la cellule trophoblastique, c'est un organe transitoire qui a pour principal rôle d'assurer les échanges sanguins fœtaux-maternels. Il mesure à terme environ 25 cm de diamètre pour 4 cm d'épaisseur, correspondant à une superficie d'échanges d'environ 12 m^2. Le sang fœtal circule dans les villosités choriales, c'est au niveau de ces villosités que se font les échanges, en contact avec le sang maternel dans la chambre intervilleuse.

Le placenta humain est donc dit de type hémochorial.

Les échanges se font par diffusion passive, diffusion facilitée, transport actif ou encore par transendocytose, selon le type et la taille des molécules. [9], [10]

Pendant longtemps, on a considéré que le placenta jouait le rôle de barrière, protégeant le fœtus des agressions extérieures (toxiques, médicaments, agents infectieux).

En fait le placenta joue plus un rôle de filtre entre le sang maternel et le sang fœtal. Les échanges fœto-maternels augmentent au cours de la grossesse puisqu'ils dépendent entre autres : de la superficie de la membrane d'échange qui augmente avec l'âge gestationnel, tandis que l'épaisseur de cette membrane diminue ; ainsi que du débit de perfusion qui augmente avec le terme de la grossesse. [11]

Les échanges concernent des gaz (oxygène et dioxyde de carbone), l'eau, des électrolytes (sodium, chlorure, potassium, fer, calcium), des protéines, les hydrates de carbone, les lipides, les vitamines hydrosolubles et liposolubles, les anticorps maternels (seules les immunoglobulines G passent dans le placenta et confèrent au fœtus une immunité passive), mais aussi à des degrés divers des agents infectieux ou toxiques, ainsi que de nombreux médicaments.

Les facteurs favorisant le passage dans le placenta des médicaments sont entre autres : une masse moléculaire inférieure à 1000 Daltons, une forte liposolubilité, une absence d'ionisation, et une faible liaison aux protéines plasmatiques.

Le placenta a également un rôle dans la sécrétion d'hormones qui sont essentielles au développement normal de la grossesse et de la croissance du fœtus (notamment : progestérone, œstrogènes et hormones chorioniques).

[12], [9], [11], [13]

1.1.3 Rôle du liquide amniotique

Le liquide amniotique est un liquide clair et aqueux, constitué en majorité d'eau (96 %), mais également d'électrolytes, de protéines (dont l'alpha-fœtoprotéine, marqueur de malformations du tube neural), de lipides, d'hormones, de bilirubine (marqueur de malformations digestives et de maladie hémolytique en cas d'incompatibilité fœto-maternelle), de créatinine (critère de maturité rénale et d'accroissement musculaire), d'acide urique, d'urée et de glucose.

Il est à la fois d'origine maternelle et sécrété par les cellules amniotiques, mais également d'origine fœtale. En effet, le liquide est absorbé par le fœtus, puis filtré par son rein et éliminé dans ses urines.

Le liquide amniotique possède donc un rôle nutritif d'une part et un rôle dans l'absorption des chocs et la facilitation des mouvements du fœtus d'autre part. [12]

1.1.4 Adaptations de l'organisme maternel à la grossesse

1.1.4.1 Modifications du système circulatoire et sanguin

Lors de la grossesse, il y a augmentation du débit cardiaque de la mère de 30 à 50 % (due aux modifications hormonales). En fin de grossesse, on note plutôt une diminution du débit due à la compression de la veine cave par l'utérus gravide, ce qui diminue le retour veineux, d'où une possible hypotension lors d'un décubitus dorsal prolongé.

Il y a également une diminution de la pression artérielle aux 1er et 2ème trimestres puis un retour à des valeurs normales au 3ème trimestre.

Il y a augmentation de la fréquence cardiaque, et augmentation du volume sanguin total d'environ 40 % : d'où une hémodilution entrainant une diminution de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine.

Il y a également des modifications de l'hémostase entrainant un état d'hypercoagulabilité d'où un risque accru de maladie thromboembolique veineuse. [10]

1.1.4.2 Modifications du système urinaire

Pendant la grossesse, la compression urétrale droite de l'utérus gravide dès le 1er trimestre, la réduction de la capacité vésicale et la compression vésicale vont entraîner : pollakiurie, incontinence urinaire, ainsi qu'un risque accru d'infections urinaires.

Il y a par ailleurs une augmentation du débit sanguin rénal et une augmentation de la filtration glomérulaire. Il y a également présence d'une rétention hydrosodée et d'œdèmes.

En outre, il y a augmentation de tous les composants du système rénine-angiotensine-aldostérone, d'où la diminution de la pression artérielle en début de grossesse. [10]

1.1.4.3 Modifications du système respiratoire

Les besoins en oxygène sont augmentés de 15 à 20 %. Il y a augmentation du volume courant mais peu de variations de la fréquence respiratoire, la femme enceinte a donc une respiration plus ample mais pas plus rapide. [10]

1.1.4.4 Modifications de l'appareil digestif

Il y a diminution du péristaltisme intestinal, du transit et des tonus sphinctériens, ainsi qu'un ralentissement de la motilité et de la vidange gastrique, par action notamment de la progestérone qui entraine une relaxation des muscles lisses.

Par ailleurs, il y a une augmentation de la sécrétion de gastrine.

Le reflux gastro-œsophagien, la constipation et les hémorroïdes sont donc des pathologies très fréquentes en cours de grossesse. [10]

1.2 Modifications pharmacocinétiques

Les modifications pharmacocinétiques au cours de la grossesse sont complexes, ce qui rend très difficile l'évaluation de l'impact de ces changements sur la pharmacocinétique globale du médicament.

1.2.1 Absorption

Nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, au cours de la grossesse il y a un allongement du temps de transit gastro-intestinal. Ce ralentissement entraine une augmentation du délai d'absorption, et une prolongation du temps de contact des

médicaments avec la muqueuse. Il y a donc allongement du délai d'action, et une baisse de la concentration sanguine maximale (la Cmax).

Cependant, il y a prolongation du temps de contact des médicaments avec la muqueuse, favorisant l'absorption de certains médicaments. L'élévation du pH gastrique peut modifier l'absorption de certaines molécules, en particulier les acides et bases faibles.

Les nausées et vomissements ont également un impact sur le traitement : conseiller aux femmes enceintes de prendre leur traitement au moment de la journée où ces désagréments sont les moins importants.

L'absorption cutanée est augmentée par la vasodilatation et l'augmentation du débit cardiaque, exceptée au niveau des membres inférieurs en fin de grossesse (baisse du flux sanguin).

L'absorption pulmonaire quant à elle est également favorisée par augmentation du débit sanguin pulmonaire et par l'hyperventilation. [8]

1.2.2 Distribution

L'augmentation du volume plasmatique a pour conséquence une augmentation du volume de distribution des médicaments hydrosolubles, ce qui entraine une diminution de la Cmax et un allongement de la demi-vie d'élimination.

L'augmentation de la masse adipeuse pendant la grossesse a également pour conséquence une augmentation du volume de distribution des médicaments liposolubles avec un risque d'accumulation.

Il existe également une diminution de la concentration des protéines plasmatiques et donc de la capacité à lier les médicaments : une diminution (ou plutôt une dilution) de l'albumine de 20 à 30 % et donc une augmentation de la fraction libre des médicaments. [8]

1.2.3 Métabolisme

En règle générale, l'activité des cytochromes P450, et notamment les CYP3A4, les CYP2A6, les CYP2D6, les CYP2C9 est augmentée pendant la grossesse ; tandis que l'activité des CYP1A2 et des CYP2C19 est diminuée. Cependant, on note une variabilité interindividuelle très importante en ce qui concerne l'activité des cytochromes P450 pendant la grossesse, ce qui rend très difficile la prédiction du métabolisme hépatique de chaque médicament.

Le fœtus et le placenta possèdent également, dès la 10ème semaine de grossesse, un système enzymatique capable de métaboliser en partie des médicaments.
Cependant, notons que dans la majorité des cas chez le fœtus, il n'y a pas de « premier passage hépatique », vu que 50 % de la circulation fœtale évite le foie. Ceci favorise bien évidemment l'accumulation des médicaments chez le fœtus. [8]

1.2.4 Elimination

Pendant la grossesse, il y a augmentation du taux de filtration glomérulaire de plus de 50 %, d'où une augmentation de l'excrétion des médicaments éliminés par voie rénale, et donc de la clairance rénale des médicaments.

Lors des 3 dernières semaines de grossesse, la filtration glomérulaire diminue pour retrouver des valeurs normales : il peut donc être nécessaire de réajuster les posologies de certains médicaments durant cette période. [8]

2 Consultation préconceptionnelle

2.1 Nécessité d'une prévention avant la grossesse

Comme nous le verrons dans la partie 3, les agents tératogènes sont de nature variée : il peut s'agir de médicaments, d'agents chimiques, physiques ou microbiologiques… D'autres risques peuvent également menacer le déroulement normal d'une grossesse : l'état de santé, la nutrition, les addictions, mais aussi l'âge, le poids de la mère ou encore la génétique.

Tous ces éléments peuvent avoir des répercussions sur la santé de la mère et de l'enfant ; et ce particulièrement dans les premiers jours suivant la conception, voire même avant celle-ci.

En 2005, un rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) intitulé « Comment mieux informer les femmes enceintes » présentait un chapitre sur « l'orientation préconceptionnelle ». L'idée d'une prévention et d'une éducation pour les couples souhaitant avoir un enfant, avant même la conception, était née. [14]

En 2006, un rapport de l'Académie Nationale de Médecine sur la « *Prévention des risques pour l'enfant à naître* » met en évidence la « *nécessité d'une information bien avant la grossesse* ». D'après les auteurs de ce rapport, « *il est essentiel que les professionnels de santé : médecins, pharmaciens, sages-femmes, paramédicaux… s'impliquent de plus en plus dans ces actions de prévention et d'éducation pour la santé afin de mettre en œuvre tous les moyens pour parvenir au développement normal de l'embryon puis du fœtus et de réduire ainsi le nombre d'hospitalisations de nouveau-nés qui est actuellement d'environ 8%.* » [2]

En outre, en 2007, la loi sur la simplification du droit des particuliers a supprimé le certificat prénuptial. Instauré en 1942 par le code du mariage civil, celui-ci était obligatoire pour tous les couples souhaitant se marier. Il préconisait un examen clinique, une proposition de dépistage du VIH, des examens sérologiques pour la rubéole et la toxoplasmose, une détermination du groupe sanguin, ainsi qu'un dialogue en vue d'une prévention et d'une éducation des couples sur l'hygiène de vie, la contraception, la grossesse, et les maladies sexuellement transmissibles. Cependant, ce certificat ne présentait plus beaucoup d'utilité. En effet, près de 47 % des naissances en 2007 se font hors mariage. De plus ce certificat était devenu très coûteux pour la sécurité sociale (sa suppression aurait permis une économie de 14 millions d'euros). [15], [16]

En conséquence, dans le cadre du plan périnatalité 2005-2007 et à la demande du CNGOF (Collège National des Gynécologues-Obstétriciens de France), de la société française de médecine périnatale, du collectif interassociatif autour de la naissance et du Collège National des sages-femmes ; la HAS publia dans son rapport de mai 2007 « Suivi et

orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risques identifiés », des recommandations concernant une consultation préconceptionnelle. Celle-ci permettant de remplacer le certificat prénuptial amené à disparaître, et surtout - la société ayant beaucoup évolué depuis l'après-guerre - permettant aussi une prise en charge des couples non mariés. [16]

Ainsi, ce rapport de la HAS fixe le contenu de la consultation (Figure 4).

Examens prescrits : - groupe sanguin (ABO, phénotypes rhésus complet et Kell) [a] complété par une recherche d'agglutinines irrégulières [b] - toxoplasmose et rubéole [c] **Examens proposés :** - sérologie VIH (population à risque)
Recherche des facteurs de risque ciblée en particulier sur les pathologies chroniques (hypertension artérielle, diabète) (cf. *tableau 1*)
Toxiques Sensibilisation aux effets du tabagisme [d], de la consommation d'alcool [e], de l'usage de produits illicites [f] et de médicaments tératogènes [g]
Prévention des anomalies de fermeture du tube neural [h]
Examen gynécologique Frottis cervical de dépistage des dysplasies cervicales s'il date de plus de 2 à 3 ans [i]
Informations générales sur le suivi de la grossesse [h]

[a] Si la patiente ne possède pas de carte de groupe sanguin complète (2 déterminations sont nécessaires).
[b] Si le groupe sanguin ouvre une possibilité d'immunisation et dans le cas où il existe un risque d'allo-immunisation par suite d'une transfusion antérieure.
[c] En l'absence de documents écrits permettant de considérer l'immunité comme acquise.
[d] Cf. conférence de consensus « Grossesse et tabac », Anaes 2004.
[e] Cf. Journées nationales de la Société française de médecine périnatale, 2005.
[f] Cf. Journées nationales de la Société française de médecine périnatale, 2001.
[g] Afssaps 2006 (documents disponibles sur http://agmed.sante.gouv.fr)
[h] Cf. RPC « Comment mieux informer les femmes enceintes ? », HAS 2005.
[i] Cf. RPC « Conduite à tenir devant un frottis cervical anormal », Anaes 2002.

Figure 4 : Contenu de la consultation préconceptionnelle selon le rapport de la HAS de 2007 "suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risques identifiées"[17]

En 2009, un rapport de la HAS intitulé « Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer » décrit avec plus de détails en quoi consiste cette consultation. [18]

Les mots clés de cette consultation sont donc : anticipation, planification, prévention, et conseils dans le but d'améliorer la santé de la patiente et de son futur enfant.

Cette consultation peut être réalisée par le médecin traitant, le gynécologue, la sage-femme, à toute femme ou couple émettant le souhait d'avoir un enfant.

Elle permet donc de réaliser un bilan de santé, d'identifier les facteurs de risque (âge, pathologies, médicaments, addictions, obésité…), d'informer sur le déroulement de la grossesse, de faire passer des messages de prévention et d'éducation, et d'orienter si besoin vers un spécialiste (diabétologue, généticien, consultation de fertilité…).

Elle a pour vocation de remplacer le certificat prénuptial, mais elle n'est pas obligatoire. Le pharmacien peut donc jouer ici son rôle en matière de prévention, en informant les patientes sur l'existence, l'intérêt et le contenu de cette consultation.

A quelle occasion ? Lors de l'achat par une patiente de tests d'ovulation par exemple, ou lorsqu'une patiente explique son choix d'arrêter sa contraception. Le pharmacien peut alors initier la discussion par cette question « Avez-vous pensé à consulter votre médecin traitant ou votre gynécologue pour parler avec lui de votre désir de grossesse ? ». Il peut également en discuter avec une patiente qui exprime spontanément son désir d'enfant, ou il peut être amené à répondre à certaines questions spontanées : « Ma sœur a pris de l'acide folique avant sa grossesse. A quoi ça sert ? » « Une amie m'a dit que si je voulais tomber enceinte il fallait que j'aille voir mon médecin avant mais je ne comprends pas pourquoi ? Je ne suis pas malade ! »« Mon mari et moi souhaitons avoir un enfant, il faudra certainement que je change de traitement pour mon épilepsie à ce moment-là, car il me semble que mon traitement est dangereux pour le bébé. » « Je voudrais avoir un deuxième enfant mais cela me fait peur car la première grossesse ne s'est pas très bien déroulée.» « J'ai vu à la télé hier que l'obésité pouvait entrainer des difficultés à tomber enceinte. Nous essayons depuis longtemps, je devrais faire régime.» « Je prends un traitement pour ma thyroïde, il n'y a pas de problème si je tombe enceinte ? » « J'ai vu mon médecin pour préparer ma grossesse, il m'a prescrit des examens sanguins et il m'a parlé d'éventuels vaccins à faire, mais je n'ai rien compris. »

Nous verrons, dans la suite de ce travail les éléments permettant de répondre à ces questions.

[16], [33], [17]

2.2 Déroulement de la consultation

Rappelons que cette consultation peut être réalisée par le médecin traitant, le gynécologue ou une sage-femme. Elle doit être proposée à toute femme qui exprime un désir de grossesse ou souhaite stopper sa contraception.

2.2.1 Interrogatoire ou recueil d'informations (Figure 5)

- **Des facteurs de risque individuels*** : par exemple l'âge et son impact sur la fertilité et la survenue de complications obstétricales ; le surpoids ; des antécédents familiaux tels qu'une maladie ou un problème de santé chronique ; des maladies génétiques; des anomalies liées à la prise de Distilbène© par la mère
- **Des antécédents chirurgicaux ou gynécologiques*** : par exemple des pathologies ou malformations utéro-vaginales
- **Des antécédents obstétricaux*** : liés à une grossesse précédente ou un accouchement, ou à chez le nouveau-né (en particulier les défauts de fermeture du tube neural)
- **Des facteurs de risque médicaux*** liés à une grossesse précédente : par exemple un diabète gestationnel, une hypertension artérielle gravidique, des troubles de l'hémostase.

Figure 5 : Contenu du recueil d'informations lors de la consultation préconceptionnelle selon la HAS[18]

2.2.1.1 Les facteurs de risque individuels

2.2.1.1.1 L'âge et le poids maternels

L'âge avancé ou un poids trop élevé sont des facteurs de risque pour le déroulement normal d'une grossesse. Ils seront développés dans la partie 5 « Les grossesses à risque ».

2.2.1.1.2 Facteurs individuels

Il peut s'agir de facteurs sociaux (environnement familial, cadre de vie, situation de précarité, difficulté d'accès aux soins, situation de couple) ou de facteurs personnels comme un état émotionnel (suite à un deuil, une rupture, un état dépressif…) ; mais aussi de l'origine ethnique du couple.

[16], [17], [18]

2.2.1.1.3 Facteurs environnementaux

Sont à prendre en compte les risques professionnels d'exposition à des agents toxiques (physiques ou chimiques) potentiellement tératogènes, tels que :

- Les rayonnements ionisants,
- Les ambiances hyperbares
- Le plomb
- La silice
- Le mercure
- L'arsenic
- Les solvants
- Les esters triphosphoriques
- Les hydrocarbures…

En cas de risques, il faudra consulter la médecine du travail qui devra envisager un changement d'affectation ou prendre en charge les moyens préventifs nécessaires.

[10], [17], [18]

2.2.1.2 Antécédents personnels

2.2.1.2.1 Médicaux

Certaines de ces pathologies (les plus fréquentes) seront abordées en détails dans la partie 5 « les grossesses à risque » (Figure 6).

Antécédents médicaux et pathologies préexistantes/non gynécologiques
Usage de drogues illicites (héroïne, ecstasy, cocaïne sauf cannabis) et substituts (méthadone) et sevrage
Hypertension artérielle
Diabètes
Thrombose veineuse profonde-embolie pulmonaire
Affections thyroïdiennes équilibrées (selon la pathologie) hors maladie de Basedow Maladie de Basedow
Épilepsie traitée ou non traitée
Asthme ou pathologie pulmonaire (avec incidence sur la fonction respiratoire) Asthme modéré, ancien, contrôlé
Maladies inflammatoires digestives (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique traitée)
Drépanocytose et autres hémoglobinopathies - mère homozygote - mère hétérozygote
Anomalies de la coagulation, thrombopénie maternelle et Purpura thrombopénique auto-immun
Maladies de système et maladies rares (sclérose en plaques, Addison, Cushing, LED, SAPL, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde)
Néphropathie Uropathie
Affection hépatique (cholestase, maladie biliaire, adénome)
Chimiothérapie et radiothérapie
Maladies psychiatriques sévères (pathologie elle-même et facteurs de risque liés à la thérapeutique) : schizophrénie, troubles bipolaires, syndromes dépressifs sévères

Figure 6 : Eléments du recueil d'information concernant les antécédents médicaux selon les recommandations de la HAS de 2009[18]

Il est important, lors de l'interrogatoire, de rechercher l'existence de ces antécédents médicaux. Il faudra prendre en compte les répercussions de la pathologie et des traitements sur le bon déroulement de la grossesse, mais également les conséquences de l'état gestationnel sur la maladie. Ces différentes pathologies vont donc nécessiter une prise en charge spécialisée, même avant la grossesse.

Par exemple, une femme ayant eu un antécédent thromboembolique aura un risque plus élevé de thrombose au cours de sa grossesse et pourra nécessiter le port d'une compression élastique et un traitement anticoagulant préventif par héparine.

Il existe des contre-indications médicales à la grossesse, car certaines pathologies, soit ne permettraient pas la naissance d'un enfant viable, soit mettraient la vie de la mère en danger. Il s'agit, heureusement, de cas rares, tels que :

- Une hypertension artérielle pulmonaire (avec une pression moyenne > 30 mmHg)
- La maladie de Marfan (avec dilatation de la racine aortique > 4 cm)
- Un rétrécissement mitral sévère ou une sténose aortique sévère (avec une surface valvulaire < 1 cm^2)
- Une insuffisance ventriculaire gauche (avec une fraction d'éjection < 30 %)
- Une insuffisance rénale sévère (avec une créatininémie > 250 µmol/L)
- Un diabète associé à une atteinte coronarienne
- Une insuffisance hépatique sévère
- Un syndrome restrictif pulmonaire sévère (avec capacité vitale forcée < 1L) [10]

2.2.1.2.2 Gynéco-obstétricaux

Les antécédents de fausse couche, les antécédents d'interruption volontaire de grossesse (IVG), la présence de troubles de la fertilité (pathologie tubaire, réserve ovarienne altérée), ainsi que l'insémination intra-utérine semblent augmenter le risque de fausse couche précoce (au cours du premier trimestre). [19]

Après un accident obstétrical, il convient d'analyser le dossier médical de la patiente, afin de connaitre avec précisions : la nature de l'accident obstétrical, l'âge gestationnel, le poids de l'enfant, le bilan infectieux, le caryotype, l'existence d'une pathologie au cours de la grossesse… Afin d'évaluer le risque de récidive, et de pouvoir prendre les mesures préventives nécessaires. Par exemple, en cas d'antécédent de prééclampsie, il sera prescrit un traitement préventif par aspirine à au moins 100 mg/jour. [10], [20]

Si plus de 3 fausses couches précoces ont eu lieu lors de précédentes grossesses, il peut s'avérer utile de rechercher des facteurs de risque, par l'exploitation des caryotypes du couple, ou encore par la recherche d'une anomalie utérine (penser à l'exposition *in utero* au Distilbène®), la recherche de pathologies telles qu'une dysthyroïdie ou un diabète. [20]

Il est important également de signaler un antécédent de grossesse extra-utérine (GEU), de salpingite ou encore de plastie tubaire qui sont à l'origine d'une incidence accrue de GEU. [20]

Il faut rechercher les antécédents d'accouchement prématuré et évaluer si possible l'étiologie pour éviter une récidive. [20]

2.2.1.3 Antécédents familiaux

2.2.1.3.1 Pathologies génétiques héréditaires

La recherche de maladies héréditaires confirme l'intérêt pour le futur père de participer à cette consultation.

Il faut par interrogatoire, rechercher un antécédent de malformations, de handicap physique ou mental, de pathologies génétiques (telles que les hémophilies, hémoglobinopathies, myopathies, ou encore la mucoviscidose…), afin d'informer le couple sur la nécessité possible d'un conseil génétique avant la grossesse.

2.2.1.3.2 Malformations

Il faut analyser l'origine de ces malformations. Sont-elles d'origine génétique ? Dans ce cas, comme précédemment, il convient d'orienter vers un conseil génétique. Si les malformations sont d'origine tératogène, il faut évaluer l'agent en cause pour protéger le fœtus lors d'une nouvelle grossesse.

2.2.1.4 Prises de médicaments

2.2.1.4.1 Pathologies chroniques

En cas de pathologie chronique, il faut :

- Prendre en compte les effets de la pathologie sur la grossesse et les effets de la grossesse sur la pathologie
- Planifier la grossesse, attendre que la pathologie soit stabilisée (diabète, dysthyroïdie par exemple)
- Examiner le traitement de la patiente, et orienter vers le spécialiste pour réévaluer et adapter le traitement en fonction des recommandations.
- Evaluer le rapport bénéfice-risque :
    - Evaluer la nécessité de la poursuite du traitement : l'arrêt du traitement peut, en effet, s'avérer dangereux pour la mère et/ou le fœtus (exemple : crises épileptiques).
    - Evaluer la tératogénicité du traitement (voir partie 3 « Le risque tératogène »). Existe-t-il un traitement alternatif ? Si oui, choisir le médicament le moins tératogène et le plus documenté au cours de la grossesse. Si le médicament ne peut pas être arrêté, il faudra prendre des mesures préventives au cours du traitement (par exemple, prescription d'acide folique avec les antiépileptiques), et prendre les mesures nécessaires en matière de diagnostic anténatal et de prise en charge à la naissance.

Le rôle du pharmacien, garant de la bonne utilisation des médicaments, est double dans ce contexte :

- Sensibiliser les femmes ayant une pathologie chronique de la nécessité de programmer une éventuelle grossesse en consultant et en discutant avec leur médecin.
- Analyser le traitement chronique de toute patiente qui exprime son désir de grossesse (expression spontanée, achat d'un test de grossesse ou d'ovulation, arrêt de contraception) et lui conseiller la consultation préconceptionnelle.
  [8]

2.2.1.4.2 Ponctuelles

La consultation préconceptionnelle peut être un moment idéal pour rappeler les règles d'utilisation des médicaments au cours de la grossesse.

Il convient d'expliquer que le risque tératogène est important en début de grossesse (voir paragraphe 3), et qu'il est donc nécessaire d'informer tout professionnel de santé (médecin ou pharmacien) de son projet de grossesse.

Au cours de la grossesse, il conviendra d'éviter l'automédication et de toujours demander un avis à un professionnel de santé.

Par ailleurs, cette consultation est aussi un moment privilégié pour rappeler quelques règles de base de l'automédication.

2.2.1.5 Prises de toxiques (tabac, alcool, drogues)

Lors de la consultation préconceptionnelle, il sera important de détecter une éventuelle addiction afin de mettre en place un sevrage avant toute grossesse. La consommation de tabac, d'alcool et de drogues est en effet toxique pour le fœtus, et leurs effets seront étudiés dans le paragraphe 3 « Le risque tératogène ».

2.2.2 <u>Examen clinique</u>

L'examen clinique est essentiel et comporte au minimum :

- La mesure de la pression artérielle pour détecter une éventuelle hypertension
- La mesure de la taille et du poids et le calcul de l'IMC. En cas d'obésité, on pourra rechercher spécifiquement la présence d'autres pathologies telles qu'un diabète. En cas de dénutrition, il faudra rechercher la présence d'éventuelles carences.
- Un examen gynécologique doit être proposé, comprenant la palpation des 2 seins, la recherche d'une anomalie cervicovaginale, la réalisation d'un frottis cervicovaginal en absence d'examen récent (plus de 2 à 3 ans).

2.2.3 Bilans biologiques (Figure 7)

- **Détermination du groupe sanguin** (A, B, O, phénotypes rhésus complet et Kell) si la femme ne possède pas de carte de groupe sanguin complète (2 déterminations sont nécessaires). En cas de rhésus négatif, il est proposé d'informer la mère de l'intérêt de la détermination du groupe sanguin chez le futur père.
- **Examens sérologiques de la toxoplasmose** (en l'absence de preuve écrite de l'immunité) **et de la rubéole** (sauf si deux vaccinations documentées ont été antérieurement réalisées, quel que soit le résultat de la sérologie).
- **Proposer à la femme ou au couple une sérologie VIH 1 et 2**
- **Proposer à la femme ou au couple les dépistages suivants** (selon facteurs de risque professionnels, addictions, antécédents transfusionnels) **après information sur les risques de contamination verticale :**
  - taux d'anticorps anti-Hbs chez une femme vaccinée, sinon taux d'antigène Hbs
  - sérologie VHC
  - syphilis

Figure 7 : Bilans biologiques recommandés au cours de la consultation préconceptionnelle selon un rapport de la HAS en 2009[18]

2.2.3.1 Groupe sanguin

La détermination du groupe sanguin et du groupe Rhésus (Rh) est importante au cours de la grossesse et pourra être réalisé au cours de cette consultation.

Si la femme est Rh(D) négatif, il peut être nécessaire de la prévenir du risque d'allo-immunisation fœto-maternelle Rh(D). En effet, si le fœtus est Rh(D) positif, il y a un risque de production d'anticorps maternels anti-rhésus, dirigés contre les hématies fœtales, ce qui provoquera une anémie chez le fœtus par hémolyse, dont les complications peuvent conduire à la mort *in utero* par décompensation cardiaque. Pour cela, il faut qu'il y ait contact entre le sang maternel et le sang fœtal : cela peut être le cas au cours d'hémorragies foetomaternelles (=HFM= passage des hématies fœtales à travers le placenta), de manière spontanée ou en cas de métrorragies, de décollement placentaire, de grossesse extra-utérine, d'amnio ou choriocentèse, de traumatisme abdominal, de fausse couche, ou tout simplement au cours de l'accouchement.

Les premiers anticorps produits sont des immunoglobulines M (IgM) qui ne passent pas la barrière placentaire lors de la réponse primaire. Il faut attendre plusieurs semaines pour qu'il y ait production d'immunoglobulines G (IgG), plus petites qui peuvent traverser la barrière placentaire et aller détruire les hématies fœtales. Ainsi, le développement des anticorps (IgM puis IgG) a lieu soit au cours d'une précédente grossesse, soit en cas d'antécédents de transfusion (très rare en France, du fait de la réglementation qui impose un respect strict de la phénocompatibilité). La réponse secondaire aura donc lieu dans la majorité des cas au cours d'une seconde grossesse, mais très rarement lors d'une première grossesse.

Lors de la consultation préconceptionnelle, ou au cours du premier trimestre de la grossesse, il faudra donc déterminer le groupe sanguin de la femme.
Si elle est Rhésus positif, il n'y aura aucun problème.
Si elle est Rhésus négatif, il sera intéressant de connaitre le groupe sanguin du père :

- Soit le père est Rhésus négatif, dans ce cas le fœtus sera obligatoirement Rhésus négatif, et il n'y aura donc pas de problème
- Soit le père est Rhésus positif, ce qui expose à un risque d'incompatibilité fœto-maternelle. On réalisera une RAI (Recherche des Agglutinines Irrégulières), afin de détecter la présence ou non d'anticorps anti-rhésus. Et une prophylaxie par immunoglobulines anti-D (Rhophylac®) sera proposée. L'injection (IM ou IV) sera réalisée systématiquement entre la 27ème et 29ème SA à la dose de 300 µg. Le dosage à 200 µg pourra être utilisé en prévention ciblée plus tôt au cours de la grossesse, en cas de risque d'HFM (exemples : fausse couche, métrorragie, traumatisme abdominopelvien, amniocentèse…).

Il faut noter que l'allo-immunisation anti-D est la plus fréquente, mais d'autres systèmes antigéniques (exemple : Kell) peuvent aussi être à l'origine d'incompatibilités foetomaternelles érythrocytaires. C'est pourquoi des RAI seront réalisées au cours de la grossesse chez toute femme enceinte. Seul le système Rh(D) présente une prévention.
[10], [21], [22]

2.2.3.2 Sérologies

L'intérêt de la détermination des sérologies de la toxoplasmose et de la rubéole (obligatoires au cours de la grossesse) sera étudié dans le paragraphe 4 « Le risque infectieux ».

Les sérologies VIH 1 et 2 ne sont pas obligatoires mais doivent systématiquement être proposées au cours de la consultation préconceptionnelle, ou au cours du premier trimestre. En effet, il s'agit là d'un enjeu de santé publique puisque la découverte de la pathologie chez les femmes a lieu au cours d'un dépistage prénatal dans un quart des cas (selon l'enquête nationale périnatale de 2010). Le dépistage doit bien évidemment être également proposé au futur père.

En cas de sérologie positive, un suivi multidisciplinaire sera mis en place afin d'étudier les possibilités et les modalités d'une grossesse. Il faut savoir que grâce au traitement antirétroviral, le taux de transmission verticale du VIH au cours de l'accouchement dans les pays développés est inférieur à 2 %.

Les dépistages de la syphilis, de l'hépatite B et C doivent également être proposés au couple puisqu'une contamination fœtale est possible, surtout en cas de facteurs de risques (exposition professionnelle, conduites sexuelles à risques, toxicomanies).

[10]

2.2.4 Vaccinations (Figure 8)

- **Dans tous les cas :** vérifier le carnet de vaccination de la femme et envisager avec elle les rappels ou vaccinations indispensables, en particulier tétanos-diphtérie-polio-coqueluche.
- **Coqueluche :** proposer un rattrapage coquelucheux ou vacciner les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir.
- **Rubéole :** vacciner les femmes dont la sérologie est négative (pour les femmes nées après 1980 : vaccin trivalent - rougeole, rubéole, oreillons - au lieu d'un vaccin rubéoleux seul). Il n'y a pas lieu de vacciner des femmes ayant reçu deux vaccinations préalables, quel que soit le résultat de la sérologie si elle a été pratiquée. Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les 2 mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène.
- **Varicelle** : vacciner la femme en âge de procréer, notamment celle ayant un projet de grossesse et sans antécédent clinique de varicelle (en cas de doute, un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué). La vaccination est possible si le test de grossesse est négatif, et selon les données de l'AMM, une contraception efficace de 3 mois est recommandée après chaque dose de vaccin.

Figure 8 : Recommandations de vaccinations au cours de la consultation préconceptionnelle selon la HAS [18]

La consultation préconceptionnelle peut être l'occasion de vérifier l'état des vaccinations de la femme ; et si besoin d'effectuer les rappels nécessaires (dT-polio par exemple). L'intérêt des vaccinations contre la coqueluche, la rubéole et la varicelle sera étudié dans le paragraphe 4 « Le risque infectieux ».

2.2.5 Alimentation et habitudes de vie

La période préconceptionnelle est le moment idéal pour adopter de meilleures habitudes de vie, afin d'optimiser sa santé et celle de son futur enfant.

Il sera donc important avant la grossesse, d'adopter une alimentation variée et équilibrée, associée à une activité physique régulière.

Une alimentation équilibrée et une activité physique permettent en effet de lutter contre le surpoids et l'obésité qui peuvent entrainer des complications au cours de la grossesse (voir paragraphe 5.2. « Le poids »). Une alimentation variée permet également d'apporter les vitamines et minéraux nécessaires au bon développement de l'enfant :

- Vitamine B9 (voir ci-dessous)
- Calcium, qui participe au fonctionnement du système nerveux, du cœur, et au développement du squelette fœtal
- Vitamine D, qui facilite l'absorption du calcium
- Iode (voir paragraphe 5.6 « Dysthyroïdies »)

- Fer, dont les besoins augmentent au cours de la grossesse, pour prévenir et soigner l'anémie

Dans certains cas et sur avis médical, il sera nécessaire d'apporter une supplémentation médicamenteuse.

L'alimentation peut également être liée à un risque infectieux particulièrement dangereux au cours de la grossesse (listériose, toxoplasmose), et qui peut être prévenu par des règles simples (voir paragraphes 4.1 « Toxoplasmose » et 4.2 « Listériose »).

En prévision d'une grossesse, et au cours de la grossesse, la femme peut se référer au « Guide nutrition pendant et après la grossesse » diffusé par l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) et disponible sur le site internet www.inpes.sante.fr.

[8], [23]

2.2.6 Supplémentation en acide folique (vitamine B9)

Un déficit en acide folique (= folates = vitamine B9) au cours de la période embryonnaire de développement du système nerveux (de la 3ème à 4ème semaine de grossesse) peut provoquer des anomalies graves appelées anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) (*spina bifida*, anencéphalies, encéphalocèle…). Ces anomalies concernent en France environ 1 grossesse sur 1000. Dans 9 cas sur 10, l'anomalie est dépistée au cours de la grossesse et peut conduire à une interruption médicale de grossesse.

Ces anomalies peuvent être prévenues par une supplémentation en acide folique. L'acide folique pris avant la conception permettrait de réduire l'incidence des AFTN de 36 à 85 %. Cette supplémentation réduirait également le risque de malformations cardiaques, les anomalies de l'appareil urinaire, les fentes orofaciales, l'hydrocéphalie et les anomalies des membres.

En France, une supplémentation est recommandée par les sociétés savantes de pédiatrie depuis 1995, et par le CNGOF depuis 1997. Les recommandations officielles pour les femmes planifiant une grossesse existent depuis 2000 et recommandent :

- Chez toute femme qui exprime un désir de grossesse : une supplémentation en acide folique de 0,4 mg/jour au moins un mois avant la conception, à poursuivre jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée.
- Chez les femmes « à risque d'AFTN » (traitement anticonvulsivant, antécédent d'AFTN, diabète) : une supplémentation en acide folique de 5 mg/jour au moins un mois avant la conception et à poursuivre jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée.
- L'adoption d'un régime alimentaire naturellement riche en folates (Figure 9).

  [8], [24], [25], [26]

FÉCULENTS			
Teneur très élevée	Teneur élevée	Teneur moyenne	Teneur faible
	pois chiches		pommes de terre, riz pâtes
VIANDE, POISSON, OEUF			
Teneur très élevée	Teneur élevée	Teneur moyenne	Teneur faible
		oeuf	viande, poisson
FRUITS ET LÉGUMES			
Teneur très élevée	Teneur élevée	Teneur moyenne	Teneur faible
	épinards, cresson, chicorée, pissenlit, mâche, melon	laitue et autres salades vertes, endives, choux, poireaux, artichauts, agrumes, bananes, kiwis, fruits rouges, dattes, figues, haricots verts, petits pois, radis, asperges, betteraves, courgettes, avocats, lentilles, carottes, tomates, oignons, potiron, maïs, poivrons	concombre, céleri, aubergines, champignons, olives, pommes, poires, prunes, pêches, abricots
PRODUITS LAITIERS			
Teneur très élevée	Teneur élevée	Teneur moyenne	Teneur faible
		fromage	yaourt, fromages à pâte pressée cuite, lait
AUTRES			
Teneur très élevée	Teneur élevée	Teneur moyenne	Teneur faible
Levure en paillettes	noix, châtaignes		

Figure 9 : Aliments riches en folates[26]

Notons, par ailleurs, que des carences en folates peuvent être provoquées par le tabagisme, l'alcoolisme, ou encore la contraception orale.

Une supplémentation est donc recommandée par les autorités savantes en France, mais elle n'est malheureusement pas assez utilisée en préconceptionnel, puisque d'après l'enquête périnatale de l'Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) de 2010, « *40,3 % des femmes ont pris de la vitamine B9 à l'occasion de cette grossesse et dans plus de la moitié des cas la prise a commencé avant la grossesse ou dans le premier mois. Ainsi 24 % des femmes ont pris de l'acide folique à une période où celle-ci est efficace pour la prévention des anomalies congénitales.* » [27]

3 Le risque tératogène

Il s'agit du risque qui concerne le plus le pharmacien, dans son rôle de garant de la bonne utilisation des médicaments, il se doit de protéger le fœtus contre ce danger.

3.1 Définition de la tératogénicité

La tératologie est la science qui étudie les anomalies du développement prénatal et étudie leurs causes. [8]

Dans près de 60 % des cas, l'étiologie de ces anomalies est inconnue ; et 20 à 30 % des anomalies seraient d'origine génétique ou chromosomique. Dans les 10 % restant, les anomalies seraient dues à des agents extérieurs ou environnementaux - les agents tératogènes - ou encore à des pathologies maternelles ou des conditions mécaniques.

Les agents tératogènes sont des facteurs exogènes capables de provoquer des anomalies congénitales en modifiant le développement embryonnaire ou fœtal.
Ces agents peuvent être des médicaments, des agents chimiques (solvants), des agents infectieux (bactéries, virus, parasites), ou encore des agents physiques (radiations ionisantes). La cause médicamenteuse n'est pas la source principale de tératogénèse puisqu'elle représenterait moins de 1 % des causes d'anomalies congénitales.

Ainsi, bien que les agents tératogènes extérieurs ne soient pas la principale cause d'anomalies, il s'agit cependant de causes évitables de malformations majeures. C'est pourquoi il est important d'en améliorer la prévention. [5], [8]

3.2 Historique

3.2.1 Naissance d'une science

Avant le XIXème siècle, la tératologie était l'étude des « monstres », une science seulement descriptive qui recensait les malformations, alors perçues comme des punitions ou des sorts. Ce n'est qu'au cours du XIXème siècle que la tératologie s'intéresse à comprendre les mécanismes de formation des anomalies congénitales, grâce à Vincenzo Malacarne (1744-1816), le premier médecin à avancer que les malformations pouvaient résulter d'un arrêt du développement normal. Le terme « tératologie » (du grec « *teratos* » = monstre) est employé pour la première fois en 1832 par Isidore Geoffroy Saint-Hilaire (1805-1861), qui poursuivit les recherches de son père le naturaliste et zoologiste Etienne Geoffroy Saint-Hilaire. Il est ainsi le premier à établir une classification scientifique des malformations. Il est aujourd'hui considéré comme le véritable fondateur de la tératologie. [8], [28], [29]

Le développement de la génétique au XIXème siècle a permis de mieux comprendre l'origine des anomalies et malformations humaines. Cependant, la génétique a longtemps

été considérée comme la seule étiologie possible, supposant alors que le placenta était une véritable barrière protégeant le fœtus des agents extérieurs. [8]

3.2.2 La découverte des premiers agents tératogènes

C'est au XXème siècle, que des facteurs exogènes, comme la nutrition, les irradiations ou encore des virus apparaissent comme des agents potentiellement tératogènes.

La première preuve que des facteurs extérieurs peuvent être à l'origine de malformations a été apportée en 1855 par Camille Dareste, docteur en médecine et sciences naturelles. Il a en effet prouvé que le chaud, le froid, l'agitation et certains agents chimiques altéraient le développement des œufs de poule. [29]

La première expérience sur des mammifères fut conduite en 1921 par Sylvester S.Zilva qui apporta la preuve de l'influence du régime alimentaire sur le développement des porcelets. [29]

En 1929, Leopold Goldstein et Douglas P.Murphy de l'Université de Pennsylvanie démontrèrent l'effet néfaste des rayons X sur le développement embryonnaire humain, en étudiant épidémiologiquement l'apparition de la microcéphalie chez deux groupes de femmes. Le 1er groupe était constitué de femmes ayant subi des irradiations avant la conception : la fréquence d'enfants microcéphales est de 0,25 %. En comparaison, le 2ème groupe rassemblait des femmes ayant subi des irradiations au cours de la grossesse : la fréquence de cas de microcéphalie s'élevait alors à 23 % ! En analysant par la suite ces données, ils ont également pu démontrer que 70 % de ces malformations sont survenues quand les irradiations ont eu lieu avant 5 mois de grossesse. [30]

En 1941, le virus de la rubéole est le premier agent tératogène identifié par l'Australien Gregg, suite à une épidémie ayant causé surdité, anomalies cardiaques, et cataracte chez les fœtus atteints au cours de la grossesse. [8], [29]

3.2.3 Prise de conscience du potentiel tératogène des médicaments : l'affaire Thalidomide

Il faut attendre 1962 pour que le scandale du Thalidomide et son retrait du marché mondial fasse prendre conscience du potentiel toxique de certains médicaments durant la grossesse et marque ainsi le début de la tératologie moderne.

Commercialisé dès 1956, principalement en Allemagne (sous le nom de Contergan®) et en Grande-Bretagne (sous le nom de Distaval®) et disponible initialement sans ordonnance, le Thalidomide était indiqué comme hypnotique, et particulièrement chez les femmes enceintes pour le traitement des nausées de début de grossesse.

Après un lancement international en octobre 1957 dans -au total- 46 pays, il devient rapidement le troisième médicament le plus vendu en Europe grâce à une excellente médiatisation de la part de la firme allemande « Chemie Grünenthal » pour sa puissance d'efficacité, son excellente tolérance même à fortes doses, son absence d'accoutumance et sa « soi-disant » absence de toxicité.

La figure 10 ci-dessous témoigne de l'importante publicité dont a bénéficié le Thalidomide, notamment en Angleterre, avec des slogans tels que : « A complete sedative and hypnotic range –in a single preparation. That is Distaval® … the safe day-time sedative which is equally safe in hypnotic doses by night. Distaval® is especially suitable for infants, the aged, and patients under severe emotional stress » qui peut se traduire par : « Un sédatif complet et une gamme hypnotique - dans une préparation unique. Voici Distaval®… le sédatif de jour sans danger qui est aussi sûr avec des doses hypnotiques pour la nuit. Distaval® est particulièrement adapté pour les nourrissons, les personnes âgées et les patients soumis à un stress émotionnel sévère ».

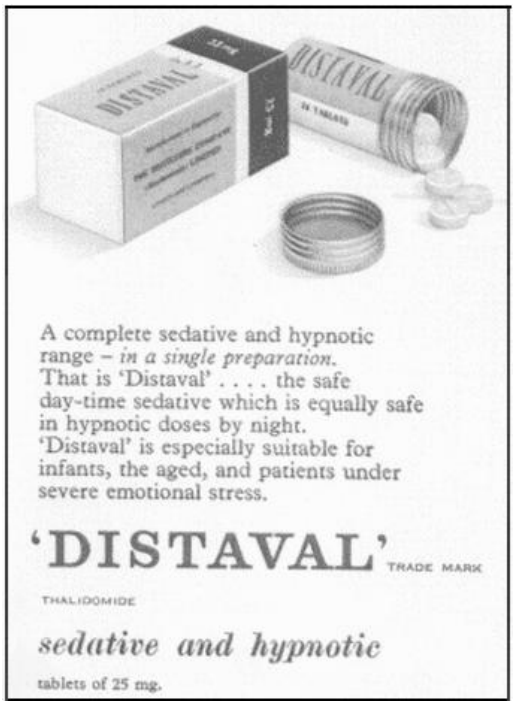


Figure 10: Publicité pour le Distaval [31]

Seuls quelques pays ne le commercialisent pas : la Chine et l'URSS pour des raisons inconnues, les Etats-Unis grâce à la grande méfiance du Docteur Frances Kelsey à la tête de la FDA (Food and Drug Administration) et qui refuse la mise sur le marché américain d'un médicament dont les données sur le métabolisme semblent vraiment insuffisantes. Quant à la France, la réforme des visas pour les spécialités pharmaceutiques de 1959, instaurant un contrôle strict des produits pharmaceutiques avant leur mise sur le marché, associée à une

certaine lenteur procédurière, empêchera la commercialisation du Thalidomide avant son retrait définitif de la pharmacopée mondiale.

Pendant ce temps et malgré des cas de névrites graves et irréversibles recensées par certains neurologues allemands, le médicament, fort de sa réputation et de son image dans l'opinion publique, continue d'être énormément consommé.

En 1959, une recrudescence alarmante de malformations est constatée par de nombreux obstétriciens allemands qui ne se doutent toujours pas de la culpabilité du Thalidomide. Ces malformations sont appelées phocomélies, du grec « *phoke* » (phoque) et « *melos* » (membres), car ces bébés présentent une absence de bras ou de jambes, voire des deux : les mains et pieds sont ainsi implantés directement sur le tronc au niveau de l'épaule ou de la hanche (Figure 11). Certains enfants présentent également des atteintes oculaires, urinaires, génitales, des paralysies faciales ; certains sont sourds ou naissent sans oreilles.

En fait, on découvrira par la suite que le Thalidomide inhibe l'angiogénèse, et donc empêche le développement des os longs.

Figure 11 : Nourrisson atteint de phocomélie[32]

Le scandale éclate enfin en 1961, grâce à Widukind Lenz, généticien et pédiatre de Hambourg, qui mena l'enquête et interrogea les mères des enfants atteints pour finalement faire le rapprochement entre ces anomalies et la prise du Thalidomide. Il rejoint ainsi les hypothèses émises également fin 1961, par l'obstétricien australien William McBride. Le 16 novembre 1961, Lenz exige de la Chemie Grünenthal le retrait immédiat du Thalidomide, mais la firme refuse et tente d'étouffer l'affaire avec de nouvelles brochures publicitaires. La presse s'empare alors de l'affaire et révèle le scandale : finalement la Chemie Grünenthal

décide le retrait du marché du Thalidomide le 2 décembre 1961. Le scandale éclate à l'international, et progressivement tous les pays décident de retirer le médicament du marché (mais il faudra attendre jusque mi-septembre 1962 pour que le produit soit retiré du marché japonais !)

Puis, les recherches mettront en évidence que le Thalidomide est effectivement tératogène, à une période très précoce de la grossesse, alors même que la femme peut ignorer qu'elle est enceinte, et qu'un seul comprimé est suffisant pour induire une phocomélie. [33], [34]

Par ailleurs, on sait également aujourd'hui que les expériences animales faites avant la commercialisation ont été réalisées sur des rongeurs, alors que ceux-ci sont insensibles à la molécule, et que les expériences sur la rate gravide ont été effectuées hors des périodes à risque de la gestation. Chez l'Homme, la période sensible semble se situer entre le 20ème et le 36ème jour après la fécondation, soit durant la période d'embryogénèse. (Il est important de souligner que cette période peut varier en fonction des auteurs.) [8]

Figure 12 : Enfants du Thalidomide jouant dans un centre de Cologne spécialisé pour les enfants souffrant de dysmélies, 24 Mars 1968 [35]

La prise du Thalidomide dans le monde aura ainsi fait plus de 20 000 victimes (Figure 12). Une partie des fœtus sont morts avant la naissance, et une autre partie ont succombés durant leur premier mois de vie. Il resterait donc aujourd'hui plus de 5000 victimes du thalidomide atteintes de phocomélie et encore en vie dans le monde.
[33], [34]

Cependant, le thalidomide n'a pas encore fini de faire parler de lui. En 1964, le docteur Jacob Sheskin du Jerusalem Hospital découvrit que le Thalidomide était efficace contre les douleurs d'une forme particulière de la lèpre, l'érythème nodulaire.

Le 16 Juillet 1998, la FDA autorise la firme Celgène® a commercialisé le Thalidomide qui obtient une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour cette indication ; en contre-indiquant le produit chez la femme avant la ménopause. Pourtant, malgré ces précautions, le Thalidomide a encore fait des victimes dans certains pays en Amérique du Sud (comme le Brésil où environ 122 cas ont été recensés en 2001) ou en Afrique, où il existait depuis plusieurs années un marché noir du Thalidomide pour guérir certaines complications du Sida. Le Thalidomide a donc malheureusement été utilisé chez des femmes en âge de procréer.

En France, le Thalidomide Celgène® dispose d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) depuis 1997 pour certaines indications telles que le myélome multiple réfractaire et/ou en rechute, les aphtoses sévères, les lupus érythémateux cutanés résistants, ou encore l'érythème noueux lépreux. En 1999, son efficacité contre le myélome a été démontrée par des chercheurs de l'Université de l'Arkansas. [33], [37]

En Avril 2008, le Thalidomide a obtenu une AMM européenne et est « indiqué, en association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose.» (d'après Vidal® 2014) [36]

Le Thalidomide Celgène® est un médicament à prescription et délivrance hospitalière uniquement, avec remise au patient d'un carnet d'information et la signature d'un accord de soins et de contraception.

Il nécessite une surveillance particulière pendant le traitement :

- « pour tous les patients :
    - la première prescription initiale nécessite le recueil de l'accord de soins, la remise d'un carnet patient et d'une fiche de renseignement complétés ;
    - la première délivrance doit être accompagnée de l'envoi immédiat au laboratoire de la fiche de recueil d'informations complétée ;
- pour les femmes susceptibles de procréer :
    - la prescription est limitée à 1 mois de traitement ;
    - elle est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription ;
    - la date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet patient ;
    - la délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription et après avoir vérifié la date et le résultat du test de grossesse ;

- la date de délivrance doit être mentionnée dans le carnet patient ;
- après la première délivrance, les délivrances suivantes doivent être accompagnées de l'envoi immédiat au laboratoire d'une copie du carnet patient complété en ce qui concerne la date et le résultat du test de grossesse mensuel. » (d'après Vidal® 2014) [36]

3.2.4 La découverte de la toxicité de l'alcool sur la grossesse

En 1968, le pédiatre nantais Paul Lemoine rapporte pour la première fois un lien entre l'alcoolisation des mères et un syndrome associant dysmorphie faciale et retard de croissance des nouveau-nés. Ces travaux sont ensuite confirmés par les américains Smith, Streisguth et Jones. [38]

Le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) comporte les symptômes suivants (Figure 13) :

- dysmorphie cranio-faciale, associant un espace naso-labial allongé, des fentes oculaires étroites, un petit nez et une lèvre supérieure fine…
- retard de croissance,
- retard psychomoteur se révélant en général longtemps après la naissance,
- et malformations dans les formes sévères

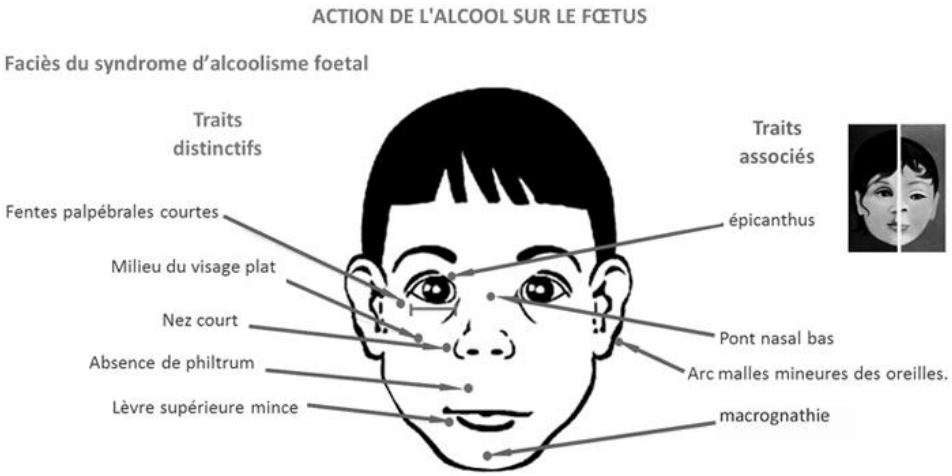


Figure 13 : Faciès typique du syndrome d'alcoolisation fœtale[39]

Plus l'alcoolisation maternelle est importante, plus les symptômes sont marqués. La cause peut être une alcoolisation chronique (3 verres d'alcool par jour), mais il est important de souligner qu'une seule alcoolisation aiguë peut aussi être à l'origine d'un syndrome d'alcoolisation fœtale. [40]

C'est pourquoi il est important d'appliquer le principe de précaution « zéro alcool » durant toute la grossesse.

Il existe une journée mondiale de sensibilisation au SAF depuis 1999 qui a lieu tous les ans le 9 septembre. En 2006, une enquête de l'INPES montre que 82 % des français

connaissent les dangers de l'alcool pendant la grossesse ; mais seulement 25 % des personnes interrogées savent que les effets de l'alcool sont mauvais dès le premier verre consommé, et 60 % ignorent qu'une consommation occasionnelle d'alcool présente un risque pour le fœtus. Le 11 septembre 2006, l'INPES lance sa campagne d'informations et de prévention intitulée « zéro alcool pendant la grossesse » avec la mise en place d'un pictogramme (Figure 14) sur les bouteilles de boissons alcoolisées. [41], [42]

Figure 14 : pictogramme d'information "zéro alcool pendant la grossesse" sur les boissons alcoolisées[42]

3.2.5 L'affaire du Distilbène

Le Distilbène® (Diethylstilbestrol) ou DES est un œstrogène de synthèse, découvert en 1938 par l'anglais Charles Dodds, et présumé diminuer le risque de fausses couches dont on suppose à l'époque être la conséquence d'un manque d'œstrogènes.

Rappelons, comme nous l'avons montré précédemment, qu'à cette époque les études cliniques étaient rares et peu poussées.

Ainsi, le Diethylstilbestrol fut commercialisé à partir de 1947. Il est alors indiqué et utilisé pour prévenir le risque de fausses couches chez la femme enceinte, alors même qu'en 1953 une étude clinique menée par le docteur Dieckmann montra que le DES ne diminuait pas l'incidence de fausses couches. (Figure 15) [43]

"Really?"

Yes...

desPLEX®

to prevent ABORTION, MISCARRIAGE and PREMATURE LABOR

recommended for routine prophylaxis in ALL pregnancies . . .

96 per cent live delivery with desPLEX in one series of 1200 patients[1] — — bigger and stronger babies, too.[cf. 1]

No gastric or other side effects with desPLEX — in either high or low dosage[2,4,5]

(Each desPLEX tablet starts with 25 mg. of diethylstilbestrol, U.S.P., which is then ultramicronized to smooth and accelerate absorption and activity. A portion of this ultramicronized diethylstilbestrol is even included in the tablet coating *to assure prompt help in emergencies.* desPLEX tablets also contain vitamin C and certain members of the vitamin B complex to aid detoxification in pregnancy and the effectuation of estrogen.)

For further data and a generous trial supply of desPLEX, write to: Medical Director

REFERENCES

1. Cenerie, E. M., et al.: Am. J. Obst. & Gynec. 65:1298, 1953.
2. Gitman, L., and Kaplowitz, A.: N. Y. St. J. Med. 50:2823, 1950.
3. Karnaky, K. J.: South. M. J. 45:1166, 1952.
4. Peha: E. R.: Med. Times 82:921, 1954; Am. J. Surg. 87:95, 1954.
5. Ross, J. W.: J. Nat. M. A. 43:70, 1951, 45:222, 1952.

GRANT CHEMICAL COMPANY, INC., Brooklyn 26, N.Y.

Page 14 June 1957 Am. J. Obst. & Gynec.

Figure 15 : Publicité américaine de 1957 pour le DES [43]

(Vraiment ? Oui… desPLEX® pour prévenir l'avortement, la perte et le travail prématuré. Recommandé en prophylaxie pour TOUTES les grossesses… 96 pourcents de naissances réussies avec desPLEX sur une série de 1200 grossesses – des bébés plus grands et plus forts- . Pas de problèmes gastriques ou d'autres effets indésirables que ce soit à des doses faibles ou élevées)

En 1967, l'embryologiste Gabriel-Robez constate dans une étude que le DES possède une action tératogène chez la souris lorsque celui-ci est administré entre le 9ème et le 11ème jour de gestation.

En 1971, il apparaît une fréquence augmentée de cas d'adénocarcinome à cellules claires du vagin et du col de l'utérus (ACC) chez des jeunes femmes âgées de 14 à 22 ans, un cancer très rare surtout chez des femmes aussi jeunes.

Aux Etats-Unis, le docteur Arthur Herbst, du journal médical « New England Journal of Medecine » fait état d'un possible lien entre le DES et l'augmentation alarmante de l'apparition de ces cancers, ce qui conduit la FDA à recommander l'arrêt des prescriptions de DES chez la femme enceinte dès 1971. Le Canada suit la décision des Etats-Unis peu de temps après. Il sera également interdit au Royaume-Uni en 1973, en Belgique et aux Pays-Bas en 1975 et en Irlande en 1976.

Il faudra attendre 1977, soit 6 ans après les Etats-Unis, pour que le Distilbène soit enfin contre-indiqué en France chez la femme enceinte du fait de son potentiel tératogène

démontré chez les enfants des femmes ayant pris du DES durant leur grossesse, mais également d'après des études récentes chez les petits-enfants de ces femmes. Cependant le DES sera encore prescrit jusqu'en 1980.

Il a été prouvé que les « filles DES » exposées *in utero* souffrent d'un risque accru de cancers du col de l'utérus et du vagin, de malformations génitales telles que déformations de l'utérus, hypoplasie du col utérin, anomalies des trompes ; mais également stérilité et grossesses compliquées (fausses couches, grossesses extra-utérines…).

Les « fils DES » souffrent d'une hypotrophie des testicules, de cryptorchidies (anomalie de migration des testicules de l'abdomen vers les bourses au cours du développement fœtal conduisant à une absence de testicules dans les bourses), d'hypospadias (ouverture de l'orifice urinaire sur la face inférieure ou postérieure de la verge au lieu de l'extrémité) et de diminution de la fertilité.

On estime ainsi environ 200 000 prescriptions de DES au cours de grossesses en France qui auraient donné naissance à environ 80 000 filles et 80 000 garçons entre les années 1947 et 1977.

En 2013, l'association Réseau DES France lance l'étude « DES 3 générations » (Figure 16), financée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) dont le but principal est d'évaluer le risque de cancer du sein chez les filles du DES, mais également de faire le point sur les conséquences de la prise du Distilbène sur les 3 générations (les « mères DES », les « filles et fils DES » et les « petits enfants DES » qui sont les enfants de femmes et hommes exposés *in utero* au Distilbène).

Figure 16 : Logo de l'étude 3 générations[43]

Les résultats de cette étude ont été publiés en Novembre 2014. Ils montrent un risque de cancer du sein multiplié par deux chez les « filles DES », ainsi qu'une augmentation significative du nombre d'enfants infirmes moteurs cérébraux chez la 3ème génération, probablement liée à l'augmentation de la fréquence de naissances prématurées.

Par ailleurs, d'autres risques déjà décrits ont été confirmés tels qu'une légère augmentation de risque du cancer du sein chez les « mères DES », et chez la 3ème

génération : une augmentation d'atrésies (obstruction) de l'œsophage, et une augmentation d'hypospadias et de cryptorchidies chez les « petits fils DES ».

En outre, il reste encore des recherches à approfondir concernant une possible augmentation du risque de cancer des testicules chez les « fils DES », une augmentation du risque de pathologies psychiatriques chez les « filles et fils DES » et une augmentation du risque de malformations cardio-vasculaires chez les « petits enfants DES ».
[43]

Aujourd'hui, en France, le Distilbène® est toujours commercialisé, mais il est indiqué uniquement chez les hommes pour le traitement du cancer de la prostate. [36]

C'est en 1991, que la première action judiciaire contre le laboratoire UCB Pharma qui commercialise le Distilbène® est entamée par deux femmes, « filles DES », atteintes d'un adénocarcinome à cellules claires (ACC) du vagin ou du col utérin. Les actions sont engagées en responsabilité civile. Le jugement est individuel, ce qui rend les procédures longues et éprouvantes (psychologiquement et financièrement) pour les victimes, mais a l'avantage de prendre en compte les particularités de chaque situation. Contrairement à certains pays, comme les Etats-Unis ou les Pays-Bas, il n'existe pas de fonds d'indemnisation permettant de dédommager les victimes reconnues, sans engager individuellement de poursuites judiciaires contre le laboratoire en cause.

La procédure commence au Tribunal de Grande Instance de Nanterre. Puis en cas d'appel de la part de l'une ou l'autre des parties, le dossier est revu par la Cour d'Appel de Versailles en seconde instance. L'arrêt de la Cour d'Appel peut faire l'objet d'un pourvoi en cassation. Le dossier est donc réexaminé par la Cour de Cassation, qui juge uniquement la bonne application des règles de droit et non le fond du dossier. En cas d'erreur de droit, l'affaire est renvoyée devant une nouvelle Cour d'Appel, sinon l'affaire est définitivement close.

Pour obtenir indemnisation de la part du laboratoire, il faut établir le lien de causalité :

- Il faut d'une part, apporter la preuve que le DES a bien été prescrit et acheté par la mère au cours de la grossesse (par des « documents sources » : ordonnances, extraits d'ordonnanciers du pharmacien…)
- Et d'autre part, démontrer la responsabilité du DES dans la survenue de la pathologie par une expertise médicale. En règle générale, les ACC sont considérés comme une pathologie « caractéristique » de l'exposition *in utero* au DES. Cependant, l'expertise médicale est plus délicate dans les problèmes d'infertilité ou d'accidents de grossesse, où la causalité est probable, mais non « caractéristique » du DES.

- Il convient pour finir de déterminer le laboratoire responsable, sachant que le DES a été commercialisé par 2 laboratoires en France, dont les parts de marché sont différentes. UCB Pharma a commercialisé le DES sous le nom de Distilbène® et représentait 90 % du marché. Et Borne (aujourd'hui Novartis) l'a commercialisé sous le nom de Stilboestrol® pour une part de marché de 10 %. Dans ces affaires, les laboratoires sont accusés de faute délictuelle, par manquement de l'obligation de vigilance, car ils n'ont pas retiré le médicament du marché malgré les mises en garde de son inefficacité dès 1953, et de son effet carcinogène en 1971.

A partir du 24 septembre 2009, la Cour de Cassation a inversé la charge de la preuve au bénéfice de la victime. Ce qui signifie que les patientes qui peuvent démontrer la responsabilité du DES dans leur pathologie, pourront poursuivre les 2 laboratoires (UCB Pharma et Novartis). C'est ainsi au laboratoire de prouver qu'il n'est pas à l'origine du dommage, ce qui est très difficile voire impossible.

De nombreuses « filles DES » et même des « petits-enfants DES » ont depuis été indemnisés par des sommes allant de 10 000 à 2 millions d'euros en fonction de la nature et de la gravité des préjudices. Et de nombreux dossiers sont encore en cours d'examen par le Tribunal de Grande Instance de Nanterre.
[43], [44]

3.3 Principes de tératogénèse

En 1959, l'embryologiste et co-fondateur de la « Teratology Society » James G. WILSON, énonça pour la première fois les six principes fondamentaux de la tératogénèse :

1. La susceptibilité à la tératogenèse dépend du génotype de l'embryon et de la façon dont celui-ci agit avec les facteurs environnementaux.
   Ceci explique les différences de réaction tératogène entre les différentes espèces animales (Hommes, rongeurs, lapins…), mais également entre les différents individus d'une même espèce. Pour exemple, rappelons que le Thalidomide a prouvé sa tératogénicité chez le lapin et chez l'Homme, mais les essais menés chez le rat n'ont pas montré d'effet tératogène. Pour autre exemple, moins de 10 % des enfants exposés *in utero* à la phénytoïne (molécule reconnue tératogène) présente une anomalie congénitale. En outre, les effets de l'alcool sur la grossesse ne sont pas identiques d'une exposition à une autre : certains enfants exposés régulièrement à de l'alcool *in utero* n'auront aucun trouble alors que d'autres exposés « accidentellement » présenteront un syndrome fœtal alcoolique marqué.
   Les xénobiotiques ne sont pas métabolisés de la même manière d'une espèce à une autre et d'un individu d'une même espèce à un autre.

2. La susceptibilité à un agent tératogène varie avec l'âge de développement au moment de l'exposition.
   Nous verrons dans la partie suivante qu'il existe des périodes « critiques » au cours de la grossesse, et que l'exposition tératogène n'a pas les mêmes conséquences à tous les stades de la grossesse. Pour exemple, la période à risque d'exposition au Thalidomide se situe entre le 20ème et le 36ème jour après la fécondation.

3. Les agents tératogènes agissent par des processus spécifiques affectant les cellules et les tissus en cours de développement.
   Il peut s'agir par exemple des processus suivants : mutations, apoptose excessive, biosynthèse réduite, inhibition d'enzymes, perturbations mécaniques…

4. Il y a quatre manifestations finales d'un développement anormal : la mort, la malformation, le retard de croissance et la pathologie fonctionnelle.

5. La capacité d'un agent tératogène à atteindre les tissus en développement, et donc à initier un développement anormal, dépend de la nature de cet agent.
   La dose administrée, la voie d'administration, les propriétés physiques et chimiques du xénobiotique (poids moléculaire, ionisation…) sont des facteurs déterminants.

6. Les manifestations d'un développement anormal augmentent avec la dose depuis un niveau sans effets visibles jusqu'à un niveau létal.
   Plus la dose du xénobiotique est importante, plus le risque d'anomalies sévères augmente.

[8], [45], [46], [47]

3.4 Développement du médicament et tératogénèse

3.4.1 L'après Thalidomide

L'affaire du thalidomide a été un tel scandale et une telle catastrophe pour des milliers de victimes, que cette histoire a eu de nombreuses répercussions sur la commercialisation des médicaments.
Les années soixante ont ainsi marqué un réel tournant dans l'histoire du contrôle et de la mise sur le marché des médicaments.

Ainsi, avant 1960, dans certains pays d'Europe comme l'Allemagne et la Grande-Bretagne, seuls des contrôles concernant la qualité et notamment la vérification de la composition et des conditions de fabrication étaient effectués.

D'autres pays, comme les Etats-Unis et la France possédaient déjà des lois un peu plus strictes concernant l'autorisation de vente des médicaments. En effet, en 1938 les Etats-Unis votent une loi obligeant les industries pharmaceutiques à soumettre à la FDA une demande mettant en évidence les preuves de sécurité et de qualité du produit pharmaceutique.

En outre, en 1941, en France, face à l'émergence de l'industrialisation des médicaments, est instauré un système de visa pour autoriser la commercialisation des nouveaux principes actifs. Les laboratoires qui fabriquent les médicaments doivent établir un dossier de demande de visa. Ce dossier sera étudié par le Comité Technique des Spécialités (CTS) constitué de deux membres de l'Académie de médecine, deux professeurs de médecine, deux professeurs de pharmacie, deux membres du Conseil supérieur de l'Ordre des médecins, deux membres du Conseil de la Chambre des fabricants et un représentant du secrétariat d'Etat à la Famille et à la Santé. La demande comporte deux notices. La première concerne le mode de préparation du médicament, le contrôle de qualité des matières premières, les méthodes d'identification, de dosage et de titrage des matières premières et des éléments actifs du médicament terminé. La seconde notice concerne les essais thérapeutiques, c'est-à-dire la liste des indications, et les documents qui justifient l'intérêt thérapeutique. Cependant les essais demandés sont insuffisants. Ces notices sont examinées par le CTS, qui peut demander des expertises, afin de décider ou non de l'attribution du visa. De plus, ce visa, censé garantir l'innocuité des médicaments, ne concerne que ceux fabriqués en France. Le visa a donc surtout une valeur administrative, mais ne permet pas encore de garantir un véritable contrôle des médicaments commercialisés.

En 1954, en France, éclate un premier scandale : l'affaire du Stalinon®, un médicament à base d'étain, d'acides gras et de vitamine F, utilisé pour traiter les furonculoses et qui a fait une centaine de morts par encéphalite et une centaine de patients paralysés. Malgré l'obtention d'un visa par le fabricant, certains comprimés se sont révélés non conformes à la formule, et le principe actif considéré comme instable.

Suite à cette triste histoire est né le « visa nouvelle génération », par ordonnance du 4 Février 1959, dans le but de renforcer la sécurité et dans un souci de protection de la santé publique en exigeant plus de garanties de la part du fabricant. Il intègre donc en plus, une contre-expertise, par des experts choisis par le laboratoire, pour vérifier la conformité du produit à la formule par une analyse quantitative et qualitative. Ce nouveau visa exige

également un contrôle renforcé des matières premières et du produit fini, et le fabricant se doit de décrire les procédés et les installations mis en œuvre pour la fabrication, afin de garantir la pureté et la conformité de son produit. Par ailleurs, des visites des installations de fabrication du médicament permettront après l'octroi du visa d'obtenir une autorisation de débit. Ce nouveau visa permet également de réduire le nombre de dossiers à examiner, en écartant directement les dossiers insuffisants et en permettant l'obtention d'un visa rapidement pour les fabricants sérieux et rigoureux dont les dossiers sont bien établis. Par ailleurs, cette ordonnance a permis l'institution d'un brevet du médicament.

Fin 1961, comme nous l'avons vu précédemment, c'est au tour du thalidomide d'être retiré du marché après avoir fait des milliers de victimes… Cette tragédie est bouleversante et amène tous les pays à se demander : comment éviter qu'une telle catastrophe ne puisse se reproduire ? En effet, si des tests plus poussés avaient été réalisés, ils auraient permis de détecter la fœtotoxicité et le thalidomide n'aurait pas été prescrit chez la femme enceinte. Si un système de surveillance plus pointu des effets indésirables avait existé, l'alerte aurait peut-être pu être donnée plus rapidement et des victimes auraient pu être épargnées…

Ainsi, au niveau national et international, un certain nombre de mesures ont été prises dans les différents pays touchés par l'affaire.

En 1962, la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis ordonne aux entreprises pharmaceutiques de pouvoir prouver l'efficacité de leurs molécules et non plus seulement leur innocuité.

En 1964, en Grande-Bretagne, est créé le Comité sur la sécurité des médicaments. La même année en Allemagne il devient obligatoire pour les industries du médicament de mener des études pharmacologiques et cliniques pour les principes actifs dont l'action thérapeutique n'est pas encore connue.

En 1965, une directive Européenne impose qu' « *Aucune spécialité pharmaceutique ne peut être mise sur le marché d'un Etat membre sans qu'une autorisation n'ait été préalablement délivrée par l'autorité compétente de cet Etat membre* ».
C'est la naissance des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM), un système d'enregistrement des médicaments qui impose aux firmes pharmaceutiques des études précliniques (*in vitro*, et sur les animaux), puis des essais cliniques randomisés sur l'Homme en 4 phases. Le dossier est ensuite évalué par des experts internes ou externes aux agences sanitaires qui décideront de l'autorisation ou non de la mise sur le marché. La Commission d'AMM des médicaments est instaurée en France en 1967.

En 1975, une nouvelle directive Européenne permet la création d'une procédure de reconnaissance mutuelle permettant de coordonner les décisions en matière d'AMM dans les différents Etats membres de l'Union.

En outre, c'est également suite à l'affaire thalidomide qu'est réellement née la pharmacovigilance. En effet, en 1967 se tient l'assemblée mondiale de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) qui émet le projet d'une pharmacovigilance internationale dans le but de créer un grand fichier de référence sur tous les événements iatrogènes survenus dans chaque pays afin de créer un système d'alarme et d'éviter qu'un tel désastre ne puisse se reproduire avec une telle ampleur.

Ainsi, de nombreux systèmes de pharmacovigilance, tels que le définit l'OMS, « *la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème liés aux médicaments* » sont créés dans de nombreux pays.

En France, c'est en 1973 que sont créés les premiers centres de pharmacovigilance (6 centres régionaux et un centre national). Le 2 décembre 1976, un arrêté du ministre de la santé Simone Veil institue l'organisation de la pharmacovigilance en France et officialise ainsi les structures. De plus, une commission technique de pharmacovigilance est créée.
[34], [48], [49], [50], [51], [52]

3.4.2 Etudes pharmaco-toxicologiques : effets du médicament sur la reproduction

Ces études sont décrites dans l'ICH guidelines. L'ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) a été créée en 1990. Il s'agit d'un programme entre l'Union Européenne, le Japon et les Etats-Unis en vue d'harmoniser les procédures de contrôle et de mise au point des médicaments.

En ce qui concerne les effets sur la reproduction, sont testés : les effets sur la fertilité, les effets tératogènes, ainsi que les effets à la naissance et après la naissance.

Les études de tératogénèse sont effectuées sur des femelles (rates et lapines le plus souvent) en gestation. Il est important de souligner ici que les études sont réalisées sur au moins 2 espèces animales, car comme l'a démontré l'affaire Thalidomide et comme nous l'avons décrit précédemment, ce médicament est le parfait exemple d'une molécule extrêmement tératogène chez l'Homme et chez le lapin, mais parfaitement dénué d'effet tératogène chez le rat.

Ces études sont donc obligatoires pour toute mise sur le marché de médicaments. En général, les médicaments tératogènes chez l'Homme le sont également chez ces espèces,

mais ces données restent tout de même limitées du fait des variabilités de métabolisme des médicaments d'une espèce à une autre. En outre, il apparaît évident que pour des raisons éthiques la tératogénicité des molécules n'est pas étudiée chez la femme enceinte. On suppose donc que si une molécule est tératogène chez une espèce animale, elle le sera probablement aussi chez l'Homme. Si la molécule n'est tératogène chez aucune des espèces testées, alors elle ne l'est probablement pas non plus chez l'Homme. Cependant dans ce cas, une grande prudence s'impose.

Pour étayer les données en ce qui concerne la tératogénicité des médicaments, il est donc aussi intéressant de réaliser des études épidémiologiques (études de cohortes et études cas-témoins), des études par croisements de bases de données (prescriptions, malformations, hospitalisations).

Les études de péri et post-natalité sont également indispensables, comme l'a démontré l'affaire du Distilbène. Il est en effet obligatoire et nécessaire d'étudier les effets de la prise d'un médicament sur la descendance.

La pharmacovigilance joue donc un rôle très important, en détectant les éventuels effets indésirables et malformations. Par ailleurs, notons qu'il existe en France 7 registres des malformations congénitales, couvrant 21,7 % des naissances, et permettant une surveillance épidémiologique des malformations, ainsi que leur analyse et leur étude.

[53], [54], [55]

3.5 Principales molécules tératogènes

3.5.1 Médicaments dont la tératogénicité est certaine

- On distingue les tératogènes puissants, formellement contre-indiqués pendant la grossesse, et pour lesquels une procédure de contraception est obligatoire. La période critique de ces molécules est l'embryogénèse.
  - **Le Thalidomide :** qui présente une fréquence élevée (environ 30 %) d'anomalies congénitales graves, et potentiellement létales (amélie, phocomélie des membres, lésions de l'oreille moyenne et interne, lésions oculaires, cardiopathie congénitale, anomalies rénales).

  - **Le Lénalidomide (Revlimid®) :** médicament indiqué dans le traitement du myélome multiple, structurellement proche du Thalidomide et induisant sur les singes des malformations identiques.

  - **L'isotrétinoïne (Contracné®, Curacné®, Procuta®, Roaccutane®) :** indiqué pour le traitement des formes d'acnés sévères et résistantes aux traitements classiques. Elle est associée à un risque tératogène important comprenant : risque d'avortement

spontané, anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, microcéphalie), malformations craniofaciales majeures (yeux, oreilles, fentes labiales et palatines), malformations cardiovasculaires, des anomalies du thymus et des glandes parathyroïdes.

- **L'acitrétine (Soriatane®) :** indiqué dans le traitement des formes sévères de psoriasis ou autre dermatose sévère liée à des troubles de kératinisation. C'est un tératogène puissant, produisant les mêmes anomalies que l'isotrétinoïne.
  Attention, le risque tératogène perdure jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement. En effet, l'ingestion d'alcool favorise la transformation de l'acitrétine en étrétinate, molécule également tératogène, dont la demi-vie est de 120 jours, et qui peut être stockée dans les adipocytes pendant plusieurs mois voire même plusieurs années. Une contraception est donc obligatoire jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement et la consommation d'alcool est contre-indiquée pendant le traitement.

- **L'alitrétinoïne (Toctino®) :** indiqué dans les cas d'eczéma chronique et sévère des mains ne répondant pas à d'autres traitements. Le risque tératogène est identique aux autres dérivés de la vitamine A (isotrétinoïne et acitrétine).

Lors de la prescription et de la délivrance de ces médicaments, il est nécessaire de :

- S'assurer que la patiente en âge de procréer a bien compris le risque tératogène : signature d'un accord de soins et de contraception efficace, et remise d'un carnet patient.
- Prendre les précautions nécessaires en termes de contraception chez la femme en âge de procréer :
  - Mise en place d'au moins une méthode de contraception efficace depuis au moins un mois, à poursuivre durant toute la durée du traitement, et au moins un mois après l'arrêt du traitement (2 ans pour l'acitrétine)
  - La prescription est limitée à 1 mois de traitement. Le renouvellement nécessite une nouvelle prescription.
  - Elle est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription ;
  - La date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet patient ;

        - La délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription et après avoir vérifié la date et le résultat du test de grossesse ;
        - La date de délivrance doit être mentionnée dans le carnet patient ;
        - Un test de grossesse est obligatoire tous les mois lors de chaque prescription
    - En plus, pour le Thalidomide et le Lénalidomide, et en raison du passage possible de ces molécules dans le sperme, il est nécessaire de :
        - S'assurer que le patient a bien compris le risque tératogène
        - S'assurer que le patient a bien compris qu'il est nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive (préservatif) en cas de rapport sexuel avec une femme en âge de procréer.

❖ Les autres médicaments tératogènes contre indiqués au cours de la grossesse, mais dont la prescription ne nécessite ni accord de soins, ni procédure de contraception obligatoire :

- **Les agents antimétabolites et alkylants (méthotrexate, chlorambucil, cyclophosphamide, busulfan, melphalan…) :** ils induisent au cours de l'embryogénèse, des microcéphalies, des fentes palatines, des anomalies des oreilles et des membres distaux.
- **L'amiodarone (Cordarone®) :** contre-indiquée à partir du 2ème trimestre, induisant des problèmes d'hypo ou hyperthyroïdie.
- **Le misoprostol (Cytotec®) :** risques d'avortement spontané, et au cours de l'embryogénèse : syndrome de Moebius (paralysie faciale), malformations des membres.
- **Le diéthylstilbestrol (Distilbène®) :** provoquant des anomalies structurelles génitales et une stérilité chez les filles et garçons exposés *in utero* ; et des adénocarcinomes vaginaux chez les filles exposées *in utero.* Le Distilbène® n'est indiqué en France que dans le traitement du cancer de la prostate.
- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :** le risque commence à partir du 2ème trimestre (utilisation fortement déconseillée) et tous les AINS sont contre-indiqués à partir du 3ème trimestre de grossesse, car à l'origine de constrictions du canal artériel pouvant conduire à une insuffisance cardiaque voire une mort fœtale *in utero* ; ainsi qu'une atteinte fonctionnelle rénale.
- **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) :** leur utilisation est déconseillée au 1er trimestre et formellement contre-indiquée au 2ème et 3ème trimestre. Ils sont à l'origine de problèmes tels que : insuffisance rénale, hypoplasie pulmonaire, défaut

d'ossification du crâne, contractures des membres, hypotension, hyperkaliémie chez le nouveau-né.

❖ Les tératogènes certains mais dont l'utilisation pendant la grossesse dépend de la balance bénéfice-risque et des possibilités ou non de traitement alternatif :

- **Les antiépileptiques (acide valproïque, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, topiramate) :** provoquant des malformations du tube neural, des malformations cardiaques, squelettiques, urogénitales, craniofaciales, des fentes labiopalatines. Le plus à risque est l'acide valproïque qui en plus peut provoquer des anomalies neurocomportementales.
- **Les anti-vitamines K (AVK) :** provoquant entre 4 et 7 semaines après la fécondation une embryopathie associant des malformations des os du nez et autres anomalies osseuses.
- **Le lithium (Téralithe®) :** pouvant provoquer des malformations cardiaques (dont l'anomalie d'Ebstein).
- **Le mycophénolate (Cellcept ®) :** provoquant des anomalies des oreilles, des fentes labiales ou palatines, ou encore des malformations cardiaques.

[7], [8], [56], [36]

3.5.2 Médicaments non tératogènes

Cette catégorie de médicaments regroupe ceux pour lesquels un effet tératogène est exclu du fait que :

- Les études chez l'animal (au moins 2 espèces animales différentes dont une non rongeur) n'ont montré aucun effet tératogène ;
- Les études épidémiologiques n'ont montré aucun effet malformatif lors de l'utilisation du médicament en cours de grossesse.

Ce sont des médicaments bien connus et utilisés depuis longtemps pendant la grossesse et pour lesquels les données sont nombreuses et rassurantes (exemple : paracétamol)

[7]

3.5.3 Les autres médicaments

Les plus nombreux, ceux pour lesquels les informations et le recul sont insuffisants, et pour lesquels il convient de les utiliser avec prudence durant la grossesse en prenant en compte le rapport bénéfice-risque.

Ce sont des « nouveaux » médicaments, pour lesquels les données animales sont rassurantes (pas d'effet tératogène observé), mais pour lesquels les données cliniques et

épidémiologiques sont encore insuffisantes, voire absentes, pour exclure tout risque. Les laboratoires pharmaceutiques recommandent donc d'éviter leur utilisation par mesure de précaution. [7], [57]

3.5.4 Classification de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)

En conclusion, on peut retenir ce tableau de l'ANSM (Figure 17), qui classe les médicaments en 5 niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse :

- Utilisation contre-indiquée
- Utilisation déconseillée
- Utilisation à éviter par prudence
- Utilisation envisageable
- Utilisation possible

Il résulte du croisement entre les données issues des expériences animales, et les données cliniques obtenues lors d'exposition de femmes enceintes à la molécule en question.

Il s'agit de la classification utilisée en France dans le dictionnaire Vidal®.

Données issues de femmes enceintes exposées	Données issues des études réalisées chez l'animal	
	Absence d'effet malformatif	Données non concluantes ou effet tératogène
Effet tératogène ou foetotoxique démontré	Contre indiqué	Contre-indiqué
Effet tératogène ou foetotoxique supposé ou suspecté	Déconseillée	Déconseillée
Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	A éviter par prudence au cours de la grossesse	Déconseillée
Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation envisageable au cours de la grossesse	A éviter par prudence au cours de la grossesse
Plus de 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation possible au cours de la grossesse	Utilisation possible au cours de la grossesse

Figure 17 : Niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse selon l'ANSM[58]

Pour obtenir de plus amples informations sur un médicament, on peut se référer à la monographie de la molécule dans le dictionnaire Vidal®, ou consulter le site internet du

CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) qui regroupe une synthèse des recommandations d'utilisation issues des données de la littérature nationale et internationale, indépendamment de l'industrie pharmaceutique.
[56], [58]

3.6 Autres substances tératogènes

3.6.1 Tabac

Le tabac est un facteur de risque de morbidité et de mortalité évitable.

La mise en garde des patientes fumeuses qui consultent en préconceptionnel est un enjeu de santé publique. En effet, le projet de grossesse peut être une motivation pour l'arrêt du tabac. Il est donc important de sensibiliser le couple sur les risques du tabagisme au cours de la grossesse, et ainsi de parler du sevrage tabagique au cours de cette consultation.

En France, on estime que près de 20 % des femmes fument des cigarettes au cours de leur grossesse. D'après l'enquête nationale périnatale menée par l'Inserm, 17,1 % des femmes ont consommé du tabac au cours de leur grossesse en 2010. Elles étaient 21,8 % en 2003.

Or, une cigarette contient des milliers de substances, dont beaucoup sont mutagènes et carcinogènes et ont un effet toxique sur le fœtus.

Prenons l'exemple du monoxyde de carbone, il a une affinité environ 200 fois plus forte pour l'hémoglobine fœtale que pour l'hémoglobine maternelle. En se liant ainsi à l'hémoglobine, il empêche le transport de l'oxygène, nécessaire à la croissance et au développement du fœtus.

Par ailleurs, il est admis que la nicotine augmenterait la tension artérielle et la fréquence cardiaque maternelles, ainsi que la fréquence cardiaque du fœtus.

En outre, ces deux substances, ainsi que le plomb présent dans la cigarette sont des neurotoxines.

La consommation de tabac par la femme enceinte, aura des effets obstétricaux et néonataux :

- Le tabac peut provoquer une infertilité et entrainer un délai de conception plus élevé. Ces effets sont réversibles à l'arrêt du tabac.
- Le tabac augmente le risque de grossesse extra-utérine
- Il augmente le risque d'avortements spontanés
- Il augmente la mortalité néonatale

- Il augmente le risque de décollement placentaire, et le risque de placenta *prævia* (anomalie d'insertion dans l'utérus du placenta)
- Il accroit le risque de naissance prématurée et de faible poids à la naissance
- Il peut provoquer des anomalies, telles que :
    - Des malformations cardiovasculaires
    - Des anomalies des yeux, des fentes palatines
    - Des anomalies gastro-intestinales
    - Des cryptorchidies
- Il peut provoquer un syndrome de sevrage chez le nouveau-né (irritabilité, troubles du sommeil, troubles digestifs)

La consommation de tabac par la mère au cours de sa grossesse, pourra également avoir des conséquences sur la santé de l'enfant à plus ou moins long terme :

- L'exposition au tabac *in utero* peut induire des troubles respiratoires, tels que de l'asthme, ou des infections respiratoires basses
- Le tabac augmente le risque de syndrome de mort subite du nourrisson
- Il peut induire des troubles du développement neurologique et comportemental, tels que des troubles cognitifs, des troubles de l'apprentissage, des problèmes de mémoire, des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH), mais aussi des troubles psychiatriques (symptômes dépressifs et/ou anxieux)
- Il augmenterait le risque d'obésité ou de surpoids chez l'enfant
- Il peut augmenter le risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2.

La consultation préconceptionnelle peut dont être l'occasion d'avertir ou de rappeler les effets néfastes du tabac sur la santé de la mère et celle de son enfant, et évaluer si la patiente est prête à arrêter ou sinon à diminuer sa consommation.
[8], [59]

3.6.2 Alcool

La consultation préconceptionnelle est le moment idéal pour rappeler aux femmes la nécessité d'une abstinence totale de consommation d'alcool au cours de la grossesse. Il est nécessaire également de dépister les éventuelles addictions et de sensibiliser sur les risques d'une consommation au cours de la grossesse pour envisager un sevrage avant la conception.

Une prévention de la consommation d'alcool est plus que nécessaire étant donné que l'alcoolisation fœtale est la première cause non génétique de handicap mental !

En 2001, le SAF concernait 700 à 3000 enfants sur 750 000 naissances. [42]

D'après l'enquête nationale périnatale de 2010, 22,8 % des femmes ont consommé de l'alcool au moins une fois au cours de leur grossesse (elles sont 19,7 % si on exclut celles qui ne se savaient pas enceintes au moment de l'absorption)

Rappelons qu'une consommation occasionnelle excessive ou addictive au cours de la grossesse peut provoquer :

- Un retard de croissance
- Un accouchement prématuré
- Un syndrome de sevrage chez le nouveau-né en cas d'alcoolisation de la mère au cours du troisième trimestre
- Des troubles psychiques ou du comportement chez l'enfant
- Et l'atteinte la plus grave et la plus visible est appelée SAF. Il comporte des anomalies du faciès, des malformations de la boîte crânienne, et des déficiences intellectuelles et comportementales graves.

[8], [42]

3.6.3 Drogues

Il est nécessaire d'informer la future mère des risques des substances psychoactives sur sa santé et celle de son enfant, qu'elle soit consommatrice occasionnelle ou régulière.

Dans le dernier cas, il faut envisager un sevrage avant la grossesse.

Il est difficile d'établir avec une totale certitude les effets des toxicomanies sur la grossesse et la santé du nourrisson en raison des facteurs de risques souvent associés : polytoxicomanies (alcool, tabac), mauvaise hygiène de vie générale, conditions socio-économiques généralement défavorables, infections concomitantes fréquentes (IST, Hépatite B, VIH). De même, les effets à long terme sur le développement de l'enfant peuvent également être conditionnés par le cadre de vie et les conditions socio-économiques de parents toxicomanes.

Cependant, il est admis que la consommation de cannabis au cours de la grossesse peut entrainer : retard de croissance intra-utérin, augmentation du risque de mort subite du nourrisson, troubles neurologiques à la naissance (trémulations, sursauts, irritabilité), et à long terme des troubles du sommeil, une hyperactivité et des problèmes cognitifs accrus. D'après l'enquête nationale périnatale de 2010, 1 % des femmes déclarent en avoir consommé au cours de leur grossesse, sans noter les probables sous-déclarations.

La cocaïne entraîne une vasoconstriction placentaire et générale qui entraine une diminution du flux sanguin utérin à l'origine de troubles trophiques chez le fœtus. Cette vasoconstriction entraîne par ailleurs une hypercontractilité utérine, un risque de rupture prématuré des membranes, un risque de décollement placentaire, un risque accru d'accouchement prématuré ou d'avortement, ainsi qu'une augmentation du risque

d'hypertension artérielle gestationnelle. A la naissance, le nourrisson peut souffrir de troubles neurologiques (convulsion, irritabilité, trémulations), de troubles gastro-intestinaux (vomissements, diarrhées), de troubles cardiovasculaires (hypertension, tachycardie). Les troubles du comportement et le retard intellectuel qui peuvent être observés à long terme sont cependant controversés du fait du rôle potentiel de l'environnement éducatif de l'enfant.

Les opiacés sont également toxiques durant la grossesse. La consommation d'héroïne, qui a une courte durée d'action va provoquer des épisodes de sevrage *in utero* qui peuvent entraîner une hypercontractilité utérine, une insuffisance placentaire et une souffrance voire une mort fœtale. Il peut également y avoir des retards de croissance intra-utérin. Et il est souvent observé un syndrome de sevrage à la naissance associant signes neurologiques (agitation, troubles du sommeil, convulsions…), signes digestifs, tachypnée, sueurs profuses, fièvre en alternance avec hypothermie.

En ce qui concerne les opiacés, il existe un traitement de substitution (méthadone, buprénorphine), qui va pouvoir permettre un arrêt progressif. Il est préférable d'en parler aux femmes avant la conception ; mais un traitement substitutif peut également être entrepris au cours de la grossesse. Dans tous les cas il ne faudra pas arrêter brusquement la consommation d'opiacés en raison du risque important de syndrome de sevrage *in utero.*[8], [59]

3.7 Le rôle du pharmacien dans la prévention du risque tératogène

Le pharmacien est garant de l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse.

En cas de grossesse déclarée, il se doit d'analyser les traitements pris par la patiente et de vérifier leur absence d'effet tératogène. Il a, pour l'aider dans cette analyse, le dictionnaire Vidal®, et le site internet du CRAT, très bien documenté. En cas de doute, il se doit de contacter le prescripteur et de l'informer de la toxicité du traitement. Il se doit aussi de contrôler l'automédication de la patiente en la conseillant sur les traitements qu'elle peut et ne peut pas prendre et pourquoi. Et il peut la conseiller en cas de pathologie bénigne, les « petits maux de la grossesse » (rhume, nausées, mal de tête…). Ce rôle est bien connu du pharmacien.

Mais le pharmacien peut aussi agir en amont, avant la conception.

Il a un rôle préventif en ce qui concerne les patientes atteintes de pathologie chronique et qui nécessitent une prise en charge spécifique, un équilibre ou un changement de traitement avant la conception (voir paragraphe 5 « les grossesses à risque »). Il se doit de les informer des risques et des mesures préventives.

Il doit également prévenir la patiente qui désire un enfant, qu'il faut éviter les agents toxiques tératogènes (médicaments, alcool, tabac, drogues…), même avant de se savoir

enceinte, puisque nous l'avons vu, les effets les plus graves ont lieu en tout début de grossesse.

4 Le risque infectieux

4.1 Toxoplasmose

4.1.1 Description et épidémiologie

La toxoplasmose est une infection provoquée par un parasite, *Toxoplasma gondii,* dont l'hôte définitif est le chat.

La contamination humaine se fait principalement par voie orale (Figure 18):

- par l'ingestion de kystes présents dans de la viande insuffisamment cuite (surtout bœuf, mouton, porc, cheval)
- par l'ingestion d'oocystes présents dans le sol et éliminés par les fèces de chat (manipulation de la litière du chat, jardinage, consommation d'aliments contaminés par la terre et mal nettoyés)

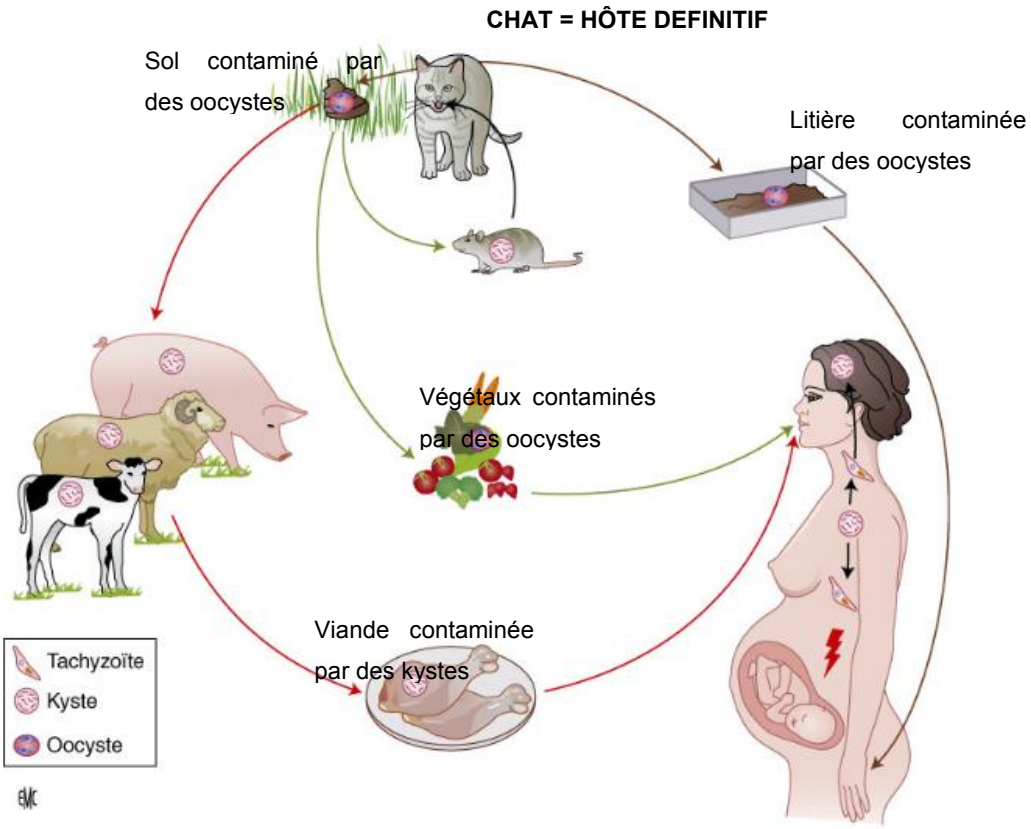


Figure 18 : Cycle de Toxoplasma gondii [60]

4.1.2 Intérêt de la sérologie de la toxoplasmose au cours de la consultation préconceptionnelle

Lors d'une primo-infection, l'immunité se met en place et la production d'anticorps va limiter la dissémination du parasite dans l'organisme. Chez une personne

immunocompétente, cette contamination passe le plus fréquemment inaperçu, mais peut dans certains cas provoquer des adénopathies, une fièvre modérée et une asthénie.

Si la primo-infection a lieu avant la grossesse, il n'y a pas de risque de passage du parasite dans le placenta, donc pas de risque de toxoplasmose congénitale. Cependant, si la femme enceinte n'est pas immunisée et que la primo-infection a lieu au cours de la grossesse, il y a un risque de passage du parasite chez le fœtus.

En France, en 2010, la prévalence d'immunité chez les femmes enceintes a été estimée à 37 %, contre près de 80 % dans les années 60. Cette diminution de séroprévalence est plurifactorielle. Elle est liée à la fois à des variations climatiques, et à des modifications des comportements alimentaires (baisse de la consommation de viande ovine, meilleure cuisson), à l'amélioration des mesures d'hygiène alimentaire industrielle, ou encore à la modification de l'alimentation des chats de compagnie (des croquettes à la place de la viande crue). [61], [62]

Par ailleurs, en cas de primo-infection pendant la grossesse, la fréquence de transmission du parasite au fœtus est d'autant plus élevée que le terme de la grossesse est avancé. Ainsi, avant 4 semaines de grossesse, le risque de transmission est d'environ 1 %, alors qu'il peut atteindre 70 % en fin de grossesse.

Inversement, plus la contamination est précoce, plus l'atteinte sera grave. Ainsi, si l'infection a lieu au cours du premier trimestre, le pronostic est grave avec hydrocéphalie ou microcéphalie, crises convulsives, retard psychomoteur, choriorétinite.

Si la contamination a lieu au cours du deuxième trimestre, il peut y avoir chez le nouveau-né une encéphalite évolutive qui peut avoir une évolution fatale.

Pour finir, si l'infection a lieu au cours du troisième trimestre, elle peut être asymptomatique ou bien se révéler par un ictère avec hépatomégalie et splénomégalie, une atteinte cardiovasculaire et oculaire.

Au cours de la consultation préconceptionnelle, il est donc important de réaliser une sérologie de la toxoplasmose. Si la femme est séropositive, il n'y a pas d'inquiétude particulière.

Si la femme est séronégative, il est essentiel de lui expliquer les risques encourus en cas de contamination et de lui expliquer les règles de prévention hygiéno-diététique. Par ailleurs, après la déclaration de grossesse, elle devra effectuer une sérologie tous les mois pour surveiller qu'il n'y ait pas de séroconversion en cours de grossesse.

La prévention de la toxoplasmose passe par des règles hygiéno-diététiques simples :

- toujours bien cuire la viande, à au moins 65°C dans toute l'épaisseur
- laver à grande eau et avec soin tous les légumes, fruits et plantes aromatiques

- penser à bien laver à chaque fois les ustensiles de cuisine qui ont servi à couper les légumes et la viande crue, ainsi que le plan de travail
- bien se laver les mains après tout contact avec de la viande, des fruits ou des légumes crus, ou après avoir manipulé de la terre (utiliser en plus des gants lors du jardinage)
- en cas de repas à l'extérieur du domicile : éviter les crudités et consommer de la viande bien cuite.
- éviter le contact avec les fèces de chat : faire nettoyer la litière par une tierce personne ou utiliser des gants et bien se laver les mains. Puis nettoyer la litière avec de l'eau de javel.

  [60], [63], [64]

4.2 Listériose

4.2.1 Description et épidémiologie

La listériose est une zoonose à déclaration obligatoire, provoquée par la bactérie *Listeria monocytogenes.* C'est une bactérie très résistante au froid, ce qui signifie qu'elle continue à se multiplier dans les réfrigérateurs. Elle est détruite par la cuisson et la pasteurisation.

La contamination se fait par voie digestive, par consommation de produits crus ou insuffisamment cuits.

En cas de contamination au cours de la grossesse, elle peut être asymptomatique ou provoquer un syndrome pseudo-grippal chez la femme. Cependant la bactérie est capable de traverser la barrière placentaire, ce qui va entrainer des complications obstétricales graves : fausse couche tardive, mort fœtale *in utero*, prématurité, infection néonatale (septicémie, pneumopathie, atteinte neurologique). La listériose materno-néonatale est une infection rare (moins de 50 cas par an en France) mais grave (mortalité fœtale et néonatale de 25 à 35 %).

4.2.2 La prévention de la listériose au cours de la grossesse

Au cours de la consultation préconceptionnelle, il est important de rappeler les règles alimentaires simples de prévention de la listériose :

- Penser à bien laver à chaque fois les ustensiles de cuisine qui ont servi à couper les légumes et la viande crue, ainsi que le plan de travail, et ses mains
- Laver à grande eau et avec soin tous les légumes, fruits et plantes aromatiques
- Laver fréquemment son réfrigérateur
- Respecter les dates limites de consommation
- Eviter de consommer du lait cru et des fromages à base de lait cru

- Eviter les fromages à pâte molle et enlever la croute des fromages
- Eviter les produits de charcuterie, rillettes, pâtés, foie gras
- Eviter la consommation de poisson fumé
- Bien cuire tous les aliments d'origine animale (poisson, viande)
- Consommer rapidement les produits déjà entamés
- Bien recuire les restes, jusqu'à ébullition

4.3 Rubéole

4.3.1 Description et épidémiologie

Le virus de la rubéole est un virus à ARN, du genre *Rubivirus*, et de la famille des *Togaviridae*.

La rubéole est une infection virale bénigne chez les enfants, qui se contaminent dans les collectivités (crèches, écoles), par voie respiratoire. Elle survient par petites épidémies, principalement au printemps. Son incidence a fortement diminué grâce aux politiques de vaccination.

L'infection est asymptomatique dans 50 % des cas, ou peut se manifester par une éruption (macules roses pâles au visage puis sur le tronc et les membres), et par des adénopathies.

La primo-infection permet l'acquisition d'une immunité durable, mais n'empêche pas les réinfections. Aujourd'hui, plus de 90 % des femmes en âge de procréer sont protégées contre la rubéole. Les cas de rubéole au cours de la grossesse sont donc devenus extrêmement rares.

4.3.2 Intérêt de la sérologie de la rubéole au cours de la consultation préconceptionnelle

La sérologie de la rubéole avant la conception permet de déterminer le statut immunitaire de la femme, en vue d'une éventuelle vaccination contre la rubéole.

Si la sérologie n'est pas réalisée avant la conception, un dépistage des anticorps rubéoliques sera obligatoirement réalisé lors de la première visite prénatale.

Si la femme n'est pas immunisée contre la rubéole, elle peut être contaminée au cours de la grossesse. Or le virus de la rubéole peut provoquer d'importantes malformations chez le fœtus. La fréquence de ces malformations est importante en début de grossesse, de 60 à 100 % au cours des 12 premières SA. Quant au risque de transmission maternofoetale, il peut atteindre 90 % au cours du premier trimestre. Il diminue au cours des 2ème et 3ème trimestres (25 à 60 %) pour atteindre 100 % en fin de grossesse.

La rubéole congénitale est donc une infection sévère du fœtus, qui peut conduire à des malformations congénitales graves, provoquant un syndrome nommé triade de Gregg qui associe :

- Atteinte oculaire - la plus fréquente- (microphtalmie, cataracte, rétinopathie)
- Atteintes cardiaques (persistance du canal artériel, hypoplasie de l'artère pulmonaire…)
- Atteinte de l'oreille interne (diminution de l'audition voire surdité)

D'autres tissus peuvent également être touchés :

- Le système nerveux central (microcéphalie, méningo-encéphalite, retard psychomoteur)
- Les os (bandes claires métaphysaires des os longs)
- A plus ou moins long terme, il peut y avoir aussi des risques de pneumopathie interstitielle, d'encéphalite, et à l'adolescence il peut y avoir apparition d'un diabète.

Il est important de réaliser la sérologie avant la grossesse, puisque le vaccin est un vaccin vivant atténué. Celui-ci est donc tératogène, il ne peut pas être réalisé au cours de la grossesse et nécessite une contraception pendant les 2 mois suivant l'injection.

Chez une femme non immunisée au cours de sa grossesse, il faudra proposer la vaccination au cours du post-partum.

[10], [65], [66], [67]

4.4 Coqueluche

4.4.1 Description et épidémiologie

La coqueluche, due à la bactérie *Bordetella pertussis,* est une pathologie très contagieuse. Elle provoque une toux très caractéristique avec des accès paroxystiques incoercibles, surtout nocturnes.

Chez le jeune nourrisson, non protégé par les anticorps maternels, ni encore par la vaccination (injection à 2, 4, et 11 mois, puis rappels au cours de l'enfance et de l'adolescence), la coqueluche est une infection respiratoire grave, entrainant une hospitalisation dans 95 % des cas chez les nourrissons de moins de 6 mois. La coqueluche est ainsi la première cause de mortalité due à une infection chez les nourrissons de moins de 3 mois.

4.4.2 Vaccination préconceptionnelle et stratégie de cocooning

La coqueluche peut donc s'avérer fatale pour le nourrisson. Or, cette bactérie est principalement transmise par l'entourage du nouveau-né (parents, fratrie), source de contamination. En effet, la couverture vaccinale est insuffisante par manque de rappels

vaccinaux, et par diminution (en 8 à 10 ans) de l'immunité acquise suite à une vaccination ou une précédente infection par la bactérie. Le diagnostic de la coqueluche chez l'adolescent ou l'adulte est plus difficile, car moins caractéristique (toux non caractéristique mais prolongée).

Il a donc été mis en place une stratégie de « cocooning ». La vaccination contre la coqueluche est ainsi fortement recommandée :

- Chez les adultes ayant un projet parental (mère et père) : vaccination (dTcaPolio) si pas de vaccination depuis l'enfance ; revaccination si la dernière dose à l'âge adulte date de plus de 10 ans.
- Chez les enfants de la fratrie
- Idéalement, également chez les personnes susceptibles d'avoir un contact étroit avec le futur nourrisson au cours de ses 6 premiers mois (grands parents, baby-sitter, personnel médical)

Ainsi, au cours de la consultation préconceptionnelle, on peut proposer la vaccination au couple si les rappels ne sont pas à jour.
[68], [69], [70]

4.5 Varicelle

4.5.1 Épidémiologie

La varicelle est une infection extrêmement fréquente, qui apparait en général avant l'âge de 15 ans. Elle est due à un virus, le VZV (virus de la varicelle et du zona).
La séroprévalence en France chez les femmes en âge de procréer est estimée entre 95 et 98 %.

4.5.2 Prévention préconceptionnelle

Avant la grossesse, il faut vérifier s'il existe un antécédent clinique de varicelle (et en cas de doute il faut pratiquer une sérologie), afin de pouvoir vacciner avant la conception puisque le vaccin est tératogène et nécessite donc une contraception efficace de 3 mois après chaque dose (2 doses nécessaires, espacées de 4 à 8 semaines).
En effet, bien que la varicelle soit une infection bénigne et classique chez l'enfant, elle peut s'avérer redoutable en cas de grossesse. L'une des principales complications de la varicelle chez l'adulte est la pneumopathie varicelleuse, qui est en général plus sévère chez la femme enceinte. D'autres complications, plus rares, peuvent aussi survenir : méningite, surinfection bactérienne bronchique ou cutanée, hépatite.
En outre, lors de la grossesse, il y a transmission du VZV au fœtus. Entre 0 et 20 semaines d'aménorrhée (SA) et en l'absence de traitement, il y a un risque de varicelle congénitale, avec pour conséquences, un retard de croissance intra-utérin, des lésions cicatricielles cutanées pigmentées, des anomalies oculaires, neurologiques et génito-urinaires, une

hypoplasie d’un membre, une pneumopathie. Après 21 SA, le risque de transmission au fœtus diminue et il n’y a pas de risque de varicelle congénitale, mais il peut y avoir par la suite apparition d’un zona chez le nourrisson. En cas d’infection par le VZV chez la mère à moins de 3 semaines du terme, il y un risque de varicelle néonatale sévère. [71]

5 Les grossesses à risque

5.1 L'âge maternel

Est considéré comme facteur de risque un âge inférieur à 18 ans ou supérieur à 35 ans (selon la HAS). [18]

Avec l'évolution de la société (l'augmentation du nombre de femmes faisant de longues études, la généralisation de la contraception), l'âge moyen à l'accouchement est en augmentation. En effet, entre 1980 et 2013, celui-ci est passé de 26,8 à 30,2 ans. D'après le tableau I ci-dessous, nous pouvons constater également une augmentation des naissances après 35 ans. Depuis 1980, le pourcentage de naissances chez les femmes de plus de 35 ans et moins de 40 ans est passé de 2,6 % à 6,7 % en 2013. Pour la tranche d'âge de plus de 40 ans, le nombre de naissances est passé de 0,3 à 0,8 % entre 1980 et 2013. [72]

Par ailleurs, il apparaît également une diminution des naissances chez les femmes dont l'âge est inférieur à 30 ans.[72]

Or, à partir de 35 ans, les avortements prématurés et les risques de grossesse extra-utérine sont augmentés. Il existe par ailleurs une augmentation de la fréquence des anomalies chromosomiques, ainsi qu'une augmentation des risques de mortalité et morbidité maternelles (diabète gestationnel et permanent, hypertension artérielle permanente et gravidique, thromboembolies, césarienne) et une augmentation de la mortalité et morbidité fœtale (prématurité, petit poids à la naissance, placenta prævia). [73]

Une grossesse à un âge tardif peut donc avoir des répercussions sur les risques et le suivi de la grossesse. Il apparaît donc important de prendre en compte l'âge maternel au cours d'une consultation préconceptionnelle, afin d'anticiper les complications possibles au cours de la grossesse.

Tableau I : Fécondité générale, fécondité selon le groupe d'âges de la mère et âge moyen des mères à l'accouchement, France métropolitaine [72]

Année	Nombre de naissances pour 100 femmes					Indicateur conjoncturel de fécondité (pour 100 femmes)	Âge moyen à l'accouchement (1)
	15-24 ans	25-29 ans	30-34 ans	35-39 ans	40-50 ans		
1980	6,9	14,4	7,4	2,6	0,3	194,5	26,8
1981	6,6	14,5	7,7	2,8	0,3	194,6	27,0
1982	6,4	14,4	7,7	2,8	0,3	191,2	27,1
1983	5,9	13,5	7,2	2,6	0,3	178,4	27,1
1984	5,8	13,9	7,5	2,7	0,3	180,2	27,2
1985	5,5	14,2	7,9	2,8	0,3	181,4	27,5
1986	5,2	14,4	8,3	3,0	0,3	183,1	27,7
1987	4,8	14,2	8,5	3,1	0,4	180,1	27,9
1988	4,6	14,2	8,8	3,3	0,4	180,5	28,0
1989	4,4	13,9	8,9	3,5	0,4	178,8	28,2
1990	4,2	13,8	9,1	3,6	0,4	177,8	28,3
1991	4,1	13,8	9,1	3,7	0,4	177,0	28,4
1992	3,9	13,4	9,2	3,7	0,4	173,3	28,5
1993	3,6	12,9	9,0	3,6	0,4	166,0	28,7
1994	3,4	12,9	9,3	3,8	0,4	166,3	28,8
1995	3,3	13,2	10,0	4,0	0,4	171,3	29,0
1996	3,2	13,1	10,4	4,2	0,4	173,3	29,1
1997	3,0	12,8	10,4	4,3	0,4	172,6	29,2
1998	3,0	12,9	10,8	4,5	0,5	176,4	29,3
1999	3,0	12,9	11,1	4,7	0,5	179,1	29,3
2000	3,2	13,4	11,6	5,0	0,5	187,4	29,4
2001	3,3	13,2	11,7	5,1	0,5	187,7	29,4
2002	3,2	13,0	11,7	5,1	0,5	186,4	29,5
2003	3,1	12,9	11,9	5,2	0,6	187,4	29,5
2004	3,2	12,9	12,0	5,4	0,6	189,8	29,6
2005	3,1	12,8	12,3	5,6	0,6	192,0	29,7
2006	3,2	13,0	12,7	6,0	0,6	198,0	29,8
2007	3,1	12,8	12,7	6,0	0,7	195,9	29,8
2008	3,2	12,9	13,0	6,2	0,7	199,0	29,9
2009	3,1	12,8	13,1	6,2	0,7	198,9	29,9
2010	3,1	12,9	13,3	6,3	0,7	201,6	30,0
2011 (p)	3,0	12,7	13,2	6,4	0,8	199,7	30,1
2012 (p)	3,0	12,5	13,2	6,6	0,8	199,5	30,1
2013 (p)	2,8	12,3	13,1	6,7	0,8	197,4	30,2

p : données provisoires arrêtées à fin 2013
(1) : Âge calculé pour une génération fictive de femmes qui auraient à chaque âge la fécondité observée pour les femmes du même âge l'année considérée.
Champ : France métropolitaine
Source : Insee, statistiques de l'état civil et estimations de population

5.2 Le poids maternel

Selon les recommandations professionnelles de la HAS de 2007 « suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risques identifiés », est considéré comme

facteur de risque un IMC (Indice de Masse Corporelle) inférieur ou égal à 17,5 kg/m^2 ou supérieur ou égal à 40 kg/m^2.

Or, voici la classification selon l'OMS de l'IMC calculé selon la formule IMC = $\frac{poids\ (kg)}{taille(m)^2}$:

- IMC < 18,5 kg/m^2 : insuffisance pondérale
- 18,5 < IMC < 24,99 kg/m^2 : poids normal
- 25 < IMC < 29,99 kg/m^2 : surpoids
- 30 < IMC < 34,99 kg/m^2 : obésité classe I
- 35 < IMC < 39,99 kg/m^2 : obésité classe II sévère
- IMC > 40 kg/m^2 : obésité classe III massive

Nous considèrerons dans ce paragraphe que l'obésité telle que le définit l'OMS (IMC > 30 kg/m^2) constitue un facteur de risque au cours de la grossesse, et qu'il est donc important en période préconceptionnelle de favoriser une perte de poids de la future mère afin d'une part d'améliorer la fertilité (qui est souvent diminuée chez la femme obèse), et d'autre part de réduire les risques de complications en cours de grossesse.

En effet, il a été observé chez la femme obèse :

- Un risque augmenté d'avortements spontanés précoces.
- Un risque augmenté de complications maternelles telles qu'hypertension artérielle gravidique et pré éclampsie. Il existe également une augmentation linéaire du risque de diabète gestationnel avec l'augmentation de l'IMC, et une incidence plus élevée de complications thromboemboliques.
- Un risque augmenté de complications fœtales : telles que des malformations congénitales (augmentation de fréquence des anomalies de fermeture du tube neural et augmentation de la prévalence de malformations telles que : omphalocèle, anomalie cardiaque, syndrome polymalformatif), un risque plus important de macrosomies, et une mortalité périnatale plus élevée (mort *in utero* et décès néonatal précoce).
- Un risque augmenté de complications au cours de l'accouchement : durée du travail allongée, extraction instrumentale plus fréquente, accouchement par césarienne plus fréquent avec plus de complications que chez une femme de poids normal.
- Un risque augmenté de complications en post-partum : avec notamment plus de risques d'hémorragies du post-partum, plus de risques d'infections (urinaires, vaginales…), plus de risques de complications thromboemboliques.

Toutes ces complications au cours de la grossesse sont, d'après les études, corrélées à un IMC supérieur à la normale. [74]

En fonction de la gravité de l'obésité et de l'étude des autres facteurs de risque, il peut donc être nécessaire d'orienter la femme qui consulte avant une future grossesse vers une prise en charge spécialisée et pluridisciplinaire, avec l'avis d'un gynécologue-obstétricien, et pourquoi pas d'un diététicien pour favoriser une perte de poids (voire, en cas d'obésité morbide, une prise en charge chirurgicale avant d'envisager la conception).

L'anorexie peut également être considérée comme un facteur de risque au cours de la grossesse et nécessite donc une prise en charge pluridisciplinaire pour :

- le suivi des complications obstétricales liées à un poids maternel trop faible (augmentation du risque de fausses couches, de césariennes, de prématurité et de nourrisson de petit poids à la naissance)
- le suivi psychique de la patiente qui nécessite en général un accompagnement pour faire face aux modifications corporelles et émotionnelles qu'engendre la grossesse. [75]

5.3 Hypertension artérielle

Par définition, l'hypertension artérielle (HTA) est une augmentation de la pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg et/ou de la pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg. On parle d'HTA modérée pour des chiffres tensionnels compris entre 140 et 159 mmHg pour la PAS et entre 90 et 109 mmHg pour la PAD. On parle d'HTA sévère si la PAS ≥ 160 mmHg et la PAD ≥ 110 mmHg.

Les syndromes hypertensifs de la grossesse s'observent dans 10 à 15 % des grossesses en moyenne et sont une des premières causes de morbidité et mortalité maternelles et fœtales.

Parmi ces syndromes, il est important de distinguer :

- **L'hypertension artérielle préexistante**, pathologie déjà connue et diagnostiquée chez la patiente avant sa grossesse, ou alors toute hypertension découverte avant la 20ème SA. Est également considérée comme HTA préexistante, une HTA découverte à n'importe quel moment de la grossesse et perdurant au-delà de 42 jours de post-partum. C'est un facteur de risque d'ischémie placentaire.
- **L'hypertension gestationnelle ou gravidique simple,** une HTA qui apparaît après 20 SA et qui disparaît dans les jours suivant le post-partum. Cet état est provoqué par un défaut de placentation et donc une ischémie placentaire.

- **La prééclampsie (PE), ou « toxémie gravidique ».** Il s'agit là d'une complication sévère de l'ischémie placentaire. On comprend donc qu'une HTA préexistante ou une HTA gestationnelle simple sont des causes de la PE. Elle est caractérisée par une HTA (chiffres tensionnels supérieurs à 140/90 mmHg), associée à une protéinurie > 0,3 g/24h. Cette complication de la grossesse a lieu après 20 SA. Elle concerne 5 % des grossesses.
  [8], [10], [76], [77]

5.3.1 HTA préexistante

Comme nous l'avons vu, il s'agit en général d'une pathologie chronique connue avant la grossesse, et donc traitée par un ou des antihypertenseurs, associés à des mesures hygiéno-diététiques.

C'est une pathologie qui comporte des risques pour la mère et pour le fœtus.

Il est donc important que les femmes hypertensives aient un suivi particulier au cours de la grossesse.

En outre, tous les antihypertenseurs ne sont pas recommandés au cours de la grossesse, certains sont même contre-indiqués, il est donc nécessaire d'adapter le traitement avant ou pendant la grossesse.

5.3.1.1 Effets sur la grossesse

En cas d'HTA chronique, la prééclampsie concerne 20 à 25 % des grossesses. Ce risque augmente proportionnellement à la durée de l'HTA.

Par ailleurs, une HTA chronique entraîne une augmentation générale de la mortalité maternelle, fœtale et périnatale. De plus, elle est associée à un risque de retard de croissance intra-utérin (RCIU), et d'hématome rétro-placentaire.
[8], [10], [76]

5.3.1.2 Effets de la grossesse sur la tension artérielle

Au cours de la grossesse, il y a une diminution des résistances périphériques (due en partie aux œstrogènes) ce qui provoque une diminution de la tension artérielle dès le premier trimestre pour atteindre un nadir vers la 16 à 18ème SA. Elle revient à des valeurs normales au 3ème trimestre. [8], [76]

5.3.1.3 Recommandations de traitement antihypertenseur

Tout d'abord, il faut recommander à la patiente d'adopter un régime alimentaire équilibré, de conserver une activité physique compatible avec la grossesse (sauf avis médical contraire), et de conseiller l'arrêt du tabac en cas d'addiction. Attention, la restriction sodique est formellement contre-indiquée pendant la grossesse, car le régime sans sel entraîne une hypovolémie à l'origine d'un RCIU.

Nous l'avons vu, la pression artérielle a tendance à diminuer physiologiquement au cours des deux premiers trimestres, il est donc généralement conseillé de diminuer le traitement en début de grossesse, voire même d'arrêter le traitement et de le réintroduire par la suite si les chiffres tensionnels sont trop élevés, c'est-à-dire si la PAS ≥ 160 mmHg et/ou la PAD ≥ 110 mmHg.
Une surveillance de la tension artérielle par MAPA (mesure ambulatoire de la pression artérielle) ou par automesure peut donc être nécessaire pour adapter le traitement.

Attention, le traitement ne diminue pas le risque de prééclampsie. Il permet d'éviter les poussées hypertensives chez la mère et de diminuer ainsi le risque d'hémorragies cérébrales. Il permettrait aussi de diminuer la mortalité périnatale.

Les antihypertenseurs recommandés au cours de la grossesse sont :

- L'alpha-méthyldopa (Aldomet®) : antihypertenseur central, c'est le médicament de référence, le mieux connu au cours de la grossesse.
- Le labétolol (Trandate®) : bétabloquant/alphabloquant, il ne modifie ni le débit utéroplacentaire, ni le débit et la fréquence cardiaque fœtaux. Pour certains auteurs, il s'agit du traitement idéal.
- La nifédipine (Adalate®) ou la nicardipine (Loxen®) : inhibiteurs calciques de la famille des dihydropyridines.

Les IEC et les ARA II sont contre-indiqués au cours des 2ème et 3ème trimestres.
Les diurétiques sont déconseillés voire contre-indiqués, car ils entrainent une hypovolémie responsable d'un RCIU.
Les bétabloquants (exceptés le labétalol qui possède en plus une action alpha-bloquante), ne sont pas trop utilisés car ils peuvent induire chez le nouveau-né une hypoglycémie, une bradycardie et une hypotension, voire une défaillance cardiaque néonatale. Certains sont également responsables de RCIU, et particulièrement l'aténolol (Tenormine®).
[8], [56], [66], [76]

5.3.2 Hypertension gravidique

5.3.2.1 Diagnostic

Il s'agit d'une HTA qui apparaît après 20 SA et qui disparaît dans les jours suivant le post-partum.

5.3.2.2 Traitement

On recommande en première intention un repos au lit, en décubitus latéral gauche.

En cas d'HTA modérée, le traitement n'apporte pas de bénéfice et peut au contraire s'avérer délétère.

En cas d'HTA sévère, on instaure un traitement dont l'unique but et de diminuer le risque de complications maternelles (AVC, OAP).

Les molécules utilisées sont identiques au traitement de l'HTA chronique préexistante en cours de grossesse.
[66]

5.3.3 Prééclampsie

5.3.3.1 Définition

La prééclampsie se définit par une HTA associée à une protéinurie > 0,3 g/24h après 20 SA.

5.3.3.2 Physiopathologie

Comme nous l'avons déjà dit, la prééclampsie est la conséquence d'une maladie du placenta.

A l'origine, c'est une anomalie de la perfusion utéroplacentaire liée à un défaut d'invasion trophoblastique. Il y a donc diminution de l'afflux sanguin maternel vers le placenta ce qui engendre une ischémie utéroplacentaire.

Cette ischémie entraîne un stress oxydatif avec production de radicaux libres, et entraîne un dysfonctionnement et une hyperactivation de l'endothélium vasculaire conduisant à une activation plaquettaire, une activation de la cascade de la coagulation, et une production de substances toxiques et pro-inflammatoires.
Il y a production de sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1), qui est un inhibiteur du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et du PlGF (Placental Growth Factor), substances angiogéniques produites par le placenta au cours de la grossesse.

Ces dysfonction et inflammation endothéliale entrainent chez la mère une HTA associée à une protéinurie (la PE), et peut provoquer un HELLP syndrome (Hemolysis, Elevate Liver enzymes and Low Platelet count), une CIVD (Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée), une éclampsie.

Chez le fœtus, cette ischémie provoque un RCIU et une souffrance fœtale.

[8], [10], [77], [78]

5.3.3.3 Facteurs de risque

Les facteurs de risque sont nombreux.
Ils sont en partie génétiques (antécédents de PE chez une parente proche), immunologiques, physiologiques (comme un âge maternel élevé), environnementaux (le stress, la vie en altitude), pathologiques (HTA et antécédents personnels de PE bien sûr,

mais aussi obésité, diabète, néphropathies chroniques, thrombophilies…), ou encore les grossesses multiples, un intervalle long entre deux grossesses…
[8], [10]

5.3.3.4 Complications maternelles

- *HELLP Syndrome*

  Il s'agit d'une complication très grave de la PE. Il peut également survenir isolément. Il associe une hémolyse avec une CIVD et une cytolyse hépatique.
- *Eclampsie*

  Lorsque la PE se complique de convulsions et de troubles de la conscience, voire d'un coma. Elle est responsable en France de 2 % des morts maternelles.
- *Hématome rétroplacentaire (HRP)*

  C'est un « décollement prématuré d'un placenta normalement inséré » [10].

  C'est une complication imprévisible et très grave puisque le HRP met en jeu le pronostic vital de la mère et du fœtus. Il associe une douleur abdominale intense et une contracture utérine permanente avec des métrorragies noirâtres.
- *Plus rarement : Insuffisance rénale aigüe (IRA), œdème aigu du poumon, infarctus du myocarde*

  [10]

5.3.3.5 Complications fœtales

- *RCIU*
- *Mort fœtale in utero* par souffrance fœtale chronique ou suite à une complication telle qu'un HRP ou une éclampsie
- *Prématurité* provoquée par la délivrance en urgence

  [10]

5.3.3.6 Traitement

Le seul traitement de la PE est le déclenchement de l'accouchement, si possible dans un centre bénéficiant d'un service de réanimation néonatale.

En cas de PE sévère et de complications, il faut arrêter la grossesse en urgence quel que soit le terme.

Dans les cas moins sévères, on essaie de poursuivre la grossesse au maximum afin d'éviter une prématurité trop importante, et on instaure une corticothérapie pour accélérer la maturation pulmonaire fœtale.
[77]

5.3.3.7 Prévention

L'aspirine est efficace dans la prévention de la PE si elle est débutée avant 20 SA, idéalement dès le début de la grossesse et jusqu'à 34-35 SA révolus, à la dose de 100 mg/jour.

Elle est utilisée chez les femmes avec un antécédent de pathologie vasculaire placentaire (PE, RCIU d'origine vasculaire, HELLP Syndrome, HRP), et chez les femmes avec un diabète ou une pathologie rénale préexistants.

Il a été démontré qu'elle diminue de 10 % le risque de PE et le risque d'accouchement prématuré avant 34 SA. Elle diminue de 11 % le risque de RCIU, et diminue les décès fœtaux et néonataux.
[66]

5.4 Diabète

Au cours de la grossesse, on distingue :

- Les diabètes de type 1 (DT1) et 2 (DT2), préexistants
- Le diabète gestationnel (DG)

5.4.1 Les différents types de diabètes

5.4.1.1 Diabète de type 1

C'est un diabète insulinodépendant, puisqu'il est caractérisé par un déficit de production d'insuline par le pancréas. Il concerne 10 % des personnes diabétiques et apparait le plus souvent dans l'enfance ou chez l'adulte jeune.

5.4.1.2 Diabète de type 2

Il est non insulinodépendant, dû à un état de résistance à l'insuline. Il est souvent associé à un surpoids et il est découvert le plus fréquemment à l'âge adulte. Il représente 90 % des diabètes. Les femmes enceintes sont de plus en plus concernées par un DT2, en raison d'une augmentation de la prévalence de l'obésité et des maladies métaboliques qui apparaissent de plus en plus jeune, et d'autre part par une augmentation de l'âge moyen des femmes enceintes.

5.4.1.3 Diabète gestationnel

Il s'agit de l'une des complications les plus fréquentes de la grossesse, avec une prévalence estimée entre 2 et 6 %.
L'OMS définit le DG comme «un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum.»
[79]

15 % des DG sont en fait un DT2 méconnu.

L'apparition d'un DG est associée à plusieurs facteurs de risque, tels que :

- Obésité
- Age
- Syndrome des ovaires polykystiques
- Origine ethnique
- Antécédents familiaux de DT2
- Antécédents personnels de DG ou de bébé macrosome

[8], [79], [80]

5.4.2 Effets de la grossesse sur le diabète

Au cours du premier trimestre, la glycémie a tendance à diminuer. Ceci est dû, d'une part à un taux élevé d'œstrogènes qui augmente la sensibilité à l'insuline, et d'autre part à une activité métabolique importante. Ainsi, les besoins en insuline en début de grossesse diminuent de près de 20 %.

Aux 2ème et 3ème trimestres, l'insulinorésistance entraine une augmentation des glycémies. Comme le glucose traverse la barrière placentaire, une hyperglycémie maternelle entraine un hyperinsulinisme fœtal. D'où une croissance fœtale excessive, qui provoque une macrosomie à la naissance.

La grossesse a des répercussions sur les complications dégénératives du diabète de type 1 et 2.

En effet, il y a un risque d'aggravation, voire même d'apparition d'une rétinopathie, (surtout en cas d'hyperglycémies en début de grossesse). Il peut y avoir apparition d'une néphropathie diabétique, et une aggravation des neuropathies diabétiques.

[8], [81]

5.4.3 Effets du diabète sur la grossesse

5.4.3.1 Complications fœtales :

Au cours du premier trimestre, le diabète prégestationnel (DT1 et DT2) a des répercussions sur l'organogénèse. Comme nous l'avons vu précédemment, il y a donc un risque malformatif, et particulièrement de malformations cardiaques, neurologiques, urogénitales, ainsi que gastro-intestinales. La malformation la plus spécifique du diabète, rare, mais grave puisque incompatible avec la vie, est le syndrome de régression caudale. Il est caractérisé par une réduction du nombre de vertèbres sacrées et coccygiennes, un raccourcissement du fémur, des anomalies génito-urinaires et cardio-vasculaires.

Au cours des 2ème et 3ème trimestres, l'hyperinsulinisme fœtal provoqué par un diabète de type 1 ou 2 ou gestationnel, entraine chez le fœtus :

- Une macrosomie avec un poids de naissance supérieur à 4 kg, qui entraine un risque augmenté de césariennes et d'accouchements instrumentés à l'origine de traumatismes obstétricaux (dystocie des épaules)
- Un hydramnios
- Une hypoxie tissulaire
- Un retard de maturation pulmonaire
- Une hypertrophie cardiaque septale

Au cours du 3ème trimestre, il y a un risque d'acidocétose qui peut entrainer une mort fœtale *in utero*.

A la naissance, il y a un risque d'hypoglycémie chez le nouveau-né dû à l'hyperinsulinisme.

En cas de diabète préexistant, il existe un risque augmenté de RCIU, facteur de risque de prématurité et de mort fœtale *in utero*.
[8], [81], [82]

5.4.3.2 Complications maternelles :

Le risque d'hypertension artérielle gravidique et de pré-éclampsie est accru en cas de diabète. Ce risque est plus élevé en cas de néphropathie ou rétinopathie préexistantes à la grossesse. Dans ce cas, de l'aspirine à dose anti-agrégante peut être utilisée en prévention de la PE.

Pour les femmes ayant eu un DG, il existe un risque 7 fois plus élevé que dans la population générale de développer un DT2. Le risque de développer une pathologie cardiovasculaire est par ailleurs multiplié par 1,7.

Lors d'une grossesse ultérieure, il y a également un risque de récidive de DG important, de l'ordre de 30 à 84 %.

Il y a aussi plus de risques d'infections urinaires et vulvovaginales.
[66], [79], [82]

5.4.4 Dépistage et diagnostic

Depuis 2010, un rapport du CNGOF recommande le dépistage du DG chez les femmes en présence d'au moins un des facteurs de risque suivants :

- Age maternel supérieur ou égal à 35 ans
- IMC supérieur ou égal à 25 kg/m^2
- Antécédent familial de diabète chez un parent du 1er degré
- Antécédent personnel de DG
- Antécédent de macrosomie au cours d'une précédente grossesse

Il n'y aura donc pas de dépistage systématique chez les femmes enceintes ne présentant pas un de ces facteurs de risque, excepté les femmes chez lesquelles on détecte au cours de la grossesse un hydramnios ou une biométrie fœtale supérieure au 97ème percentile par rapport aux courbes de référence.

Idéalement, il est préférable, chez les femmes présentant un facteur de risque, de dépister un éventuel diabète de type 2 en préconceptionnel par une mesure de la glycémie à jeun.

Dans les autres cas, chez les femmes présentant un facteur de risque, on réalise :

- Une glycémie à jeun lors de la première consultation prénatale (1er trimestre). Le diagnostic de DG est posé si la glycémie à jeun est supérieure à 0,92 g/L (5,1 mmol/L). Si la glycémie à jeun est supérieure à 1,26 g/L, il s'agira plutôt d'un DT2 méconnu.
- Si le test au 1er trimestre est négatif, un second test de dépistage sera réalisé entre la 24 et la 28ème SA. Une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale) avec 75 g de glucose et mesure des glycémies à 0, 1 et 2 heures sera donc effectuée.
  Le test est positif si la glycémie 1 heure après la charge orale de 75 g de glucose est $\geq$ 1,80 g/L (10,0 mmol/L) et/ou $\geq$ 1,53 g/L (8,5 mmol/L) 2 heures après la charge.
  Si ce test est négatif, il n'y a pas d'intérêt à répéter ce test ultérieurement au cours de la grossesse.
  [79], [82]

5.4.5 Traitement

Dans tous les cas, la prise en charge est pluridisciplinaire puisqu'il s'agit d'une grossesse compliquée et nécessite la collaboration entre les professionnels de santé (gynécologue-obstétricien, endocrinologue, diététicien, sage-femme…)

Le traitement permet de diminuer les complications telles que la macrosomie à la naissance, et la pré-éclampsie.

La prise en charge préconceptionnelle chez les femmes diabétiques de type 1 et de type 2 est souhaitable, afin d'obtenir un équilibre glycémique suffisant avant la conception et d'effectuer avec son diabétologue un bilan de l'évolution des complications diabétiques. Il existe une augmentation du risque de malformations, proportionnelle à l'augmentation du taux d'HbA1c périconceptionnelle. L'idéal, avant la conception, est d'atteindre une HbA1c < 6,5 %. Les objectifs glycémiques à atteindre sont : 0,7-1,2 g/L en préprandial, et 1,0-1,4 g/L en postprandial.

Les antidiabétiques oraux utilisés dans le DT2 n'ont pas d'AMM pour une utilisation au cours de la grossesse. Cependant, certaines équipes utilisent tout de même la metformine ou le glibenclamide pour le traitement du diabète au cours de la grossesse. D'après le CRAT, la metformine passe dans le placenta. Cependant, son utilisation au cours de la grossesse (et particulièrement dans le syndrome des ovaires polykystiques) n'a révélé aucun effet malformatif ou néonatal à ce jour. Il en est de même pour le glibenclamide, dont le passage à travers le placenta est négligeable. En l'absence de données à long terme, il est préférable de ne pas recommander ces traitements au cours de la grossesse, et c'est pourquoi ils sont encore à l'heure actuelle en France, contre-indiqués au cours de la grossesse. Il faut donc privilégier le traitement par insuline, qui permet en plus, un meilleur équilibre glycémique.

Le traitement du DG, du DT1 et DT2 au cours de la grossesse repose donc sur :

- Une prise en charge diététique qui permettra de déterminer l'apport calorique idéal (en général entre 25 et 35 kcal/kg/j), sachant que l'apport glucidique représente 40 à 50 % de cet apport calorique total, à répartir en 3 repas et au moins 2 collations et en privilégiant les glucides à faible index glycémique. Il faut limiter les acides gras saturés au profit des acides gras insaturés. C'est le traitement de première intention en cas de DG.
- Une activité physique régulière et compatible avec la grossesse (30 minutes 3 à 5 fois par semaine), sauf s'il existe des contre-indications.
- Une autosurveillance glycémique (ASG) 6 fois par jour (avant et 2 heures après chaque repas), qui permet de surveiller l'équilibre glycémique, et d'adapter si besoin les doses d'insuline. L'objectif glycémique à atteindre est une glycémie à jeun < 0,95 g/L et une glycémie postprandiale < 1,20 g/L 2 heures après les repas.
- L'insulinothérapie si l'objectif glycémique n'est pas atteint après 7 à 10 jours de règles hygiéno-diététiques seules. Dans le cas d'un DG ou d'un DT2, elle est instaurée lors d'une courte hospitalisation et nécessite une éducation thérapeutique. Les analogues rapides de l'insuline (lispro et aspart) peuvent être utilisés. Si une

insuline lente doit être utilisée, il faut privilégier la NPH, car les données concernant les analogues lents (glargine, détémir) sont actuellement insuffisantes et celles-ci n'ont pas l'AMM au cours de la grossesse.

[79], [81], [82]

5.5 Epilepsie

5.5.1 Définition et épidémiologie

L'épilepsie est une pathologie neurologique chronique caractérisée par l'apparition de crises d'intensités variables allant de la simple perte d'attention à de véritables crises convulsives qui peuvent être partielles (une partie du corps) ou généralisées.

En France, on estime qu'entre 0,4 et 0,8 % des femmes enceintes sont épileptiques. Ceci représente près de 5000 grossesses par an.

[83], [84]

5.5.2 Nécessité de programmer la grossesse

L'épilepsie est une pathologie chronique qui concerne de nombreuses femmes en âge de procréer. Celles-ci doivent être averties par leur neurologue, et par leur médecin traitant, de la nécessité de programmer leur grossesse lorsque s'exprimera un désir d'enfant. Il est donc par ailleurs essentiel de leur faire comprendre l'intérêt d'une contraception efficace.

Une grossesse chez une femme épileptique est donc une grossesse à risque, qui doit être programmée en raison de l'effet tératogène important des médicaments antiépileptiques. Le praticien est alors face à un dilemme cornélien : il est important d'éviter la survenue de crises d'épilepsie au cours de la grossesse car celles-ci peuvent potentiellement être dangereuses, cependant les traitements utilisés sont tous tératogènes.

Lors d'un désir de grossesse, et au cours d'une consultation préconceptionnelle, il faut informer le couple sur les connaissances actuelles sur cette pathologie au cours de la grossesse, et sur les différents traitements utilisés. Il faut orienter la femme vers son spécialiste, pour réévaluer le traitement :

- Peut-il être arrêté ? Un sevrage peut avoir lieu si aucune crise n'a été signalée depuis au moins 2 ans. Dans ce cas il faut prévoir un délai de 6 mois avant la conception, afin d'évaluer le risque de récurrence des crises. La situation est à évaluer au cas par cas par le spécialiste.
- Sinon, il faut l'adapter. En remplaçant, si possible, les molécules les plus tératogènes par les molécules les moins toxiques, et en diminuant, si possible, le nombre de médicaments utilisés. Il est, en effet, préférable d'obtenir un équilibre du traitement

avec une monothérapie, puisqu'il a été démontré que les polythérapies augmentent le risque de malformations, en multipliant ce risque par 6 par rapport à la population générale. L'adaptation se fait au cas par cas.

- Par ailleurs, il est important d'avoir une épilepsie bien équilibrée, car l'absence de crise dans les mois précédant la conception est un facteur prédictif que cet équilibre soit maintenu au cours de la grossesse.
- Il faut noter que lorsque la grossesse est déjà commencée, on ne peut plus substituer un médicament antiépileptique par un autre, car cela supposerait un chevauchement des prises qui entrainerait un risque tératogène plus important.

Cependant, il convient tout de même de rappeler au couple pour le rassurer et éviter les soucis d'observance, que les grossesses chez les femmes épileptiques se déroulent sans problème dans 9 cas sur 10.
[8], [66], [83], [85]

5.5.3 Impact de la grossesse sur la pathologie

Les effets d'une grossesse sur la fréquence d'apparition des crises chez une femme épileptique est très variable :

- Dans près de 60 % des cas, il n'y a pas de modification de la fréquence
- Dans 15 à 25 %, il y a amélioration
- Dans 15 à 35 % des cas, il y a une aggravation avec augmentation des crises

Une possible augmentation de la fréquence des crises peut être due à :

- Des causes hormonales (hyperestrogénie) ou métaboliques
- Une malabsorption digestive des antiépileptiques à cause des vomissements
- Une diminution de la concentration plasmatique en antiépileptique
- Une diminution de la liaison protéique
- Une augmentation de la clairance des anticonvulsivants
- Un stress physiologique comme le manque de sommeil
- Une mauvaise observance du traitement liée à la crainte par la mère des effets tératogènes de son traitement sur son enfant.

  [8], [66]

5.5.4 Impact de l'épilepsie sur la grossesse

Les risques majeurs de l'épilepsie au cours de la grossesse sont liés à la tératogénicité des traitements anticonvulsivants plutôt qu'à la pathologie elle-même.
Ainsi, la survenue d'une crise n'a pas d'effet tératogène. Cependant, celle-ci peut tout de même provoquer :

- Des traumatismes obstétricaux en cas de chute au cours de la crise

- Un accouchement prématuré
- Une hypoxie liée à une diminution du débit sanguin placentaire et une acidose lactique peuvent apparaître chez le fœtus en cas de crises répétitives

Le risque de malformations est doublé, voire triplé chez les femmes recevant un traitement antiépileptique par rapport à la population générale. Les anomalies provoquées, au cours du premier trimestre, par ces médicaments sont nombreuses : fentes labio-palatines, malformations cardiaques, *spina bifida*, malformations urogénitales, retard de croissance, retard psychomoteur, malformations de la hanche, anomalies squelettiques, hypospadias…

Ces risques sont molécules et doses-dépendants. Par ailleurs, comme nous l'avons déjà vu, ces effets dépendent également de la vulnérabilité génétique de l'embryon face aux effets toxiques potentiels des médicaments.

A la naissance, ces médicaments peuvent aussi provoquer chez le nourrisson :

- Un syndrome hémorragique par avitaminose K
- Un syndrome d'hypotonie-léthargie
- Un syndrome de sevrage (rare)
- Des troubles de la minéralisation osseuse

[66], [83]

5.5.5 Recommandations de traitement chez la femme en âge de procréer

Comme nous l'avons vu précédemment, le choix du traitement se fait au cas par cas, en prenant en compte le syndrome de la patiente et l'efficacité des différents traitements sur l'apparition de ses crises.

La première question à se poser est de savoir si le traitement est encore nécessaire.

En cas de nécessité de traitement ou d'épilepsie pharmacodépendante, il convient de respecter les règles de traitement suivantes :

- Essayer de diminuer au maximum le nombre de médicament. Idéalement, il faut préférer une monothérapie pour diminuer les risques tératogènes.

- Préférer les molécules les moins tératogènes, en sachant que, d'après le CRAT :
    - La lamotrigine (Lamictal®) est à privilégier. C'est l'antiépileptique pour lequel les données concernant l'aspect malformatif sont les plus nombreuses et rassurantes. Elle n'est pas tératogène chez l'animal. Elle ne semble pas avoir de répercussions négatives sur le développement psychomoteur de l'enfant

(d'après des données d'enfants suivis jusque l'âge de 6 ans environ). Son utilisation au cours de la grossesse peut cependant nécessiter une surveillance clinique et un dosage plasmatique des concentrations maternelles en raison d'une diminution possible de la concentration plasmatique de la molécule au cours de la grossesse.

- Les molécules de deuxième intention sont le lévétiracétam (Keppra®), la phénytoïne (Di-Hydan®), et l'oxcarbazépine (Trileptal®). Pour ces molécules, les données concernant les aspects malformatifs et psychomoteurs sont également rassurantes (sauf l'oxcarbazépine qui ne possède pas encore de données sur le développement psychomoteur).
- Si aucune de ces molécules ne convient, on peut ensuite proposer la gabapentine (Neurontin®), ou bien le carbamazépine (Tégrétol®).
- Si aucun des traitements précédents ne convient, on peut envisager l'utilisation des autres antiépileptiques au cours de la grossesse, en essayant tout de même d'éviter toute grossesse sous acide valproïque (Depakine®), qui est considéré à ce jour comme un tératogène puissant, provoquant en moyenne un syndrome polymalformatif dans 9 à 15 % des cas (malformations cardiaques, fentes labiales et/ou palatines, *spina bifida*, hypospadias, malformations rénales, malformations des membres, craniosténoses, et dysmorphies faciales caractéristiques). L'acide valproïque est aussi connu aujourd'hui pour avoir des répercussions neurocomportementales. En moyenne, il est constaté une diminution du QI global d'environ 10 points, dès l'âge de 1 an. Le QI verbal est également réduit et conduit à une rééducation orthophonique 2 à 6 fois plus fréquente chez ces enfants que dans la population générale. Par ailleurs, les troubles du comportement sont également plus fréquents.

  En mai 2015, plusieurs patientes ayant été traitées par l'acide valproïque au cours de leur grossesse et dont les enfants souffrent aujourd'hui de divers handicaps ou troubles neurocomportementaux, ont porté plainte contre le laboratoire Sanofi. En effet, bien que les effets tératogènes graves provoqués par ce médicament soient connus depuis les années 1980, le Vidal® ne déconseillait pas une grossesse sous valproate de sodium jusque 2005.

  Suite à cette plainte, l'ANSM a décidé le 26 mai 2015 de restreindre les conditions de prescription et de délivrance de l'acide valproïque. Désormais, lors d'une première délivrance chez une femme ou fille en âge de procréer, le pharmacien doit s'assurer que :

- La prescription initiale émane d'un spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre),
- La patiente a bien signé et bien compris l'accord de soins qui explique la nécessité de disposer d'une contraception efficace durant le traitement, et qui explique ce qui doit être fait en cas de désir de grossesse ou en cas de grossesse imprévue.

Les femmes ou filles en âge de procréer déjà en cours de traitement doivent consulter un spécialiste afin de réévaluer le traitement et signer l'accord de soins. L'accord de soins, et la prescription annuelle par le spécialiste sont exigibles chez ces patientes avant le 31 décembre 2015.

Une réévaluation et une prescription par le spécialiste sont requises tous les ans, et le renouvellement est possible par tout médecin dans la limite d'un an.

- Il existe un registre international des grossesses sous antiépileptiques, l'EURAP qui recense au niveau international les malformations liées aux médicaments antiépileptiques, afin d'améliorer les connaissances sur les effets tératogènes de ces traitements.

- En cas d'aggravation des crises au cours du premier trimestre, on peut ajouter des benzodiazépines à visée anticonvulsivante afin de ne pas alourdir le traitement antiépileptique.

[8], [56], [83]

5.6 Dysthyroïdies

5.6.1 Physiologie thyroïdienne et grossesse

La synthèse des hormones thyroïdiennes (T3 et T4) dépend de l'apport en iode et leur sécrétion est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire, sous le contrôle de la *thyrotropin releasing hormone* (TRH) et de la *thyroid stimulating hormone* (TSH). Les hormones thyroïdiennes sont vitales et agissent sur tous les organes. Elles sont donc également indispensables au développement fœtal, et particulièrement au développement du système nerveux.

En début de grossesse, plusieurs mécanismes conduisent à une augmentation de la production des hormones thyroïdiennes, due aux besoins importants du fœtus :

- D'une part, l'hyperoestrogénie du premier trimestre provoque une augmentation de la synthèse hépatique de la *thyroxin binding globulin* TBG (protéine de transport de la

T4). Ce qui provoque une diminution transitoire de la concentration en T4 libre, qui entraine par rétrocontrôle une augmentation de la TSH qui va stimuler la thyroïde et donc la production d'hormones thyroïdiennes.

- D'autre part, le pic d'hCG à la fin du premier trimestre va stimuler également la thyroïde du fait de la ressemblance structurelle entre la TSH et l'hCG.

Le fœtus est capable de sécréter des hormones thyroïdiennes à partir de la 12ème semaine, mais la production est limitée jusqu'à environ 20 semaines de gestation. Il dépend donc entièrement des hormones maternelles pour son développement neurologique normal. Seule la T4 passe la barrière placentaire, et va être désiodée en T3 par la désiodase III placentaire.
[8], [10], [66]

5.6.2 Hypothyroïdie et grossesse

Une hypothyroïdie peut être due à une carence en iode ou être d'origine auto-immune.

C'est une cause connue de diminution de la fécondité, car elle peut provoquer des troubles du cycle, et notamment des cycles anovulatoires.

En cas d'hypothyroïdie non traitée au cours de la grossesse, elle peut être à l'origine :

- D'avortements spontanés
- D'HTA gestationnelle et de pré-éclampsie
- De décollement placentaire
- De prématurité, petit poids à la naissance, détresse respiratoire à la naissance
- A long terme : de retard mental

Elle doit donc être traitée au cours de la grossesse. Un traitement par lévothyroxine doit être instauré si l'hypothyroïdie est découverte au cours de la grossesse, ou poursuivi si l'hypothyroïdie était déjà connue.

En début de grossesse, et particulièrement avant l'embryogénèse (entre la 4ème et 6ème semaine de gestation), il est généralement nécessaire d'augmenter les doses de lévothyroxine, car, nous l'avons vu précédemment, les besoins en hormones thyroïdiennes augmentent en début de grossesse et sont indispensables au bon développement neuronal de l'embryon. Certains auteurs recommandent une augmentation directe de 30 % des doses de levothyroxine, dès le diagnostic de grossesse.

En cas de traitement débuté avant la grossesse, l'objectif préconceptionnel est d'obtenir une TSH < 2,5 mUI/L.

Un dosage systématique en préconceptionnel de la TSH n'est pas recommandée, sauf dans les cas suivants :

- Age >30 ans
- Pathologie thyroïdienne ou antécédent familial de pathologie thyroïdienne
- Goitre
- Anticorps antithyroïdiens positifs
- Symptômes évoquant une hypothyroïdie (fatigue, frilosité, gain de poids inexpliqué, rythme cardiaque diminué, irritabilité, constipation, peau pâle et sèche, crampes et raideurs musculaires)
- Diabète de type 1 ou autre pathologie auto-immune
- Infertilité
- Antécédent de fausse couche ou d'accouchement prématuré
- Antécédent de chirurgie thyroïdienne
- Traitement par levothyroxine en cours
- Résidence dans une région carencée en iode

Il n'y a pas d'accord sur le dépistage au cours de la grossesse.

En cas d'hypothyroïdie au cours de la grossesse, un dosage de la TSH sera effectué toutes les 4 à 6 semaines.
[8], [80]

5.6.3 Hyperthyroïdie et grossesse

On distingue la maladie de Basedow (Hyperthyroïdie préexistante à la grossesse et d'origine auto-immune), de la thyrotoxicose gestationnelle, qui est transitoire et concerne 0,5 à 10 grossesses sur 1000.

La thyrotoxicose gestationnelle est due à un taux d'hCG élevé (grossesse gémellaire, môle hydatiforme) et à son effet TSH-like, provoquant une augmentation de la T4 et donc une hyperthyroïdie. Celle-ci se traduit par une tachycardie, une perte de poids, des vomissements incoercibles, une asthénie et une nervosité.
L'euthyroïdie se rétablit entre 16 et 20 semaines de grossesse. C'est donc un phénomène transitoire qui ne nécessite pas de traitement, excepté en cas de forme sévère provoquant d'importants troubles du rythme nécessitant l'emploi de β-bloquants.

Le dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH (AR-TSH) permet de faire le diagnostic différentiel avec la maladie de Basedow. Dans ce cas, les anticorps sont positifs.
En effet, la maladie de Basedow est une maladie auto-immune qui concerne 1 à 2 grossesses sur 1000. Il s'agit de la 2ème endocrinopathie de la grossesse.

Elle se caractérise par l'apparition des mêmes symptômes que précédemment, associés à un goitre homogène et vasculaire, et à une exophtalmie dans 25 à 50 % des cas. Son traitement repose sur une correction des symptômes (β-bloquants non sélectifs…), et sur un traitement de fond par les antithyroïdiens de synthèse (ATS).
Au cours de la grossesse, le traitement de la maladie de Basedow est nécessaire pour assurer une euthyroïdie qui ne soit pas néfaste pour le fœtus. En effet, une hyperthyroïdie non contrôlée au cours de la grossesse augmente les risques :

- D'avortement spontané
- D'accouchement prématuré
- De RCIU, de petit poids à la naissance
- De défaillance cardiaque
- De mort *in utero*
- De pré-éclampsie

Cependant, le traitement par ATS comporte également certains risques :

- Le carbimazole (Neo-mercazole®) et le thiamazole (Thyrozol®) possèdent un effet tératogène : *aplasia cutis* (aplasie du cuir chevelu), atrésie des choanes (fermeture de l'interface entre les fosses nasales et le pharynx, entrainant une obstruction du passage de l'air) ou atrésie de l'œsophage, fistules trachéo-oesophagiennes, anomalies faciales, anomalies de la paroi abdominale, anomalies des mamelons.
- Le propylthiouracile (PTU= Propylex®) n'a pas d'effet tératogène mais peut être à l'origine d'hépatites aigues mortelles.
- Par ailleurs, les ATS passent tous dans le placenta et peuvent donc être à l'origine d'une hypothyroïdie fœtale iatrogène, voire même d'un goitre fœtal. Il convient donc d'utiliser les doses les plus faibles possibles, voire de conserver une légère hyperthyroïdie chez la mère.

Au vue de ces informations, les recommandations de traitement de la maladie de Basedow au cours de la grossesse sont les suivantes :

- Au cours du premier trimestre : traitement par PTU, avec surveillance régulière du bilan hépatique
- A partir du 2ème trimestre s'il est nécessaire de poursuivre un traitement : carbimazole ou thiamazole
- Dans tous les cas, il faut suivre le bilan sanguin car tous les ATS sont à l'origine d'un effet indésirable grave : l'agranulocytose.

La maladie de Basedow s'améliore souvent en 2ème partie de grossesse, car il y a diminution des anticorps AR-TSH. Cependant il y a de fortes chances qu'elle récidive après l'accouchement.
[66], [80]

5.6.4 Carence en iode et grossesse

L'augmentation de la clairance rénale de l'iode et de son transfert transplacentaire entraine une augmentation des besoins en iode au cours de la grossesse.

Selon l'OMS, ceux-ci sont de 200 à 300 µg/jour (contre 150 µg/j environ en dehors de la grossesse).

D'après l'étude nationale nutrition santé de 2006-2007, la population générale française n'est pas carencée en iode, exceptée lors de la grossesse, où il existe une carence modérée chez la majorité des femmes, puisque les besoins en iode sont augmentés.

Or, une carence au cours de la grossesse peut, comme nous l'avons vu précédemment, provoquer des troubles du développement neuro-psychologique fœtal, mais aussi des hypertrophies thyroïdiennes chez la mère, partiellement réversibles en *post-partum* et récidivantes et s'aggravant au cours des grossesses suivantes.

Ainsi, l'OMS recommande depuis 2005 une supplémentation systématique en iode de 100 µg/j chez les femmes en âge de procréer et 200 µg/j chez les femmes enceintes dans les pays où moins de 90 % des foyers ont accès au sel iodé (comme la France), sans excéder 500 µg/jour.

Les sociétés savantes françaises et européennes n'ont à ce jour pas fait de recommandations officielles concernant une supplémentation systématique au cours de la grossesse.

En pratique, en France, et selon les recommandations de nutrition au cours de la grossesse de l'INPES, on conseille à la femme enceinte de consommer des aliments riches en iode, comme les crustacés, les poissons de mer, les œufs, le lait, le sel iodé. En cas de risque élevé de carence, c'est à dire : habitat en zone de carence, tabagisme, grossesses rapprochées, régimes végétariens ou végétaliens, on recommande une supplémentation à l'aide de compléments vitaminiques (exemple : Gestarelle®, Gynefam®, Oligobs® comportant 150 µg/j d'iode).
[23], [66], [86]

5.7 Asthme

Il s'agit de l'affection respiratoire le plus fréquente au cours de la grossesse, et concerne environ 8 % des femmes enceintes. [80]

5.7.1 Conséquences de l'asthme sur la grossesse

Un asthme léger ou modéré et maitrisé ne provoque en général aucune complication au cours de la grossesse.

Un risque existe en cas d'asthme sévère et mal contrôlé.

Il peut alors être constaté une augmentation du risque d'accouchement prématuré, de RCIU et petit poids à la naissance, de mortalité périnatale, de malformations (malformations cardiaques, fentes labio-palatines).

L'asthme est aussi associé à un risque majoré d'HTA gravidique, de césarienne, et d'hémorragie de la délivrance.

La survenue de ces complications serait due à l'hypoxémie provoquée par les crises d'asthme, à une altération de la fonction placentaire et à la libération de médiateurs inflammatoires maternels.

Le traitement ne semble pas responsable de complications, au contraire, il semblerait avoir un rôle protecteur contre celles-ci.
[66], [80]

5.7.2 Effets de la grossesse sur l'asthme

L'évolution de l'asthme au cours de la grossesse est imprévisible. Il est ainsi admis que l'asthme peut s'aggraver dans 1/3 des cas, s'améliorer dans 1/3 des cas, ou encore rester stable dans le dernier tiers. [66], [80]

5.7.3 Traitement au cours de la grossesse

Au cours de la grossesse, il faudra bien évidemment évaluer l'état respiratoire de la patiente par des épreuves fonctionnelles respiratoires et un contrôle du débit expiratoire de pointe.

Il faudra également rechercher des facteurs environnementaux déclenchants (pollens, poussières…), afin de permettre dans ce cas leur éviction. En cas de tabagisme associé, il faut proposer un sevrage.

L'objectif du traitement est d'obtenir un parfait équilibre de l'asthme, sans exacerbation au cours de la grossesse.

Le traitement de l'asthme au cours de la grossesse repose sur :

- l'éducation thérapeutique de la patiente, pour garantir une observance optimale. Il faut lui faire comprendre les bénéfices du traitement en la rassurant sur l'innocuité des médicaments.
- les antiasthmatiques par voie inhalée :
    - en traitement de fond, on utilisera les corticoïdes : budésonide (Pulmicort®), béclométasone (Bécotide®), fluticasone (Flixotide®). Ils permettent de réduire les risques d'exacerbation, et améliorent le contrôle des symptômes.

    - En cas de crise : les β2-mimétiques de courte durée d'action : de préférence le salbutamol (Ventoline®) et la terbutaline (Bricanyl®)
    - Les β2-mimétiques d'action prolongée peuvent également être utilisés : formotérol (Foradil®), salmétérol (Sérevent®)
- le montélukast (Singulair®) et le cromoglicate (Lomudal®) peuvent également être utilisés au cours de la grossesse.
- s'ils s'avèrent vraiment nécessaire, les corticoïdes par voie orale ou injectable, l'ipratropium (Atrovent®) et le fénotérol (Bronchodual®) peuvent aussi être employés.

[66], [56], [80]

DEUXIEME PARTIE : ELABORATION D'UN SUPPORT D'INFORMATION

1 Le rôle du pharmacien dans la prévention préconceptionnelle

En tant que professionnel de santé, le pharmacien est un acteur majeur de la prévention et de la promotion de la santé, dont les missions se sont élargies depuis la loi HPST « Hôpital, Patients, Santé, Territoire » en 2009 (loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 - Article 38).

Par ailleurs, le pharmacien est un des interlocuteurs privilégiés pour le patient. Il a un rôle d'information et de conseils important et les Français lui font confiance.

Il peut être amené à sensibiliser les patientes en âge de procréer à programmer leur future grossesse, qu'elles soient atteintes de pathologie chronique ou non. Par exemple dans les situations suivantes :

- Expression spontanée d'un désir de grossesse
- Arrêt de contraception
- Achat d'un test d'ovulation, voire d'un test de grossesse

Il peut également être amené à répondre à certaines questions de la part des patientes qui souhaitent préparer leur grossesse, ou qui sortent d'une consultation préconceptionnelle et qui ont encore des interrogations.

Par ailleurs, le Cespharm (Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française), en association avec Premup (Fondation de coopération scientifique sur la grossesse et la prématurité), ont réalisé une affiche « J'ai un projet de bébé…Je demande conseil à mon pharmacien ! » et une brochure intitulée « J'ai un projet de bébé… Je consulte ! » à destination du grand public et disponibles en commande sur le site internet www.cespharm.fr (cf. annexes 1 et 2). Ces documents peuvent servir de support et d'accroche pour le pharmacien.

Il faut donc que le pharmacien soit d'une part sensibilisé à l'existence de cette consultation et à son intérêt et d'autre part qu'il puisse avoir accès aux connaissances nécessaires pour répondre aux questions éventuelles des patientes.

C'est pourquoi j'ai souhaité créer cette brochure, pour donner aux pharmaciens les outils nécessaires pour être acteur de cette prévention.

2 Structure et contenu de la brochure

Il faut tout d'abord préciser que la brochure n'est pas exhaustive. Elle permet, premièrement, de situer cette consultation dans son contexte : à quoi sert-elle et à qui est-elle destinée ? Puis dans un second temps, elle permet d'avoir une vision globale du déroulement de cette consultation, afin de pouvoir l'expliquer simplement au comptoir :

- Comprendre que l'examen clinique et l'interrogatoire permettent de faire le point sur l'état de santé global et la présence d'éventuels facteurs de risque, qu'ils soient pathologiques, physiologiques, tératogènes, héréditaires, ou addictifs.
- Comprendre que certaines pathologies chroniques nécessitent une programmation de la grossesse.
- Comprendre ce qu'est le risque tératogène, puisqu'il concerne particulièrement le pharmacien.
- Comprendre à quoi servent les sérologies de la toxoplasmose et de la rubéole qui sont préconisées en préconceptionnel.
- Comprendre quelles sont les vaccinations à faire avant la grossesse et pourquoi.
- Comprendre l'intérêt de la supplémentation en acide folique et surtout les modalités de cette supplémentation.

3 La brochure

La consultation préconceptionnelle

Intérêt dans la prévention des risques au cours de la grossesse

Guide pour le pharmacien

SOMMAIRE

La consultation préconceptionnelle : c'est pour qui et pour quoi ? 4

Le déroulement de la consultation 6

Les grossesses à risque 9

Le risque tératogène 16

Le risque infectieux 24

La supplémentation en acide folique 30

Bibliographie 31

INTRODUCTION

En tant que professionnel de santé, le pharmacien est un acteur majeur de la prévention et de la promotion de la santé.

Par ailleurs, le pharmacien est un interlocuteur privilégié pour le patient. Il a un rôle d'informations et de conseils important et les patients lui font confiance.

Il peut être amené à sensibiliser les patientes en âge de procréer à programmer leur future grossesse, qu'elles soient atteintes de pathologie chronique ou non. Par exemple dans les situations suivantes :

- Expression spontanée d'un désir de grossesse
- Arrêt de contraception
- Achat d'un test d'ovulation, voire d'un test de grossesse

Il peut également être amené à répondre à certaines questions de la part des patientes qui souhaitent préparer leur grossesse, ou qui sortent d'une consultation préconceptionnelle et qui ont encore des interrogations.

Pour cela, il faut qu'il soit d'une part sensibilisé à l'existence de cette consultation et à son intérêt et qu'il puisse avoir accès aux connaissances nécessaires pour répondre aux questions éventuelles des patientes.

Cette brochure vous permettra d'acquérir les outils nécessaires pour être acteur de cette prévention.

La consultation préconceptionnelle : c'est pour qui et pour quoi ?

C'est une consultation préventive, pour tout couple désirant un enfant, afin de préparer au mieux la future grossesse.

En 2006, un rapport de l'Académie Nationale de Médecine sur la « *Prévention des risques pour l'enfant à naître* » met en évidence la « *nécessité d'une information bien avant la grossesse* ». D'après les auteurs de ce rapport, « *il est essentiel que les professionnels de santé : médecins, pharmaciens, sages-femmes, paramédicaux… s'impliquent de plus en plus dans ces actions de prévention et d'éducation pour la santé afin de mettre en œuvre tous les moyens pour parvenir au développement normal de l'embryon puis du fœtus et de réduire ainsi le nombre d'hospitalisations de nouveau-nés qui est actuellement d'environ 8%.* »

Par ailleurs, elle permet également de remplacer le certificat prénuptial, supprimé en 2007.

En 2007, la loi sur la simplification du droit des particuliers a supprimé le certificat prénuptial. Instauré en 1942 par le code du mariage civil, celui-ci était obligatoire pour tous les couples souhaitant se marier. Il préconisait un examen clinique, une proposition de dépistage du VIH, des examens sérologiques pour la rubéole et la toxoplasmose, une détermination du groupe sanguin, ainsi qu'un dialogue en vue d'une prévention et d'une éducation des couples sur l'hygiène de vie, la contraception, la grossesse, et les maladies sexuellement transmissibles. Cependant, ce certificat ne présentait plus beaucoup d'utilité. En effet, près de 47 % des naissances en 2007 se font hors mariage. De plus, ce certificat était devenu très couteux pour la sécurité sociale (sa suppression aurait permis une économie de près de 14 millions d'euros).

Cette consultation peut être réalisée par le médecin traitant, le gynécologue, ou la sage-femme.

Le déroulement de la consultation

1 L'occasion de faire un bilan de santé…

- Un examen clinique (tension artérielle, poids, examen gynécologique)
- Un interrogatoire à la recherche de facteurs de risque (antécédents personnels, familiaux, tabac, alcool)
- Recherche des antécédents obstétricaux et gynécologiques
- Evaluation des traitements médicamenteux (chroniques et automédication)

… Pour dépister les grossesses à risque et pour prévenir le risque tératogène.

2 La prescription de bilans biologiques…

- Détermination du groupe sanguin
- Sérologie de la toxoplasmose
- Sérologie de la rubéole
- Proposition des sérologies VIH, hépatites B et C, et syphilis (non obligatoires)

La vérification du carnet de vaccination…

- Rappel à jour de dt-polio
- Coqueluche
- Rubéole
- Varicelle

…Pour prévenir le risque infectieux

Et ses conséquences sur le fœtus !

3 Prévoir une supplémentation en acide folique…

- Chez toute femme qui exprime un désir de grossesse : une supplémentation en acide folique de **0,4 mg/jour au moins un mois avant la conception, à poursuivre jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée.**
- Chez les femmes « à risque d'anomalie de fermeture du tube neural (AFTN) » (traitement anticonvulsivant, antécédent d'AFTN, diabète) : une supplémentation en acide folique de **5 mg/jour au moins un mois avant la conception et à poursuivre jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée.**
- Adoption d'un régime alimentaire naturellement riche en folates

…Pour prévenir les risques d'anomalies de fermeture du tube neural

4 Adopter un régime alimentaire équilibré et pratiquer une activité physique régulière…

- Lutter contre le surpoids et l'obésité, qui augmentent les complications au cours de la grossesse
- Apporter les vitamines et minéraux nécessaires au bon développement du fœtus: vitamine B9, calcium, vitamine D, fer, iode...
- Prévenir les risques infectieux alimentaires (toxoplasmose, listériose)

… Pour optimiser sa santé et celle de son futur enfant

Les grossesses à risques

Certaines **pathologies chroniques** augmentent les complications au cours de la grossesse et nécessitent une prise en charge spécialisée et une programmation de la grossesse, avec une éventuelle adaptation du traitement avant la conception :

Le diabète

La prise en charge préconceptionnelle chez les femmes diabétiques de type 1 et de type 2 (DT1 et DT2) est souhaitable, afin d'obtenir un équilibre glycémique suffisant avant la conception et d'effectuer avec son diabétologue un bilan de l'évolution des complications diabétiques.

En effet, il existe une augmentation du risque de malformations, proportionnelle à l'augmentation du taux d'HbA1c périconceptionnelle. La malformation la plus spécifique mais aussi la plus grave est le syndrome de régression caudale, caractérisé par une réduction du nombre de vertèbres sacrées et coccygiennes, un raccourcissement du fémur, des anomalies génito-urinaires et cardio-vasculaires.

L'idéal, avant la conception, est d'atteindre une HbA1c < 6,5 %.

Les objectifs glycémiques à atteindre sont : 0,7-1,2 g/L en préprandial, et 1,0-1,4 g/L en postprandial.

Les antidiabétiques oraux utilisés dans le DT2 n'ont pas d'AMM pour une utilisation au cours de la grossesse. Chez les diabétiques de type 2, il faudra donc privilégier le traitement par insuline, qui permet en plus, un meilleur équilibre glycémique.

Par ailleurs, la grossesse a des répercussions sur les complications dégénératives du diabète de type 1 et 2 chez la mère. En effet, il y a un risque d'aggravation, voire même d'apparition d'une rétinopathie, (surtout en cas d'hyperglycémies en début de grossesse). Il peut y avoir apparition d'une néphropathie diabétique, et une aggravation des neuropathies diabétiques.

L'hypertension artérielle

Les syndromes hypertensifs de la grossesse s'observent dans 10 à 15 % des grossesses en moyenne et sont une des premières causes de morbidité et mortalité maternelles et fœtales.

L'hypertension artérielle préexistante est un facteur de risque d'ischémie placentaire, dont la complication principale est la pré-éclampsie (PE) ou « toxémie gravidique ».

La PE est caractérisée par une HTA (chiffres tensionnels supérieurs à 140/90 mmHg), associée à une protéinurie > 0,3 g/24h après 20 semaines d'aménorrhées. Elle concerne 5 % des grossesses et peut mettre en jeu le pronostic vital de la mère et de l'enfant.

Le seul traitement est le déclenchement de l'accouchement.

L'aspirine est efficace dans la prévention de la PE si elle est débutée avant 20 SA, idéalement dès le début de la grossesse et jusqu'à 34-35 SA révolus, à la dose de 100 mg/jour. Elle n'est utilisée que chez les femmes avec un antécédent de pathologie vasculaire placentaire (PE, retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire, HELLP Syndrome, hématome rétro-placentaire), **et chez les femmes avec un diabète ou une pathologie rénale préexistants**.

L'épilepsie

Une grossesse chez une femme épileptique doit être programmée en raison de l'effet tératogène important des médicaments antiépileptiques. Le praticien est face à un dilemme cornélien : il est important d'éviter la survenue de crises d'épilepsie au cours de la grossesse car celles-ci peuvent potentiellement être dangereuses, cependant les traitements utilisés sont tous tératogènes.

Lors d'un désir de grossesse, et au cours d'une consultation préconceptionnelle, il faut orienter la femme vers son spécialiste, pour réévaluer le traitement.

Le traitement antiépileptique peut-il être arrêté ? Si non, il faut l'adapter. Il faut, si possible, remplacer les molécules les plus tératogènes par les molécules les moins toxiques, et diminuer, si possible, le nombre de médicaments utilisés (les polythérapies augmenteraient le risque de malformations).

Par ailleurs, il est important d'avoir une épilepsie bien équilibrée, car l'absence de crise dans les mois précédant la conception est un facteur prédictif que cet équilibre soit maintenu au cours de la grossesse.

Il faut noter que lorsque la grossesse est déjà commencée, on ne peut plus substituer un médicament antiépileptique par un autre, car cela supposerait un chevauchement des prises qui entrainerait un risque tératogène plus important.

Il convient tout de même de rappeler au couple pour le rassurer et éviter l'inobservance, que les grossesses chez les femmes épileptiques se déroulent sans problème dans 9 cas sur 10.

ATTENTION !

Nouvelles recommandations de l'ANSM du 26 mai 2015 concernant la délivrance de l'acide valproïque (antiépileptique le plus tératogène!) chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer :

⇒ Prescription initiale et annuelle du spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre)

⇒ Accord de soins signé par la patiente

D'autres pathologies chroniques peuvent nécessiter une prise en charge spécifique préconceptionnelle :

- Dysthyroïdies
- Pathologies hématologiques (drépanocytose, anomalies de la coagulation, antécédents d'accidents thrombotiques)
- Asthme ou pathologies pulmonaires
- Maladies autoimmunes (sclérose en plaque, lupus)
- Néphropathies
- Pathologies hépatiques
- Troubles psychiatriques (dépression, bipolarité, schizophrénie…)
- …

En cas de pathologie chronique, il faut inciter la femme à programmer sa grossesse, et à consulter son médecin et son spécialiste pour prendre les mesures préventives nécessaires (équilibre thyroïdien, adaptation du traitement psychiatrique, mise en place d'un traitement par héparine, supplémentation à 5mg/jour d'acide folique…)

Les autres facteurs de risque

L'obésité est un facteur de risque de diminution de la fertilité, et augmente les complications au cours de la grossesse : avortements, hypertension gravidique et pré-éclampsie, diabète gestationnel, complications thromboemboliques, malformations congénitales, complications au cours de l'accouchement.

En cas de désir de grossesse, il conviendra d'encourager la perte de poids pour diminuer ces risques.

Un âge supérieur à 35 ans est considéré comme facteur de risque également (risque augmenté d'avortements, de grossesse extra-utérine, d'anomalies chromosomiques, de morbidité maternelle telle que hypertension gravidique, diabète gestationnel).

Les antécédents d'accidents obstétricaux au cours d'une précédente grossesse (fausse couche, grossesse extra-utérine, accouchement prématuré, pré-éclampsie…) doivent être analysés, afin de déterminer la cause et d'évaluer le risque de récidives.

Le risque tératogène

Les agents tératogènes sont des facteurs exogènes capables de provoquer des anomalies congénitales en modifiant le développement embryonnaire ou fœtal.

Ces agents peuvent être des médicaments, des agents chimiques (solvants), des agents infectieux (bactéries, virus, parasites), ou encore des agents physiques (radiations ionisantes).

Les médicaments

Depuis les scandales du Thalidomide en 1962 et du Distilbène en 1977, le médicament est considéré comme un agent tératogène puissant et évitable. Ces affaires ont ainsi marqué un réel tournant dans l'histoire du contrôle et de la mise sur le marché des médicaments (naissance des AMM, de la pharmacovigilance et des études cliniques avant commercialisation, dont les études de tératogénèse).

De ce fait, l'ANSM distingue aujourd'hui 5 niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse :

⇒ Utilisation contre-indiquée

⇒ Utilisation déconseillée

⇒ Utilisation à éviter par prudence

⇒ Utilisation envisageable

⇒ Utilisation possible

Ils résultent du croisement entre les données issues des expériences animales, et les données cliniques obtenues lors d'exposition de femmes enceintes à la molécule en question. Il s'agit de la classification utilisée en France dans le dictionnaire Vidal®.

En pratique, on distingue surtout :

- **les médicaments formellement contre-indiqués et qui nécessitent une contraception obligatoire et un accord de soin** (thalidomide, lénalidomide, isotrétinoïne, acitrétine, alitrétinoïne, ...),
- **les médicaments contre-indiqués** mais qui ne subissent pas de régles de prescriptions particulières (amiodarone, AINS, IEC, ARA II…),
- **les tératogènes certains mais dont l'utilisation pendant la grossesse dépend de la balance bénéfice-risques et des possibilités ou non de traitement alternatif** (antiépileptiques, AVK, lithium, ...)
- **Les médicaments non tératogènes** (paracétamol, ...)
- **Les autres médicaments** : les plus nombreux ! Ce sont des « nouveaux » médicaments, pour lesquels les données animales sont rassurantes (pas d'effet tératogène observé), mais pour lesquels les données cliniques et épidémiologiques sont encore insuffisantes, voire absentes, pour exclure tout risque. Les laboratoires pharmaceutiques recommandent donc d'éviter leur utilisation par mesure de précaution.

La consultation préconceptionnelle, lors d'un traitement chronique permet d'évaluer le rapport bénéfice-risque :

⇒ **Evaluer la nécessité de la poursuite du traitement : l'arrêt du traitement peut, en effet, s'avérer dangereux pour la mère et/ ou le fœtus (exemple : crises épileptiques).**

⇒ **Evaluer la tératogénicité du traitement : existe-t-il un traitement alternatif ? Si oui, choisir le médicament le moins tératogène et le plus documenté au cours de la grossesse. Si le médicament ne peut pas être arrêté, il faudra prendre des mesures préventives au cours du traitement (par exemple, prescription d'acide folique avec les antiépileptiques), et prendre les mesures nécessaires en matière de diagnostic anténatal et de prise en charge à la naissance.**

On peut se référer au site internet du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) qui regroupe une synthèse des recommandations d'utilisation issues des données de la littérature nationale et internationale, indépendamment de l'industrie pharmaceutique. (www.crat.fr)

Le rôle du pharmacien, garant de la bonne utilisation des médicaments, est double :

Sensibiliser les femmes ayant une pathologie chronique de la nécessité de programmer une éventuelle grossesse en consultant et en discutant avec leur médecin.

Analyser le traitement chronique de toute patiente qui exprime son désir de grossesse (expression spontanée, achat d'un test de grossesse ou d'ovulation, arrêt de contraception) et lui conseiller la consultation préconceptionnelle.

Le tabac

Le tabac est un facteur de risque de morbidité et de mortalité évitable.

La mise en garde des patientes fumeuses qui consultent en préconceptionnel est un enjeu de santé publique. En effet, le projet de grossesse peut être une motivation pour l'arrêt du tabac. Il est donc important de sensibiliser le couple sur les risques du tabagisme au cours de la grossesse, et ainsi de parler du sevrage tabagique au cours de cette consultation. La consommation de tabac par la femme enceinte, aura des effets obstétricaux et néonataux :

- ***Infertilité et délai de conception plus élevé (effets réversibles à l'arrêt du tabac)***
- ***Risque de grossesse extra-utérine, d'avortements spontanés, de décollement placentaire, de placenta prævia (anomalie d'insertion dans l'utérus du placenta)***
- ***Risque de naissance prématurée et de faible poids à la naissance***
- ***Anomalies congénitales (malformations cardiovasculaires, anomalies des yeux, des fentes palatines, anomalies gastro-intestinales, cryptorchidies)***
- ***Syndrome de sevrage chez le nouveau-né (irritabilité, troubles du sommeil, troubles digestifs)***
- ***Augmentation de la mortalité néonatale***

L'alcool

La consultation préconceptionnelle est le moment idéal pour rappeler aux femmes la nécessité d'une **abstinence totale de consommation d'alcool au cours de la grossesse**. Une prévention de la consommation d'alcool est plus que nécessaire étant donné que l'alcoolisation fœtale est la première cause non génétique de handicap mental !

Une consommation occasionnelle excessive ou addictive au cours de la grossesse peut provoquer :

- ***Un retard de croissance***
- ***Un accouchement prématuré***
- ***Un syndrome de sevrage chez le nouveau-né en cas d'alcoolisation de la mère au cours du troisième trimestre***
- ***Des troubles psychiques ou du comportement chez l'enfant***
- ***Et l'atteinte la plus grave et la plus visible est appelée SAF (syndrome d'alcoolisation fœtale). Il comporte des anomalies du faciès, des malformations de la boîte crânienne, et des déficiences intellectuelles et comportementales graves.***

Il existe une journée mondiale de sensibilisation au SAF depuis 1999 qui a lieu tous les ans le 9 septembre.
Le 11 septembre 2006, l'INPES lance sa campagne d'informations et de prévention intitulée « zéro alcool pendant la grossesse » avec la mise en place d'un pictogramme sur les bouteilles de boissons alcoolisées.

Autres toxiques

Il est également nécessaire d'informer la future mère des risques des **substances psychoactives (cannabis, cocaïne, opiacés)** sur sa santé et celle de son enfant, qu'elle soit consommatrice occasionnelle ou régulière. Dans le dernier cas, il faut envisager un sevrage avant la grossesse.

Par ailleurs, il faut également prendre en compte les **risques professionnels d'exposition à des agents toxiques (physiques ou chimiques)** potentiellement tératogènes, tels que : les rayonnements ionisants, les ambiances hyperbares, le plomb, la silice, le mercure, les solvants, les hydrocarbures…

En cas de risques, il faudra consulter la médecine du travail qui devra envisager un changement d'affectations ou prendre en charge les moyens préventifs nécessaires.

Le risque infectieux

La toxoplasmose

La toxoplasmose est une infection provoquée par un parasite, *Toxoplasma gondii*, dont l'hôte définitif est le chat. La contamination humaine se fait principalement par voie orale :

- par l'ingestion de kystes présents dans de la **viande insuffisamment cuite** (surtout bœuf, mouton, porc, cheval)
- par l'ingestion d'oocystes présents dans le sol et éliminés par les fèces de chat **(manipulation de la litière du chat, jardinage, consommation d'aliments contaminés par la terre et mal nettoyés)**

Si la primo-infection a lieu avant la grossesse, il n'y a pas de risque de passage du parasite dans le placenta, donc pas de risque de toxoplasmose congénitale.

Cependant, si la femme enceinte n'est pas immunisée et que la primo-infection a lieu au cours de la grossesse, il y a un risque de passage du parasite chez le fœtus.

Plus la contamination est précoce, plus l'atteinte sera grave. Ainsi, si l'infection a lieu au cours du premier trimestre, le pronostic néonatal est sévère (hydrocéphalie ou microcéphalie, crises convulsives, retard psychomoteur, choriorétinite.)

La prévention de la toxoplasmose passe par des règles hygiéno-diététiques simples :

⇒ toujours bien cuire la viande, à au moins 65°C dans toute l'épaisseur

⇒ laver à grande eau et avec soin tous les légumes, fruits et plantes aromatiques

⇒ penser à bien laver à chaque fois les ustensiles de cuisine qui ont servi à couper les légumes et la viande crus, ainsi que le plan de travail

⇒ bien se laver les mains après tout contact avec de la viande, des fruits ou des légumes crus, ou après avoir manipulé de la terre (utiliser en plus des gants lors du jardinage)

⇒ en cas de repas à l'extérieur du domicile : éviter les crudités et consommer de la viande bien cuite.

⇒ éviter le contact avec les fèces de chat : faire nettoyer la litière par une tierce personne ou utiliser des gants et bien se laver les mains. Puis nettoyer la litière avec de l'eau de javel.

La listériose

La listériose est une zoonose à déclaration obligatoire, provoquée par la bactérie *Listeria monocytogenes.*

C'est une bactérie **très résistante au froid**, ce qui signifie qu'elle continue à se multiplier dans les réfrigérateurs. Elle est **détruite par la cuisson et la pasteurisation**.

En cas de contamination au cours de la grossesse, l'infection peut être asymptomatique ou provoquer un syndrome pseudo-grippal chez la femme.

La bactérie est capable de traverser la barrière placentaire, entrainant des complications obstétricales graves :

Fausse couche tardive, mort fœtale in utero, prématurité, infection néonatale (septicémie, pneumopathie, atteinte neurologique).

La listériose materno-néonatale est une infection rare (moins de 50 cas par an en France) mais grave (mortalité fœtale et néonatale de 25 à 35 %).

Pour prévenir la listériose au cours de la grossesse, des règles hygiéno-diététiques simples, à débuter dès le désir de grossesse :

- Penser à bien laver à chaque fois les ustensiles de cuisine qui ont servi à couper les légumes et la viande crus, ainsi que le plan de travail, et ses mains
- Laver à grande eau et avec soin tous les légumes, fruits et plantes aromatiques
- Laver fréquemment son réfrigérateur

- Respecter les dates limites de consommation
- Eviter de consommer du lait cru et des fromages à base de lait cru

- Eviter les fromages à pâte molle et enlever la croute des fromages
- Eviter les produits de charcuterie, rillettes, pâtés, foie gras

- Eviter la consommation de poisson fumé
- Bien cuire tous les aliments d'origine animale (poisson, viande)
- Consommer rapidement les produits déjà entamés
- Bien recuire les restes, jusqu'à ébullition

La rubéole

La rubéole est une infection virale bénigne chez les enfants, qui se contaminent dans les collectivités (crèches, écoles), par voie respiratoire.

La sérologie de la rubéole avant la conception permet de déterminer le statut immunitaire de la femme, en vue d'une éventuelle vaccination contre la rubéole. Si la femme n'est pas immunisée contre la rubéole, elle peut être contaminée au cours de la grossesse. Or, le virus de la rubéole peut provoquer d'importantes malformations chez le fœtus, regroupées dans un syndrome nommé triade de Gregg qui associe :

- *Atteinte oculaire - la plus fréquente - (microphtalmie, cataracte, rétinopathie)*
- *Atteintes cardiaques (persistance du canal artériel, hypoplasie de l'artère pulmonaire…)*
- *Atteinte de l'oreille interne (diminution de l'audition voire surdité)*

Il est important de réaliser la sérologie avant la grossesse, puisque le vaccin est un vaccin vivant atténué. Celui-ci est donc tératogène, il ne peut pas être réalisé au cours de la grossesse et nécessite une contraception pendant les 2 mois suivant l'injection.

La varicelle

Bien que la varicelle (virus VZV) soit une infection bénigne et classique chez l'enfant, elle peut s'avérer redoutable en cas de grossesse. L'une des principales complications de la varicelle chez l'adulte est la pneumopathie varicelleuse, qui est en général plus sévère chez la femme enceinte. D'autres complications, plus rares, peuvent aussi survenir : méningite, surinfection bactérienne bronchique ou cutanée, hépatite.

Avant la grossesse, il faut vérifier s'il existe un antécédent clinique de varicelle (et en cas de doute il faut pratiquer une sérologie), afin de pouvoir vacciner avant la conception puisque le vaccin est tératogène et nécessite donc une contraception efficace de 3 mois après chaque dose (2 doses nécessaires, espacées de 4 à 8 semaines).

En outre, lors de la grossesse il y a transmission du VZV au fœtus. En cas d'infection par le VZV chez la mère à moins de 3 semaines du terme, il y a un risque de varicelle néonatale sévère.

La coqueluche

Chez le jeune nourrisson, non protégé ni par les anticorps maternels, ni encore par la vaccination, la coqueluche est une **infection bactérienne respiratoire grave,** entrainant une **hospitalisation** dans 95 % des cas chez les nourrissons de moins de 6 mois. La coqueluche est ainsi la **première cause de mortalité due à une infection** chez les nourrissons de moins de 3 mois.

Or, cette bactérie est principalement **transmise par l'entourage du nouveau-né** (parents, fratrie), source de contamination. En effet, la couverture vaccinale est insuffisante par manque de rappels vaccinaux, et par diminution (en 8 à 10 ans) de l'immunité acquise suite à une vaccination ou une précédente infection par la bactérie.

*Il a donc été mis en place une **stratégie de « cocooning »** : la vaccination contre la coqueluche est ainsi fortement recommandée :*

- *Chez les adultes ayant un projet parental (mère et père) : vaccination (dTcaPolio) si pas de vaccination depuis l'enfance ; revaccination si la dernière dose à l'âge adulte date de plus de 10 ans. Elle peut donc, dans ce cadre, être proposée au cours de la consultation préconceptionnelle.*
- *Chez les enfants de la fratrie*
- *Idéalement, également chez les personnes susceptibles d'avoir un contact étroit avec le futur nourrisson au cours de 6 premiers mois (grands parents, baby-sitter, personnel médical)*

La supplémentation en acide folique

Un déficit en acide folique (= folates = vitamine B9) au cours de la période embryonnaire de développement du système nerveux peut provoquer des **anomalies graves appelées anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) (*spina bifida*, anencéphalies…).** Ces anomalies concernent en France environ **1 grossesse sur 1000**. Dans 9 cas sur 10, l'anomalie est dépistée au cours de la grossesse et peut conduire à une interruption médicale de grossesse.

> ***Ces anomalies peuvent être prévenues par une supplémentation en acide folique. En France, une supplémentation est recommandée par les sociétés savantes de pédiatrie depuis 1995, et par le Collège National des Gynécoloques-obstétriciens de France (CNGOF) depuis 1997.***

BIBLIOGRAPHIE

E. Ferreira, B. Martin, et C. Morin, *Grossesse et allaitement: guide thérapeutique*. Montréal: Éditions du CHU Sainte-Justine, 2012.

L. Marpeau, J. Lansac, F. Teurnier, F. Nguyen, Collège national des sages-femmes (France), et Association des sages-femmes enseignantes françaises, *Traité d'obstétrique*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2010.

HAS, « Comment mieux informer les femmes enceintes? », Haute Autorité de Santé, Recommandations professionnelles, avr. 2005

C. DREUX et G. CREPIN, « Prévention des risques pour l'enfant à naître. Nécessité d'une information bien avant la grossesse. », Académie Nationale de Médecine, mars 2006.

Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, « Communiqué de presse. Pour une consultation avant la grossesse. » 19-oct-2007.

HAS, « Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risques identifiés », Haute Autorité de Santé, Recommandations professionnelles, mai 2007

HAS, « Projet de grossesse: informations, messages de prévention, examens à proposer », Haute Autorité de Santé, Document d'information pour les professionnels, sept. 2009

36

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

1 Intérêt de la brochure

L'objectif de ce travail est d'apporter les connaissances nécessaires au pharmacien pour sensibiliser les femmes en âge de procréer sur l'existence et l'importance de cette consultation. Rappelons que selon l'étude de la fondation Premup en 2013, 58 % des femmes ont déclaré n'avoir rien fait pour préparer médicalement leur grossesse et seules 21 % des femmes enceintes avaient consulté leur médecin avant de tomber enceinte.
Cette prévention préconceptionnelle est donc encore largement méconnue.

Le pharmacien pourrait donc agir pour que cette consultation se généralise au plus grand nombre de femmes.

2 Limites

L'implication du pharmacien reste cependant limitée par certains facteurs :

- La difficulté d'introduire le sujet. En effet, certaines patientes peuvent trouver certaines questions trop intrusives et il peut être difficile pour le pharmacien d'aborder la question du désir d'enfant avec certaines femmes. Pour certaines personnes, et cela est compréhensible, c'est un sujet personnel et qui concerne le couple uniquement, et comme il ne s'agit pas d'un problème de santé, il n'y a pas lieu d'en parler avec un professionnel de santé. Le sujet est dans ce cas difficile à introduire, mais il peut être intéressant de mettre à disposition sur les comptoirs ou dans un lieu dédié de la pharmacie, une affiche ou une brochure du Cespharm à destination des patientes : « J'ai un projet de bébé…Je demande conseil à mon pharmacien ! » « J'ai un projet de bébé… Je consulte ! » (cf. annexes 1 et 2).

- La non réceptivité du message de prévention par les femmes. Comme l'inobservance avec les médicaments, un message de prévention peut paraître bien accepté mais l'application des conseils par la patiente n'est pas toujours respectée. En effet, nous l'avons déjà signalé, pour la majorité des femmes la grossesse ne nécessite pas de préparation médicale.

- La non disponibilité de la patiente ou du pharmacien limite également le message de prévention. Il faut, en effet, prendre le temps, et de préférence dans un espace de confidentialité, pour faire passer un message de prévention et répondre à toutes les questions.

CONCLUSION

Grâce à cette analyse bibliographique, il apparaît évident aujourd'hui qu'il est important de préparer sa grossesse.

Cette préparation ne permet évidemment pas d'avoir une grossesse parfaite, sans aucune complication, mais elle permet de mettre toutes les chances de son côté pour que celle-ci se passe dans les meilleures conditions possibles. Le but est donc de tout faire pour optimiser à la fois sa santé et aussi celle de son enfant à naître.

Il faut donc faire prendre conscience de cet enjeu aux femmes en âge de procréer, puisqu'aujourd'hui les méthodes de contraception permettent au plus grand nombre de femmes de choisir le moment de leur grossesse. Or il semblerait qu'il y ait un manque d'information concernant l'importance de programmer une grossesse en commençant par une consultation préconceptionnelle, puisque peu de femmes consultent véritablement lorsqu'elles ont un projet de bébé.

Pour améliorer la prévention, il faut donc en parler !
Mais en réalité, la prévention n'est pas si évidente que ça, puisque la grossesse n'est pas considérée comme une période spécialement à risque pour beaucoup de patientes. La consultation préconceptionnelle qui peut désormais nous paraître évidente, ne l'est donc pas dans l'esprit de tout le monde.

Le pharmacien doit faire part de cette prévention, en essayant de convaincre les femmes qui prévoient une grossesse de consulter leur médecin ou leur gynécologue. Il faut donc qu'il ait les connaissances nécessaires sur le déroulement de cette consultation et sur la prévention des risques de la grossesse, c'est dans ce but que cette brochure a été réalisée.

Mais cela implique également une relation privilégiée entre la patiente et son pharmacien, car certaines questions pourraient paraître indiscrètes pour la patiente. La discussion peut être difficile à engager.
C'est pourquoi, il peut s'aider des outils mis à sa disposition par le Cespharm. Grâce à l'affiche et la brochure destinées au grand public, il peut être plus facile d'aborder le sujet au comptoir.

La consultation préconceptionnelle est donc un enjeu de santé publique. Elle permet de réduire les risques de complications, afin que la grossesse, qui est une étape importante dans la vie d'un couple, se déroule dans les meilleures conditions possibles.

Pour finir, impliquer le pharmacien dans la prévention préconceptionnelle, c'est aussi lui donner une valeur ajoutée, à l'heure où les tests d'ovulation et tests de grossesse sont désormais disponibles en grande surface.

REFERENCES

[1] Premup (Fondation de coopération scientifique sur la grossesse et la prématurité) et OpinionWay, « Enquête PremUP/Opinion Way sur la perception des femmes et des grossesses pathologiques », 2013.

[2] C. DREUX et G. CREPIN, « Prévention des risques pour l'enfant à naître. Nécessité d'une information bien avant la grossesse. », Académie Nationale de Médecine, mars 2006.

[3] D. RABINEAU, J.-M. DUPONT, et P. PLATEAUX, « Embryologie Humaine ». [En ligne]. Disponible sur: http://cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/embryologie/animentre/animentre1.html. [Consulté le: 17-mars-2014].

[4] L. R. COCHARD et F. H. NETTER, *Atlas d'embryologie humaine de Netter*. Paris: Masson, 2003.

[5] D. GALLOT, H. LAURICHESSE, et D. LEMERY, « Prévention des risques fœtaux: Infection, médicaments, toxiques, irradiation », *Rev. Prat.*, vol. 52, n° 7, p. 751–764, 2002.

[6] E. ELEFANT et F. BAVOUX, « Tératogenèse et fœtotoxicité médicamenteuse: Complications de la grossesse », *Rev. Prat.*, vol. 53, n° 17, p. 1920–1925, 2003.

[7] A.-P. JONVILLE et T. VIAL, *Médicaments et grossesse: prescrire et évaluer le risque*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2012.

[8] E. FERREIRA, B. MARTIN, et C. MORIN, *Grossesse et allaitement: guide thérapeutique*. Montréal: Éditions du CHU Sainte-Justine, 2012.

[9] B. DELOISON, A.-E. MILLISCHER, et L.-J. SALOMON, « IRM placentaire : physiologie et pathologie », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 41, n° 6, p. 394-403, juin 2013.

[10] L. MARPEAU, J. LANSAC, F. TEURNIER, F. NGUYEN, Collège national des sages-femmes (France), et Association des sages-femmes enseignantes françaises, *Traité d'obstétrique*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2010.

[11] V. TSATSARIS, A. MALASSINE, T. FOURNIER, K. HANDSCHUH, J.-P. SCHAAPS, J.-M. FOIDART, et D. EVAIN-BRION, « Placenta humain », *EMC - Obstétrique*, vol. 1, n° 1, p. 1-22, janv. 2006.

[12] P. LABRUDE, F. BONNEAUX, M.-M. GALTEAU, et M.-O. DELAPORTE, « Physiologie de la grossesse », in *Biochimie Hématologie*, 3ème édition., Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer, 2007, p. 345-373.

[13] D. ARDUINI et F. GIACOMELLO, « Tératologie et utilisation des médicaments au cours de la grossesse », *http.www.em-Premiumcomdatatraitesob05-09503*.

[14] HAS, « Comment mieux informer les femmes enceintes ? », Haute Autorité de Santé, Recommandations professionnelles, avr. 2005.

[15] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, « Communiqué de presse. Pour une consultation avant la grossesse. » 19-oct-2007.

[16] P. RAYNAL, « La consultation préconceptionnelle », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 38, n° 7-8, p. 481-485, juill. 2010.

[17] HAS, « Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risques identifiés », Haute Autorité de Santé, Recommandations professionnelles, mai 2007.

[18] HAS, « Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer », Haute Autorité de Santé, Document d'information pour les professionnels, sept. 2009.

[19] A. DELABAERE, C. HUCHON, X. DEFFIEUX, G. BEUCHER, V. GALLOT, S. NEDELLEC, F. VIALARD, X. CARCOPINO, T. QUIBEL, D. SUBTIL, C. BARASINSKI, D. GALLOT, F. VENDITTELLI, H. LAURICHESSE-DELMAS, et D. LEMERY, « Épidémiologie des pertes de grossesse », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 43, n° 10, p. 764-775, déc. 2014.

[20] L. MANDELBROT, « Consultations préconceptionnelles », *EMC - Obstétrique*, vol. 4, n° 4, p. 1-11, janv. 2009.

[21] V. DENIS, « La prévention de l'allo-immunisation Rhésus D fœtomaternelle », *http.www.em-Premiumcomdatarevues163407600007006620*, oct. 2008.

[22] A. CORTEY, A. MAILLOUX, S. HUGUET-JACQUOT, V. CASTAIGNE-MEARY, G. MACE, A. N'GUYEN, M. BERRY, F. PERNOT, J.-C. GALIAY, F. LATTES, B. BLANCHARD, et B. CARBONNE, « Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires », *EMC - Pédiatrie - Mal. Infect.*, vol. 7, n° 3, p. 1-22, juill. 2012.

[23] INPES, « Le guide nutrition pendant et après la grossesse ». sept-2007.

[24] B. KHOSHNOOD et B. BLONDEL, « Prévention des anomalies de fermeture du tube neural: Supplémentation en acide folique pendant la période périconceptionnelle ou fortification des produits alimentaires ? », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 34, n° 8, p. 735-737, déc. 2005.

[25] D. KLEIN, M. POILBLANC, et B. GOICHON, « Prévention primaire des anomalies de fermeture du tube neural par l'acide folique en Maine-et-Loire », *Rev. Sage-Femme*, vol. 8, n° 2, p. 66-71, avr. 2009.

[26] « Les folates - MangerBouger ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.mangerbouger.fr/pour-qui-242/future-maman/manger-de-facon-adaptee/avant-la-grossesse/les-folates.html. [Consulté le: 26-janv-2015].

[27] B. BLONDEL et M. KERMARREC, *Enquête nationale périnatale 2010. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. Paris: INSERM, 2011*. .

[28] F. LEPERCHEY, « Comment tératologie et embryologie se sont rassemblées au XIXe siècle », *Rev. Prat.*, vol. 63, n° 3, p. 438–441, 2013.

[29] E. GARFIELD, « Teratology Literature and the Thalidomide Controversy », *Curr. Contents*, n° 50, p. 404-412, déc. 1986.

[30] H. KALTER, « 1 - Teratology in the 20th century Environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established », in *Teratology in the Twentieth Century*, H. Kalter, Éd. Amsterdam: Elsevier Science, 2003, p. 131-282.

[31] « Bonkers Institute: thalidomide suitable for infants, outstandingly safe ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.bonkersinstitute.org/medshow/thalidomide.html. [Consulté le: 09-déc-2014].

[32] « Recognition of Thalidomide Defects - Thalidomide », *Association canadienne des victimes de la Thalidomide*. [En ligne]. Disponible sur: http://www.thalidomide.ca/recognition-of-thalidomide-defects/. [Consulté le: 10-déc-2014].

[33] J.-J. LEFRERE et P. BERCHE, « Les bébés du thalidomide », *Épilepsies*, vol. 40, n° 3, p. 301-308, mars 2011.

[34] J. J. JANICKI, *Le drame de la thalidomide un médicament sans frontières: 1956-2009*. Paris: L'Harmattan, 2009.

[35] « Photos: History of Thalidomide - CNN.com », *CNN*. [En ligne]. Disponible sur: http://edition.cnn.com/2012/09/01/world/gallery/thalidomide-history/. [Consulté le: 10-déc-2014].

[36] *Vidal 2014 le dictionnaire.* Issy-les-Moulineaux: Vidal, 2014.

[37] C. MONNERET, « La thalidomide: une résurrection sous très haute surveillance », in *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2010, vol. 68, p. 133–135.

[38] G. PICHEROT, « Fœtopathie alcoolique : À propos de Paul Lemoine », *Arch. Pédiatrie*, vol. 15, n° 5, p. 506, juin 2008.

[39] « Syndrome d'alcoolisation fœtale, alcool et grossesse, SAF, symptômes SAF, Alcoolisation fœtale »,. [En ligne]. Disponible sur: http://www.alcoolassistance.net/2-95-Alcool-et-grossesse.php. [Consulté le: 10-déc-2014].

[40] D. SUBTIL, A. FOURMAINTRAUX, et P. DEHAENE, « Alcool pendant la grossesse: tératogène et neurotoxique », *Rev. Prat. Médecine Générale*, n° 652-53, p. 611–615, 2004.

[41] J. GUILLEMONT, T. ROSILIO, M. DAVID, C. LÉON, et P. ARWIDSON, *Connaissances des Français sur les risques liés à la consommation d'alcool pendant la grossesse. Evolutions, n 3, octobre 2006*. .

[42] « Inpes - Zéro alcool pendant la grossesse ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.inpes.sante.fr/70000/cp/07/cp070926.asp. [Consulté le: 12-janv-2015].

[43] « DES France ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.des-france.org/accueil/index.php. [Consulté le: 08-déc-2014].

[44] É. GUILBAUD, R. CLEMENT, N. JOUSSET, C. ROUGE-MAILLART, et O. RODAT, « Appréciation jurisprudentielle du lien de causalité dans le contentieux Distilbène : étude comparée France vs États-Unis », *Médecine Droit*, vol. 2013, n° 122, p. 160-164, sept. 2013.

[45] J.-T. RICHARD, *Nouveaux regards sur le handicap*. l'Harmattan, 2009.

[46] R. H. FINNELL, « Teratology: General considerations and principles », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 103, n° 2, Supplement, p. S337-S342, févr. 1999.

[47] V. MONACO, « Le thalidomide: histoire et actualité », Faculté de pharmacie de Nancy, 2000.

[48] B. HAURAY, *L'Europe du médicament: politique, expertise, intérêts privés*. Paris: Presses de Sciences Po, 2006.

[49] J. VENULET, « La pharmacovigilance dans le monde », *Rev. Médecine Interne*, vol. 7, Supplement 1, n° 0, p. 52-56, nov. 1986.

[50] C. BONAH, « L'affaire du Stalinon et ses conséquences réglementaires, 1954-1959 », *Rev. Prat.*, n° 13, p. 1501, sept. 2007.

[51] S. CHAUVEAU, « Genèse de la « sécurité sanitaire »: les produits pharmaceutiques en France aux XIXe et XXe siècles », *Rev. D'histoire Mod. Contemp.*, vol. 51‑ 2, n° 2, p. 88-117, mai 2004.

[52] *Ordonnance n°59-250 du 4 février 1959 relative à la réforme du régime de la fabrication des produits pharmaceutiques et à diverses modifications du code de la santé publique*. .

[53] Y. LANDRY, *Initiation à la connaissance du médicament-UE6: 1re année santé*. Paris: EdiScience, 2012.

[54] « ICH Official web site : ICH ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.ich.org/. [Consulté le: 09-déc-2014].

[55] « Malformations congénitales et anomalies chromosomiques / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques. [Consulté le: 12-janv-2015].

[56] « CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.lecrat.org/sommaireFR.php3. [Consulté le: 14-janv-2015].

[57] F. BELLET, B. JOANNET, F. MARSILLE, G. MOUNIER, C. GUY, et M.-N. BEYENS, « Médicaments et grossesse : ce que doit savoir le pharmacien d'officine », *Actual. Pharm.*, vol. 52, n° 529, p. 18-25, oct. 2013.

[58] « Evaluation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/(offset)/1. [Consulté le: 13-janv-2015].

[59] S. LAMY, X. LAQUEILLE, et F. THIBAUT, « Conséquences potentielles de la consommation de tabac, de cannabis et de cocaïne par la femme enceinte sur la grossesse, le nouveau-né et l'enfant : revue de littérature », *L'Encéphale*, n° 0.

[60] M. WALLON et F. PEYRON, « Toxoplasmose », *EMC- Biol. Médicale*, vol. 9, n° 4, p. 1-17, déc. 2014.

[61] TOURDJMAN M, TCHEANDJIEU C, DE VALK H, GOULET V, LE STRAT Y., « Toxoplasmose chez les femmes enceintes en France : évolution de la séroprévalence et des facteurs associés entre 1995 et 2010, à partir des Enquêtes nationales périnatales », *Bull. Épidémiologique Hebd.*, n° 15-16, p. 264_272, mai 2015.

[62] M.-L. DARDE, « Toxoplasmose : quoi de neuf ? », *Rev. Prat. Médecine Générale*, n° 926, p. 583-5, sept. 2014.

[63] S. BERTHELEMY, « Toxoplasmose et grossesse », *Actual. Pharm.*, vol. 53, n° 541, p. 43-45, déc. 2014.

[64] M.-H. BESSIERES, S. CASSAING, J. FILLAUX, et A. BERREBI, « Toxoplasmose et grossesse », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2008, n° 402, p. 39-50, mai 2008.

[65] O. PICONE et L. GRANGEOT-KEROS, « Rubéole et grossesse », *EMC - Obstétrique*, vol. 1, n° 1, p. 1-8, janv. 2006.

[66] J. LANSAC, G. MAGNIN, L. SENTILHES, J.-H. SOUTOUL, et A. PERON, *Obstétrique pour le praticien*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2013.

[67] L. GRANGEOT-KEROS et F. AUDIBERT, *Infections virales et toxoplasmose maternofoetales: prise en charge clinicobiologique*. Paris; Amsterdam; New York [etc.]: Elsevier, 2001.

[68] D. PINQUIER, C. DUMESNIL, S. GALENE-GROMEZ, S. MARRET, et L. MARPEAU, « Qui faut-il vacciner contre la coqueluche ? », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 35, n° 10, p. 1064-1068, oct. 2007.

[69] D. PINQUIER, A. GAGNEUr, C. G.-L. GUEN, S. BLANDIN, J.-L. STEPHAN, F. REGNIER, G. PICHEROT, O. BRISSAUD, L. MARPEAU, S. MARRET, et P. REINERT, « Vaccination en périnatalité : parents, enfants, professionnels », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 36, n° 4, p. 461-468, avr. 2008.

[70] « Calendrier_vaccinal_ministere_sante_2014.pdf ». .

[71] C. CHARLIER, D. LE MERCIER, L. J. SALOMON, Y. VILLE, E. KERMORVANT-DUCHEMIN, P. FRANGE, M. POSTAIRE, O. LORTHOLARY, M. LECUIT, et M. LERUEZ-VILLE, « Varicelle, zona et grossesse », *Presse Médicale*, vol. 43, n° 6, Part 1, p. 665-675, juin 2014.

[72] « Insee - Population - Fécondité totale, fécondité selon le groupe d'âges de la mère et âge moyen des mères à l'accouchement ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=bilandemo3. [Consulté le: 22-déc-2014].

[73] B. KHOSHNOOD, M.-H. BOUVIER-COLLE, H. LERIDON, et B. BLONDEL, « Impact de l'âge maternel élevé sur la fertilité, la santé de la mère et la santé de l'enfant », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 37, n° 8, p. 733–747, 2008.

[74] P. DERUELLE, « Obésité et grossesse », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 39, n° 2, p. 100-105, févr. 2011.

[75] A. BRUNSWICK, « La grossesse à l'épreuve de l'anorexie », *Rev. Sage-Femme*, vol. 12, n° 6, p. 269-274, déc. 2013.

[76] O. POURRAT, « Conduite à tenir chez une hypertendue artérielle chronique pendant la grossesse et le postpartum », *Rev. Médecine Interne*, n° 0.

[77] C. MOUNIER-VEHIER et P. DELSART, « Hypertension artérielle de la grossesse : une situation à risque cardiovasculaire », *Hypertens. Artérielles Part.*, vol. 38, n° 4, p. 600- 608, avr. 2009.

[78] D. EVAIN-BRION, A. MALASSINE, et R. FRYDMAN, *Le placenta humain*. Cachan; Paris: Ed. Médicales Internationales ; Lavoisier, 2010.

[79] CNGOF et Société francophone du diabète, « Recommandations pour la pratique clinique. Le diabète gestationnel », déc. 2010.

[80] A. BENACHI, D. LUTON, L. MANDELBROT, O. PICONE, B. WECHSLER, L. T. H. DUBOUTIN, N. COSTEDOAT-CHALUMEAU, et Collège national des gynécologues et obstétriciens français, *Pathologies maternelles et grossesse*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2014.

[81] J. LEPERCQ, « Diabète préexistant et grossesse », *Rev. Prat.*, vol. 62, n° 7, p. 917–920, 2012.

[82] C. BORY et F. MARRE-FOURNIER, « Diabétique et enceinte, c'est possible », *Actual. Pharm.*, vol. 52, n° 529, p. 26-31, oct. 2013.

[83] S. DUPONT, « Particularités de la prise en charge de la femme épileptique (contraception, grossesse) », *Épilepsies*, vol. 40, n° 3, p. 279-286, mars 2011.

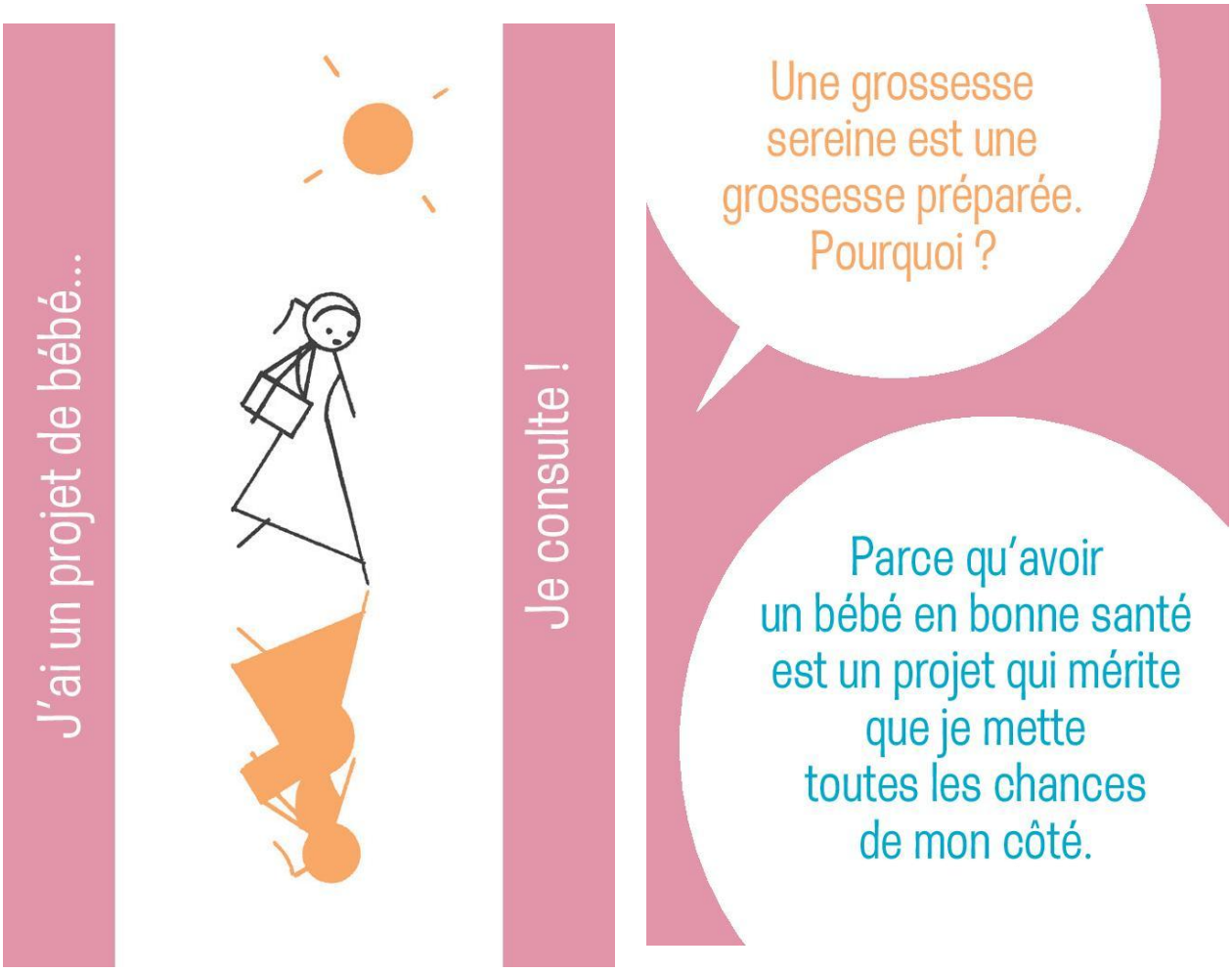
[84] F. PILLON, « Épilepsie, anti-épileptiques et grossesse », *http.www.em-Premiumcomdatarevues05153700049049743*, juin 2010.

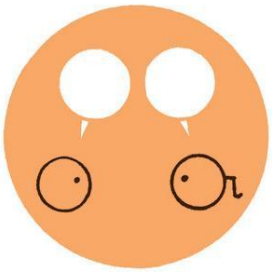
[85] S. DUPONT, « Grossesse chez la femme épileptique », *EMC - Neurol.*, vol. 9, n° 3, p. 1-6, juill. 2012.

[86] P. CARON, D. GLINOER, P. LECOMTE, J. ORGIAZZI, et J.-L. WEMEAU, « Apport iodé en France: prévention de la carence iodée au cours de la grossesse et l'allaitement », *Ann. Endocrinol.*, vol. 67, n° 4, p. 281-286, sept. 2006.

ANNEXES

Annexe 1 : Brochure « J'ai un projet de bébé… Je consulte ! » disponible sur le site du Cespharm (www.cespharm.fr)





Je m'informe auprès d'un professionnel de santé.

Je demande conseil à mon pharmacien, je prends RDV avec mon médecin généraliste, mon gynécologue ou à la PMI de mon quartier, avant l'arrêt de ma contraception.

Je consulte pour faire un bilan de santé général afin de :

- vérifier mes antécédents médicaux et la mise à jour de mes vaccins ;
- parler d'éventuels traitements médicamenteux, de pathologies chroniques ou génétiques, de complications d'une précédente grossesse ;
- planifier ensemble l'arrêt de ma contraception selon mes résultats.

Avant même d'apprendre que je suis enceinte, j'adopte un mode de vie sain et équilibré :

- j'arrête le tabac, l'alcool, l'automédication ;
- je pratique une activité physique régulière et douce ;
- je mange équilibré ;
- j'évite les situations de stress et je me prépare à la maternité.

Messages validés par le

CNGOF

premup
FONDATION DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE SUR LA GROSSESSE ET LA PRÉMATURITÉ

Cespharm
ÉDUCATION ET PRÉVENTION POUR LA SANTÉ

MAIRIE DE PARIS

îledeFrance

Création : Cercle de Craie – Rédaction : Premup – Illustrations : Laurent Cillufo.

Un projet de bébé ? Un réflexe : je consulte !

Annexe 2 : Affiche du Cespharm « J'ai un projet de bébé… Je demande conseil à mon pharmacien ! » disponible sur le site du Cespharm (www.cespharm.fr)

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 29 Juin 2015

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : Céline CHAUSSARD Sujet : Rôle du pharmacien dans la prévention préconceptionnelle : Elaboration d'une brochure d'informations à destination des pharmaciens Jury : Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences Directeur : Mme Marie SOCHA, Maître de Conférences Juges : M. Olivier MOREL, Gynécologue-obstétricien Mme Virginie PORTNER, Pharmacien	Vu, Nancy, le 27/05/15 Le Président du Jury — Directeur de Thèse M. S. GIBAUD — M. M. SOCHA
Vu et approuvé, Nancy, le 1er juin 2015 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine, UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ DE PHARMACIE *Francine PAULUS*	Vu, Nancy, le Le Président de l'Université de Lorraine, Pour le Président et par délégation Le Vice-Président Martial DELIGNON *Pierre MUTZENHARDT* N° d'enregistrement : 6809.

N° d'identification :

TITRE

ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PREVENTION PRECONCEPTIONNELLE : ELABORATION D'UNE BROCHURE D'INFORMATIONS A DESTINATION DES PHARMACIENS

Thèse soutenue le 29 Juin 2015

Par Céline CHAUSSARD

RESUME :

De nos jours en France, grâce aux nombreuses méthodes de contraception, les femmes ont la chance de pouvoir choisir le moment de leur grossesse. Cependant beaucoup ignorent encore ce qu'est la consultation préconceptionnelle. Une grande majorité de femmes n'ont pas conscience que le meilleur moyen, pour elle et leur futur enfant d'être en bonne santé, est de préparer leur grossesse.

La consultation préconceptionnelle existe en France depuis 2007, et a pour vocation de remplacer le certificat prénuptial qui existait depuis 1942. Elle peut être réalisée par le gynécologue, la sage-femme, ou le médecin traitant en vue de planifier une grossesse. Elle préconise un examen clinique, un interrogatoire à la recherche d'antécédents médicaux personnels ou familiaux et de facteurs de risques, un bilan sanguin, des sérologies, et éventuellement des vaccinations. C'est également le moment idéal pour donner des conseils hygiéno-diététiques, et prescrire de l'acide folique en vue d'une prévention des accidents de fermeture du tube neural. Elle a donc pour objectif de faire un bilan de santé, à la recherche d'éventuels facteurs de risque, afin de pouvoir anticiper les complications de la grossesse et tout mettre en œuvre pour que celle-ci se déroule le mieux possible.

Le pharmacien a un rôle de prévention. Il est un interlocuteur de choix pour certaines patientes qui peuvent lui faire part de leur « projet de bébé ». Il délivre les traitements de certaines patientes ayant une pathologie chronique et chez qui une grossesse peut présenter des complications. Il vend des tests d'ovulation et des tests de grossesse. Il apparaît donc légitime qu'il puisse, d'une part informer les femmes de l'existence et de l'intérêt de cette consultation et d'autre part qu'il puisse répondre à leurs éventuelles interrogations.

Ce travail est présenté en 2 parties. La première expose l'état des connaissances actuelles sur le contenu de la consultation préconceptionnelle et les risques au cours de la grossesse. La deuxième partie présente la brochure d'informations destinée aux pharmaciens et à leurs équipes officinales et réalisée au cours de ce travail, dans le but de faciliter ce rôle d'information et de prévention.

MOTS CLES : GROSSESSE, PRECONCEPTION, CONSULTATION PRECONCEPTIONNELLE, PREVENTION, RISQUE TERATOGENE, BROCHURE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Marie SOCHA	**EA3452 CITHEFOR**	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ■ **Thème** ☐

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**