

Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 5 juin 2024

Par

MONTEIL Mélanie

Née le 15 mai 1995 à Tulle

Obésité et grossesse : obstacles, enjeux et prise en charge officinale

Thèse dirigée par le Docteur Françoise MARRE-FOURNIER

Examineurs :

Madame Catherine FAGNERE, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Limoges, Présidente du Jury

Madame Françoise MARRE-FOURNIER, Docteur en Pharmacie, Faculté de Pharmacie de Limoges, Juge

Monsieur Fabrice LEPINE, Docteur en Pharmacie, Juge





Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 5 juin 2024

Par MONTEIL Mélanie

Née le 15 mai 1995 à Tulle

Obésité et grossesse : obstacles, enjeux et prise en charge officinale

Thèse dirigée par le Docteur Françoise MARRE-FOURNIER

Examineurs :

Madame Catherine FAGNERE, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Limoges, Présidente du Jury

Madame Françoise MARRE-FOURNIER, Docteur en Pharmacie, Faculté de Pharmacie de Limoges, Juge

Monsieur Fabrice LEPINE, Docteur en Pharmacie, Juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} janvier 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIÈRE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

Mme POUGET Christelle Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. TROUILLAS Patrick Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Élise (*) Pharmacologie

M. JOST Jérémy Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle (*) Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David (*) Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. DELMON Cédric	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. HAMION Guillaume	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
Mme SONDA Ammar	Chimie analytique et bromatologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

Aux membres de mon jury,

À Madame le Professeur Catherine FAGNERE,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance pour la bienveillance et la gentillesse dont vous avez toujours fait preuve lors de vos enseignements à la faculté. Assister à vos cours fut un plaisir.

À Madame le Docteur Françoise MARRE-FOURNIER,

Je vous adresse mes remerciements pour avoir accepté de diriger cette thèse que vous avez su aiguiller en me prodiguant de précieux conseils. Merci pour l'ensemble de vos cours et plus particulièrement pour ceux du DU auquel vous m'avez permis d'assister et qui, si j'ose dire m'a donné le goût de la nutrition...

À Monsieur le Docteur Fabrice LEPINE,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de compléter mon jury de thèse. Merci infiniment pour la chance que vous m'avez donnée en me permettant de travailler au Mas Cerise. Je vous exprime toute ma gratitude pour les connaissances que vous m'avez apportées sur l'officine. Je vous souhaite bonheur et réussite dans vos projets futurs.

À mes rencontres professionnelles,

À la Pharmacie Besse,

Mille mercis au Docteur **François BESSE** et à son équipe de m'avoir accueillie dès mes premiers stages officinaux, vous m'avez beaucoup appris et su me transmettre votre passion.

À la Pharmacie du Mas Cerise,

À Laurent, merci pour la confiance que vous m'accordez, merci pour votre sérénité implacable, les anecdotes et la bonne humeur que vous amenez (en plus de gâter nos estomacs !). C'est un plaisir de travailler à vos côtés.

À Pierre, merci également pour la confiance, mais aussi pour les taquineries qui égayent nos journées, je suis ravie de travailler avec toi.

À Yaëlle et Marine, nos inséparables, merci pour ces tranches de rigolade, pour ce que vous m'avez enseigné (et continuez à m'enseigner), pour toujours répondre présentes quand je crie à l'aide... Vous êtes des préparatrices formidables !

À Élodie, merci pour ton écoute attentive, ta gaieté quotidienne et nos repas du samedi.

À Léa, merci d'être un binôme digne de ce nom, tu es au top. J'apprécie énormément travailler à tes côtés (et pas seulement pour dénicher de bons restaurants !).

À toute l'équipe merci pour le soutien et l'implication.

À mes ami(e)s,

À Még, ma meilleure amie, merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir supportée (dans tous les sens du terme). Je suis très fière que notre amitié perdure depuis si longtemps. Je sais que tu vas trouver ta voie et je te soutiendrai dans tes projets. Après cette thèse interminable et la construction je souhaite que se voir devienne plus simple ! Je t'aime.

À Camillou, mon amie d'enfance. Merci pour ces années à Limoges, entrecoupées de séances de sport et de shopping, je te souhaite le meilleur.

À Dudu, Marion Bobo, Mathilde et Cloé, mes amies de lycée, merci lors de nos retrouvailles de faire comme si nous nous étions vues la veille et que l'éloignement n'existait pas.

À Marie, je remercie cette effroyable épreuve de l'internat d'avoir conduit à cette rencontre. Merci pour l'aide et le soutien sans faille dont tu as su faire preuve pour l'écriture de cette thèse. Tu es ma meilleure supportrice ! Merci d'être ma collègue à la pharmacie où ton accent toulousain égaye mes journées, et merci de former avec moi le duo de Tic & Tac...

À mes copines sur les bancs de la fac : Clém, Clara et Pauline, merci d'avoir su rendre ces années de dur labeur bien plus amusantes.

À Juju, merci pour ton sourire communicatif et nos après-midis en ville.

À Mélissa, merci pour les heures d'appel, les révisions et les potins.

À Marion Boubou, qui aurait cru que nous nous retrouverions ? Des cours d'anglais de seconde à la P4 officine... Merci d'avoir rendu ces dernières années plus lumineuses.

À Cathy et Stéphane, merci pour le soutien, les apéros et tous ces moments passés ensemble.

À ma famille,

À mes parents, je ne saurais vous exprimer mon infinie reconnaissance pour cet amour inconditionnel que vous me portez et qui m'a donné la force d'aller au bout de mes études. Merci d'avoir permis à la petite Ninou de 10 ans de devenir ce qu'elle voulait déjà être, pharmacien. Merci à papounet pour les innombrables allers-retours à Limoges (y compris pour oubli de blouse de TP) et merci à mamounette pour les bons petits plats et les récitations. Vous avez plus que contribué à ma réussite, c'est aussi la vôtre. Je vous aime.

À mamie Geo, merci pour ces moments de réconfort autour de tes bons repas. Je t'exprime toute ma gratitude et tout mon amour pour les encouragements dont toi et papi Jeannot avez su faire preuve lors de toute ma scolarité. Je sais qu'en ce jour il me regarde, lui qui souhaitait tant me voir réussir tout comme papi Momo, mamie Marcelle et Paupau qui me répétaient sans cesse « tu nous soigneras quand tu seras grande ».

À Benben et Mathou, merci pour ces inoubliables soirées limougeaudes, pour les randonnées, les repas, les balades, les délires et les 1^{er} janvier. Je crois que notre quatuor est devenu inséparable. Plus particulièrement merci à mon Benben à qui je mettais la pâtée au UNO (j'ai désormais une trace indélébile de cette information) mais qui me le rendais bien en me traumatisant avec des films d'horreur. Merci d'avoir toujours été (et d'être encore) un cousin génial. Merci à tous les deux de faire partie de ma vie.

À Tachou, on dit qu'une cousine est un mélange entre une sœur et une amie, je crois que tu illustres parfaitement cela. J'espère pouvoir rapidement m'envoler avec toi aux commandes mon futur pilote de ligne. Je suis fière de toi.

À tonton Patrice alias Parrain, tatie Nathalie aka Marraine, tatie Françou, tonton Fifi, tatie Annie, Gégé, Denise, et à tous mes cousins et cousines, merci pour les précieuses réunions de famille bien que trop rares, les rires et les encouragements. On dit qu'on ne choisit pas sa famille, je crois que je suis chanceuse.

À toi Mickaël,

(je garde le meilleur pour la fin), merci pour l'amour, le soutien et le réconfort que tu as su m'apporter au cours de ces (trop) longues années d'études. Je suis fière de toi et de ton parcours qui montre ta grande force de caractère.

À toutes ces belles années et aux futures, qui seront à n'en pas douter remplies de projets.

Je t'aime.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

AAP : Autorisation d'Accès Précoce

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

AMH : Hormone antimüllérienne

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

ARS : Agence Régionale de Santé

ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Antivitamine K

BEH : Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire

BU : Bandelette Urinaire

CE : Conformité Européenne

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogènes

DAP : Demande d'Accord Préalable

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

DIU : Dispositif Intra-utérin

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

EMA : *European Medicine Agency* (Agence Européenne des Médicaments)

FSH : Hormone Folliculostimulante

GIP : *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*

GLP-1 : *Glucagon Like Peptide-1*

HAPO : *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HELLP : *Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet*

HGPO : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale
HNF : Héparine Non Fractionnée
HTA : Hypertension Artérielle
IADPSG : *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups*
IC : Intervalle de Confiance
IMC : Indice de Masse Corporelle
Insee : Institut national de la statistique et des études économiques
Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS : Institut national de Veille Sanitaire
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
IV : Intraveineux
LH : Hormone Lutéinisante
MAP : Menace d'Accouchement Prématuro
MC4R : *Melanocortin 4 Receptor*
MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse
NFS : Numération Formule Sanguine
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : *Odds Ratio*
PAD : Pression Artérielle Diastolique
PAI-1 : *Plasminogen Activator Inhibitor-1*
PAS : Pression Artérielle Systolique
PGF : *Placental Growth Factor*
PNNS : Programme National Nutrition Santé
PTH : Parathormone
RCIU : Retard de Croissance Intra-utérin
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RNP : Référence Nutritionnelle pour la Population
ROT : Réflexes Ostéotendineux
SA : Semaine d'Aménorrhée
SCA : Syndrome Coronarien Aigu
SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SFD : Société Francophone du Diabète
SFHTA : Société Française d'Hypertension Artérielle

SFlt-1 : *Soluble FMS-like tyrosine-kinase-1*

SNDS : Système National des Données de Santé

SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques

STOX1 : *Storkhead box 1*

TIH : Thrombopénie Induite par l'Héparine

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

Table des matières

Introduction.....	19
I. Période pré-conceptionnelle, désir de grossesse chez une femme en situation d'obésité .	20
I.1. L'obésité féminine.....	20
I.1.1. Définition et critères diagnostiques	20
I.1.2. Données épidémiologiques.....	20
I.1.3. Étiologies	21
I.2. Physiopathologie de l'obésité	22
I.3. Obésité et fertilité.....	23
I.3.1. Généralités et épidémiologie	23
I.3.2. Syndrome des Ovaires Polykystiques ou SOPK	24
I.3.3. Physiopathologie de l'infertilité en situation d'obésité.....	24
I.3.4. Modification du comportement hygiéno-diététique	24
I.3.5. Traitements médicamenteux.....	25
I.3.5.1. Orlistat	25
I.3.5.2. Liraglutide	27
I.3.5.3. Sémaglutide.....	27
I.3.5.4. Autres traitements médicamenteux non recommandés ou retirés du marché	29
I.3.5.5. Les avancées futures du traitement de l'obésité	29
I.3.6. Le ballon gastrique.....	30
I.3.7. Chirurgie bariatrique	30
I.3.7.1. Définition et épidémiologie	30
I.3.7.2. Bénéfices attendus.....	31
I.3.7.3. Critères d'éligibilité	31
I.3.7.4. Contre-indications.....	32
I.3.7.5. Techniques chirurgicales recommandées par la HAS.....	32
I.3.7.5.1. L'anneau gastrique	32
I.3.7.5.2. Gastrectomie longitudinale	33
I.3.7.5.3. Bypass gastrique	34
I.3.7.5.4. Dérivation bilio-pancréatique	35
I.3.7.5.5. Données épidémiologiques sur les techniques de chirurgies bariatriques	35
I.3.7.6. Prise en charge pharmaceutique.....	36
I.3.7.6.1. Alimentation post-intervention.....	36
I.3.7.6.2. Carences nutritionnelles principales	36
I.3.7.6.2.1. Le fer	37
I.3.7.6.2.2. La cyanocobalamine	37
I.3.7.6.2.3. L'acide folique	38
I.3.7.6.2.4. La vitamine D et le calcium	38
I.3.7.6.2.5. La thiamine.....	39
I.3.7.6.3. Médicaments.....	39
I.3.7.6.4. Effets indésirables post-chirurgie bariatrique.....	39
II. Période gestationnelle : complications liées à l'obésité	40
II.1. Diabète gestationnel	40
II.1.1. Définition	40
II.1.2. Facteurs de risque	40
II.1.3. Épidémiologie	40

II.1.4. Symptomatologie	42
II.1.5. Physiopathologie.....	42
II.1.6. Dépistage et critères diagnostiques	43
II.1.7. Risques de complications liées au diabète gestationnel en période gestationnelle	46
II.1.7.1. Complications maternelles	46
II.1.7.2. Complications fœtales	47
II.1.8. Prise en charge du diabète gestationnel.....	48
II.1.8.1. Hygiéno-diététique.....	48
II.1.8.1.1. Alimentation	48
II.1.8.1.2. Activité physique	48
II.1.8.2. Autosurveillance glycémique	48
II.1.8.2.1. Mesure de glycémie capillaire.....	49
II.1.8.3. Insulinothérapie	51
II.1.8.4. My Diabby Healthcare®.....	52
II.2. Hypertension artérielle gravidique et prééclampsie.....	54
II.2.1. Définitions	54
II.2.2. Facteurs de risque	54
II.2.3. Épidémiologie	54
II.2.4. Symptomatologie	55
II.2.5. Physiopathologie.....	56
II.2.6. Dépistage et critères diagnostiques	57
II.2.6.1. Hypertension artérielle gravidique	57
II.2.6.2. Prééclampsie.....	60
II.2.7. Risques de complications liés à l'hypertension artérielle gravidique	63
II.2.7.1. Complications maternelles	63
II.2.7.1.1. Prééclampsie sévère	63
II.2.7.1.2. Syndrome HELLP	64
II.2.7.1.3. Hématome rétro-placentaire	64
II.2.7.1.4. Éclampsie	65
II.2.7.1.5. Autres complications maternelles	65
II.2.7.2. Complications fœtales	65
II.2.8. Prise en charge de l'hypertension artérielle gravidique	66
II.2.8.1. Mesures non médicamenteuses.....	66
II.2.8.2. Hypertension artérielle gravidique : place de la thérapeutique.....	66
II.2.8.3. Prééclampsie et éclampsie.....	68
II.2.8.4. Mises en garde particulières.....	71
II.3. Autres complications.....	72
II.3.1. Complications thromboemboliques	72
II.3.1.1. Prévention et prise en charge.....	73
II.3.1.1.1. Compression médicale	73
II.3.1.1.2. Traitements médicamenteux.....	74
III. Période périnatale, accouchement, post-partum et devenir.....	76
III.1. Période périnatale et accouchement	76
III.1.1. Complications maternelles.....	76
III.1.2. Complications fœtales et néonatales	78
III.1.2.1. Complications imputables à l'obésité	78
III.1.2.1.1. Macrosomie et dystocie des épaules.....	78

III.1.2.2. Complications imputables à l'obésité et/ou à ses conséquences.....	79
III.1.2.2.1. Anomalies du liquide amniotique et menace d'accouchement prématuré	79
III.1.2.2.1.1. Hydramnios	79
III.1.2.2.1.2. Menace d'accouchement prématuré	80
III.1.2.2.1.3. Oligoamnios	81
III.1.2.2.2. Complications métaboliques, hypoxie et décès	81
III.2. Post-partum et devenir	82
III.2.1. Complications du post-partum et pronostic maternel.....	82
III.2.1.1. Hémorragie de la délivrance.....	82
III.2.1.2. Anémie par carence martiale.....	82
III.2.1.3. Thrombose	83
III.2.1.4. Risque infectieux	83
III.2.1.5. Complications liées au diabète gestationnel	83
III.2.1.6. Complications liées à l'hypertension artérielle gravidique	84
III.2.1.7. Contraception	84
III.2.1.8. Dépression post-partum	85
III.2.2. Conséquences de l'obésité maternelle sur le pronostic de l'enfant	85
IV. Cas de comptoir : prise en charge pharmaceutique	86
IV.1. Avant la conception	86
IV.2. Au cours de la gestation.....	88
IV.3. Post-partum.....	90
Conclusion.....	92
Références bibliographiques.....	93
Annexes	114
Serment De Galien.....	121

Table des illustrations

Figure 1 : Répartition de l'imputabilité de l'infertilité (12).....	23
Figure 2 : Mode d'action de l'orlistat (25)	26
Figure 3 : Évolution des interventions de chirurgie de l'obésité de 1997 à 2016 (50).....	31
Figure 4 : Technique de gastroplastie par anneau gastrique ajustable (54)	32
Figure 5 : Technique de gastrectomie longitudinale ou sleeve gastrectomy (56)	33
Figure 6 : Technique du bypass de Roux-en-Y (57)	34
Figure 7 : Technique de la dérivation bilio-pancréatique (59).....	35
Figure 8 : Stratégie de dépistage des hyperglycémies découvertes pendant la grossesse (95)	45
Figure 9 : Lecteur de glycémie One Touch® (106)	49
Figure 10 : Bandelettes réactives One Touch® (107).....	49
Figure 11 : Stylo autopiqueur One Touch® (108)	49
Figure 12 : Lancettes stériles One Touch® (108)	50
Figure 13 : Boite DASRI (109).....	50
Figure 14 : Exemple de rotation de sites d'injection de l'insuline (115).....	52
Figure 15 : Aiguille neuve et aiguille réutilisée (115).....	52
Figure 16 : Placentation normale versus anomalie de placentation (prééclampsie) (133)	56
Figure 17 : Autotensiomètre de poignet (141).....	58
Figure 18 : Autotensiomètre de bras (142).....	59
Figure 19 : Relevé d'automesure tensionnelle (143).....	59
Figure 20 : Bandelettes urinaires (146).....	60
Figure 21 : Réglette de référence pour interprétation de bandelettes urinaires (146)	61
Figure 22 : Pot de recueil d'urines pour ECBU (149).....	62
Figure 23 : Pot de recueil d'urines des 24 heures (151)	62
Figure 24 : Recommandations de prise en charge de l'HTA gravidique selon le CNGOF et la SFHTA (166).....	67
Figure 25 : Prise en charge de la prééclampsie concernant le devenir de la grossesse selon la sévérité (166).....	69
Figure 26 : Prise en charge de la prééclampsie selon le terme (166).....	70
Figure 27 : Algorithme de prise en charge d'une prééclampsie sévère (183).....	71
Figure 28 : Mécanismes à l'origine de thrombose en cas d'obésité (186)	72
Figure 29 : Prise de mesure pour la délivrance de compression veineuse (194)	73

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification du surpoids et de l'obésité selon l'IMC (3)	20
Tableau 2 : Mesure de glycémies à jeun et significations (94).....	43
Tableau 3 : Seuils diagnostiques du diabète gestationnel lors d'une HGPO (94).....	44
Tableau 4 : Classification de l'hypertension artérielle gravidique (118) (137).....	57

Introduction

L'obésité constitue un problème majeur de santé publique au niveau mondial. On parle même de « maladie du siècle ». En 2022, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dévoile une statistique affolante : 1 personne sur 8 est obèse dans le monde (1). Cette pathologie nutritionnelle est à l'origine d'une multitude de conséquences métaboliques.

La grossesse quant à elle, est une période charnière dans la vie d'une femme qui se caractérise par des bouleversements physiologiques dans le but de permettre la croissance d'un fœtus et la préparation d'un accouchement.

La grossesse chez une femme en situation d'obésité représente alors un « challenge » pour elle mais aussi pour sa progéniture.

Dès le désir de concevoir, la patiente se heurte à une première difficulté, la baisse de sa fertilité liée à l'excès pondéral. La perte de poids devient alors inéluctable et peut nécessiter, outre les mesures hygiéno-diététiques et selon la sévérité de la maladie, une aide pharmacologique ou chirurgicale.

Au cours de la période gestationnelle, la patiente obèse sera plus sujette au risque de développer un diabète gestationnel, une hypertension artérielle ou encore des anomalies thromboemboliques, sans oublier les nombreuses complications materno-fœtales engendrées par ces pathologies.

Puis le travail, l'accouchement et le post-partum seront des périodes délicates avec la survenue plus fréquente de césarienne, d'hémorragie de la délivrance ou encore de macrosomie.

Enfin, les pronostics ultérieurs de la mère et de son enfant seront durablement impactés.

Cette thèse se veut chronologique et suivra ainsi le parcours d'une femme obèse depuis son désir conceptionnel jusqu'à la naissance de son enfant et leur devenir, en abordant, de manière non exhaustive les obstacles et enjeux auxquels ils seront soumis et la prise en charge pharmaceutique qui en découlera.

I. Période pré-conceptionnelle, désir de grossesse chez une femme en situation d'obésité

I.1. L'obésité féminine

I.1.1. Définition et critères diagnostiques

L'Organisation Mondiale de la Santé définit l'obésité comme « *une accumulation anormale ou excessive de graisse, qui représente un risque pour la santé* » (2).

D'après la Haute Autorité de Santé, le diagnostic repose sur le calcul de l'Indice de Masse Corporelle ou IMC, à savoir le rapport du poids (en kilogrammes), sur le carré de la taille (en mètre). Le résultat ainsi obtenu permet d'établir un grade de sévérité de l'obésité. Un IMC normal se situe entre 18,5 et 24,9 kg/m² (3).

Tableau 1 : Classification du surpoids et de l'obésité selon l'IMC (3)

Grade	IMC (kg/m ²)
Surpoids	25-29,9
Obésité de classe I : modérée	30-34,9
Obésité de classe II : sévère	35-39,9
Obésité de classe III : morbide	≥ 40

L'IMC, seul, peut être artificiellement élevé en cas d'œdèmes ou de masse musculaire importante, c'est pourquoi il est judicieux de compléter l'examen clinique par un autre indicateur : le tour de taille. Ce paramètre fait l'objet d'un protocole établi par la HAS. La prise de mesure d'effectue à même la peau ou sur des vêtements légers, à la fin d'une expiration normale, les bras le long du corps. Le mètre ruban doit être placé horizontalement sur une ligne déterminée au préalable, située à mi-distance entre la base inférieure de la dernière côte et la crête iliaque. Le tour de taille constitue un excellent indicateur de l'adiposité viscérale. L'excès de graisses au niveau abdominal est corrélé au développement de nombreuses complications d'ordre métabolique et vasculaire (4).

Le seuil pathologique du périmètre abdominal démontrant un excès graisseux est ≥ 88 cm selon l'OMS et ≥ 80 cm d'après l'International Diabetes Federation (5).

Enfin, le diagnostic pourra être enrichi par une évaluation de la force et de la masse musculaire afin d'exclure une forme sarcopénique d'obésité, qui combine un excès de masse grasse avec une perte de fonction et de masse musculaire (5).

I.1.2. Données épidémiologiques

L'obésité constitue la pathologie nutritionnelle la plus répandue au monde, avec 650 millions de personnes obèses recensées en 2016 d'après l'OMS. 13 % de la population adulte mondiale est concernée, avec une variabilité selon le sexe puisque ce sont 15 % des femmes qui sont en situation d'obésité contre seulement 11 % des hommes. Le nombre de personnes

obèses dans le monde a pratiquement triplé entre 1975 et 2016 (1). Le surpoids et l'obésité sont la cause de plus de décès que l'insuffisance pondérale, et implique une part bien plus importante de la population à l'échelle mondiale, y compris dans des pays sous-développés (1).

En France, l'enquête épidémiologique Obépi-Roche menée de 1997 à 2012, puis relancée en 2020, nous donne de précieuses informations sur l'évolution de la prévalence du surpoids et de l'obésité (6).

Entre 1997 et 2020, le surpoids est resté relativement stable en passant de 29,8 % à 30,3 % alors que la prévalence de l'obésité, elle, a doublé : elle était de 8,5 % en 1997 et de 17 % en 2020 ! L'obésité morbide a également connu une croissance exponentielle en évoluant de 0,3 % en 1997 à 2 % en 2020 (6).

8,5 millions de Français sont obèses et, parmi eux, on retrouve, comme au niveau mondial, une plus grande proportion de femmes que d'hommes : 17,4 % contre 16,7 %. Ce gradient s'est inversé dans les années 2000 puisqu'auparavant on dénombrait une plus grande part de sujets obèses dans le sexe masculin avec 8,8 % d'hommes en 1997 versus 8,3 % de femmes (6).

L'enquête Obépi-Roche nous apprend aussi que la prévalence de l'obésité est plus importante dans le nord de la France, qu'elle augmente avec l'âge, et qu'elle est plus élevée chez les catégories socio-professionnelles basses (6).

L'enquête nationale périnatale 2021 dirigée par l'équipe de recherche en épidémiologie obstétricale périnatale et pédiatrique de l'Inserm nous apprend que 23 % des femmes interrogées sont en surpoids et 14,4 % sont obèses. Ces chiffres sont en hausse puisque lors de la réalisation de cette même étude en 2016, on dénombrait 19,9 % de femmes en surpoids et 11,8 % en situation d'obésité (7).

I.1.3. Étiologies

L'obésité est une pathologie complexe qui est fréquemment d'étiologies multiples. En tout premier lieu, on trouve une alimentation déséquilibrée avec un excès d'apport énergétique, une grande consommation de produits ultra-transformés et une absence de rythme pour les repas et collations (8).

À cela s'ajoute un manque d'activité physique, une sédentarisation à mettre en corrélation avec l'urbanisation de la société (moins d'effort physique à fournir au travail ou pour la préparation des repas...) (8).

Le contexte socio-économique joue également un rôle important comme nous l'avons constaté plus haut, le fait d'avoir moins de moyens rend plus difficile l'accès à une alimentation équilibrée et à la pratique d'un sport par exemple.

Des facteurs psychologiques comme le stress, l'anxiété ou la dépression peuvent également contribuer à l'obésité en favorisant des mécanismes compensatoires induisant un excès d'apport alimentaire (8).

La iatrogénie est aussi à prendre en compte puisque certains traitements sont responsables d'une prise de poids parfois considérable comme les corticoïdes, les neuroleptiques, les contraceptifs, les bêta-bloquants, les insulines ou encore les antihistaminiques (une liste plus complète établie par la HAS se trouve en annexe 1). Plusieurs pathologies endocriniennes peuvent être à l'origine d'obésité comme une hypothyroïdie ou un hypercorticisme (8).

Récemment le microbiote intestinal a aussi été mis en cause dans l'obésité puisque sa composition, qui varie chez chaque individu pourrait favoriser une susceptibilité à la prise de poids, à son maintien et à ses conséquences métaboliques. Une étude menée en 2004 à l'université de Washington a permis de démontrer qu'en transférant le microbiote issu de souris obèses et de souris minces à des souris axéniques, c'est-à-dire dépourvues de microbiote, on constatait une prise de poids plus importante chez les souris ayant reçu le microbiote de souris obèses (9).

Le facteur génétique ne doit pas être négligé. On trouve des obésités dites monogéniques, liées à des mutations des gènes de la voie de la leptine, qui intervient sur la prise alimentaire. Elles sont rares, retrouvées dès le plus jeune âge et associées à des anomalies endocriniennes. Les obésités de type oligogéniques sont plus fréquentes et leur sévérité dépend de facteurs environnementaux. La plus courante est celle liée à une mutation du gène MC4R, retrouvée dans 2 à 3% des obésités de l'adulte et de l'enfant. Enfin, les obésités polygéniques sont les formes majoritaires dans lesquelles une multitude de facteurs environnementaux combinés à des gènes de susceptibilité (impliqués dans la prise alimentaire, le métabolisme glucidique et lipidique ou encore les dépenses énergétiques) interviennent (5).

I.2. Physiopathologie de l'obésité

Lorsque l'homéostasie énergétique, destinée à maintenir notre poids corporel, est mise en échec, il y a un déséquilibre entre les apports alimentaires et les dépenses énergétiques, ce qui conduit à un stockage de graisses supérieur à la normale. Cette première étape est appelée la phase de constitution. Elle est suivie d'une phase de maintien de l'excès de poids au cours de laquelle un nouvel équilibre se crée, puis par une phase dite d'aggravation marquée par l'apparition des comorbidités (5).

Au fur et à mesure de l'augmentation de la masse grasseuse, le tissu adipeux subit des remaniements qui le rendent pathologique. Les cellules du stockage de l'énergie, les adipocytes, deviennent hypertrophiques afin d'accroître leurs capacités. Comme cela est insuffisant, leur nombre augmente via le recrutement de préadipocytes (5).

Sur le plan hormonal, les adipocytes sont à l'origine de la synthèse d'hormones appelées adipokines. Parmi elles on trouve l'adiponectine, dotée de propriétés insulino-sensibilisatrices, ou encore la leptine, qui intervient dans la régulation de l'appétit. En effet, une fois libérée dans le tissu adipeux, la leptine agit sur l'hypothalamus afin de signaler la satiété. Chez la personne obèse, l'adiponectine est moins sécrétée et les taux sanguins de leptine sont élevés. Le mécanisme de rétroaction négative sur la faim devient dysfonctionnel, on parle alors de leptino-résistance (5).

On observe des anomalies des récepteurs cellulaires transmembranaires spécifiques de l'insuline dans l'ensemble des tissus cibles de cette dernière. Les altérations sont quantitatives, avec une diminution du nombre de récepteurs à l'insuline, l'organisme se protège ainsi de l'hyperinsulinisme. On note également des modifications fonctionnelles, notamment l'activité tyrosine kinase des récepteurs à l'insuline, gênant de ce fait le mécanisme d'action de l'insuline. Les cellules hépatiques et musculaires ne répondent ainsi plus correctement à l'insuline, le glucose ne pénètre plus dans les cellules et la glycémie augmente, on parle d'insulinorésistance. L'hyperinsulinisme, lié en partie à l'hyperphagie, empêche la dégradation des graisses qui s'accumulent au niveau sanguin (10).

On aboutit à un processus inflammatoire chronique avec une infiltration de macrophages dans le tissu adipeux et une production de cytokines pro-inflammatoires. Une fibrose tissulaire apparaît alors ce qui favorise une résistance à la perte pondérale (5).

Le tissu adipeux remanié et l'insulinorésistance créée sont à l'origine d'une hausse de la libération des acides gras, qui ne peuvent plus être stockés, vers d'autres tissus comme le muscle ou le foie. Les dépôts lipidiques formés sont à l'origine de complications métaboliques et cardiovasculaires (5).

I.3. Obésité et fertilité

I.3.1. Généralités et épidémiologie

L'infertilité se définit, selon l'OMS, comme l'absence de grossesse après plus de 12 mois de rapports sexuels réguliers sans contraception. Il s'agit d'une pathologie à part entière qui ne doit pas être confondue avec la stérilité, ou incapacité totale pour un couple d'avoir un enfant (11).

La prévalence des couples infertiles est de 15 %, celle des couples stériles est de 4 % (12).

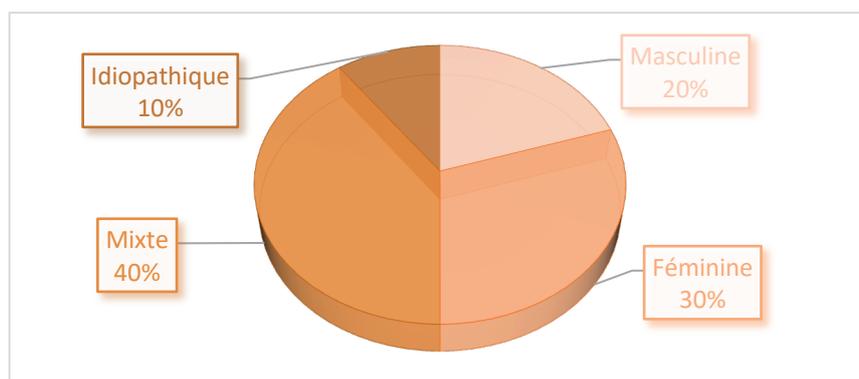


Figure 1 : Répartition de l'imputabilité de l'infertilité (12)

Les causes féminines d'infertilité représentent donc 30 % des cas d'infertilité du couple (12).

Parmi les facteurs de risque d'infertilité, on retrouve tout d'abord l'âge maternel, puisque la fertilité décroît avec l'âge en raison de la baisse de la réserve folliculaire et de la diminution de la qualité ovocytaire. Ensuite, les problèmes endocriniens comme le syndrome des ovaires polykystiques, ou mécaniques comme une obstruction tubaire ou encore l'endométriose peuvent être identifiés. Enfin, les facteurs environnementaux peuvent atténuer la fertilité féminine, comme le tabagisme ou encore la nutrition (maigreur ou obésité) (12).

Le poids est un facteur majeur d'infertilité. On considère qu'un IMC > 30 kg/m² diminue d'un facteur 4 la possibilité d'une grossesse (11). Après un an de tentatives, le risque d'infertilité chez la femme en surpoids est accru de 27 % et celui de la femme obèse de 78 % (13).

L'excès pondéral entraîne une moindre efficacité des traitements de l'infertilité, et en conséquence, une augmentation de leurs coûts. Par ailleurs, même en administrant des doses plus importantes de médicaments, le risque d'hyperstimulation ovarienne et donc de l'annulation des cycles est plus élevé entraînant une baisse du nombre d'embryons et du taux d'implantation (14).

I.3.2. Syndrome des Ovaires Polykystiques ou SOPK

Le SOPK est une pathologie gynécologique qui touche 10 % des femmes. Il s'agit de la cause la plus fréquente d'infertilité féminine. Ce syndrome est majoritairement retrouvé chez des femmes en situation de surpoids ou d'obésité (15).

D'après la conférence de consensus de Rotterdam, on retient deux critères parmi les trois suivants pour établir le diagnostic de SOPK (après exclusion d'autres étiologies de dysovulation ou d'hyperandrogénie) :

- troubles de l'ovulation : oligo-ovulation et/ou anovulation ;
- hyperandrogénie clinique et/ou biologique ;
- ovaires polymicrokystiques à l'échographie (16).

Le tableau clinique est varié et peut se manifester par une irrégularité des cycles voire par des aménorrhées, une pilosité excessive, de l'acné, une chute de cheveux, une prise de poids surtout au niveau abdominal, de l'anxiété ou un état dépressif. Des complications de type métaboliques, comme le diabète ou cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle peuvent survenir (15) (16).

Le SOPK est lié à un dérèglement hormonal qui conduit à un hyperandrogénisme, le taux de testostérone dans le sang est anormalement élevé. L'origine de ce trouble est encore incertaine mais on pense qu'elle pourrait être à la fois centrale et ovarienne. En effet, au niveau central, le système hypothalamo-hypophysaire chargé de réguler la sécrétion des hormones agissant sur le cycle ovarien est défaillant puisque le taux de LH (hormone lutéinisante) est élevé, mais n'évolue pas en pic alors que c'est ce dernier qui déclenche normalement l'ovulation. Au niveau local, les ovaires libèrent trop d'androgènes (15) (16).

Le traitement du SOPK est symptomatique et repose principalement sur une modification du comportement hygiéno-diététique associée à un accompagnement psychologique et éventuellement à des traitements pharmacologiques contre l'hirsutisme ou l'infertilité (15) (16).

I.3.3. Physiopathologie de l'infertilité en situation d'obésité

Dans l'obésité, c'est la graisse qui affecte la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien. Il y a un excès d'œstrogènes libres puisque la conversion des androgènes en œstrogènes a lieu dans le tissu adipeux. Cela interfère avec la régulation hypothalamo-hypophysaire de l'ovaire donnant lieu à des cycles irréguliers (17).

L'hormone antimüllérienne ou AMH, qui reflète la réserve ovarienne de la patiente, donc sa fertilité, est fortement diminuée en cas d'obésité (18).

On note également une potentielle altération de la qualité ovocytaire liée à l'hyperandrogénie et à l'hyperinsulinémie. La qualité de l'endomètre pourrait être altérée, conduisant à des défauts d'implantation embryonnaire (18) (19).

L'hyperinsulinisme entraîne une stimulation accrue des ovaires à produire des androgènes, les concentrations de testostérone augmentent, les sécrétions des hormones LH et FSH sont perturbées, aboutissant à des dysovulations ou des anovulations (14) (18).

I.3.4. Modification du comportement hygiéno-diététique

L'étude menée en 1998 par le département de Gynécologie Obstétrique de Woodville en Australie, a permis de démontrer qu'une perte de poids en moyenne de 6,5 kg permettrait un

retour spontané de l'ovulation dans 90 % des cas. L'étude fût conduite sur des femmes obèses anovulatoires et la perte de poids obtenue uniquement grâce à une modification des habitudes alimentaires et à de l'exercice physique (20).

La pratique d'un sport à un effet bénéfique sur la sensibilité à l'insuline. Cela s'explique notamment par une diminution du tissu adipeux, et par le développement d'une masse musculaire, avec plus de zones de stockage du glucose, donc moins de sécrétion d'insuline pour réguler la glycémie (21) (22).

Le gouvernement français a mis en place le 4^e Programme National Nutrition Santé ou PNNS (pour la période 2019-2023), qui donne des recommandations afin d'améliorer l'environnement alimentaire et physique et ayant pour objectif la diminution de 15 % de l'obésité chez les adultes. Ce plan comprend plusieurs axes comme le déploiement du Nutri-Score y compris en restauration collective, l'éducation à l'alimentation, le renfort de prescription d'activité physique, notamment adaptée pour les patients atteints de maladies chroniques ou encore la négociation avec les industriels pour la réduction de la teneur en sel, en graisses et en sucre des aliments (23).

Pour accompagner la personne obèse, une équipe pluridisciplinaire est nécessaire : diététicien, nutritionniste, éducateur sportif, voire psychologue pour une thérapie cognitivo-comportementale en cas de troubles du comportement alimentaire (8).

Au niveau nutritionnel, on peut conseiller de prendre le temps de manger afin de mieux écouter son corps et d'apprendre à ressentir la satiété, de faire ses courses après avoir mangé et à l'aide d'une liste pour éviter les achats compulsifs, de privilégier des modes de cuisson comme la vapeur, l'étouffée, ou la poêle antiadhésive afin de diminuer la quantité de graisses nécessaire, d'user des épices ou aromates et non des sauces pour relever les plats et donner du goût, de favoriser le « fait-maison » au détriment des plats préparés souvent trop sucrés et salés et de ne pas se resservir à table (8).

Une perte de poids même modeste améliorera la fertilité spontanée (14).

I.3.5. Traitements médicamenteux

I.3.5.1. Orlistat

En France, actuellement un seul médicament administrable par voie orale possède l'AMM dans la prise en charge de l'obésité. Il est commercialisé sous le nom de Xenical®, et est indiqué « en association à un régime modérément hypocalorique, dans le traitement de l'obésité associé à des facteurs de risques » (24).

Il s'agit d'un inhibiteur des lipases gastro-intestinales, qui, lorsqu'elles sont inactivées arrêtent d'hydrolyser les triglycérides alimentaires en acides gras libres et en monoglycérides absorbables (24).

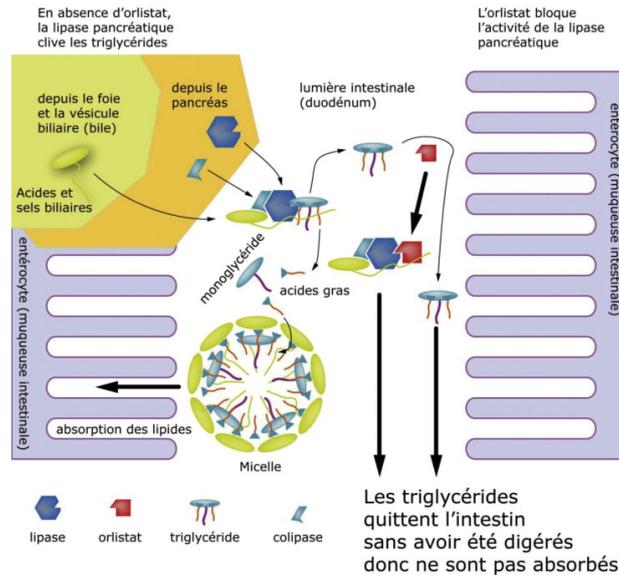


Figure 2 : Mode d'action de l'orlistat (25)

La posologie est d'une gélule de 120 mg trois fois par jour, à prendre avant, pendant ou maximum 1 heure après le repas. Attention si le repas est sauté ou qu'il ne contient pas de graisse, le médicament ne doit pas être administré (24).

Xenical® est contre-indiqué en cas de syndrome de malabsorption chronique, de cholestase ou d'allaitement (24).

Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, des infections respiratoires, des troubles gastro-intestinaux (selles abondantes, grasses, liquides ou impérieuses), des hypoglycémies (24).

L'orlistat peut réduire la biodisponibilité des contraceptifs oraux de façon indirecte, en provoquant des diarrhées sévères, il est donc recommandé d'utiliser une méthode de contraception mécanique (24).

Son utilisation est déconseillée avec la ciclosporine (24).

Compte-tenu de son action, une mauvaise absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K) est possible et doit être contrecarrée par une alimentation riche en fruits et légumes, voire par une supplémentation multivitaminique (24).

Lors de la délivrance de l'orlistat, le pharmacien devra mettre en garde le patient contre le risque de survenue de signes d'hépatites nécessitant l'arrêt immédiat du traitement. Les symptômes qui doivent alerter sont une coloration foncée des urines, un aspect jaune de la peau et des yeux, des démangeaisons, une perte d'appétit ou encore des maux de ventre (24).

D'après le CRAT, il est préférable de ne pas traiter une femme enceinte par orlistat, et il faut envisager son arrêt lors de la découverte d'une grossesse pendant le traitement (26).

Le traitement doit être stoppé si 5 % du poids initial n'a pas été perdu après 12 semaines (24).

Le coût est élevé et il ne bénéficie pas d'une prise en charge (24).

I.3.5.2. Liraglutide

Le liraglutide est commercialisé sous plusieurs spécialités en France : Victoza®, Xultophy® (associé à l'insuline dégludec) et Saxenda® (27) (28) (29).

Les deux premières ont une indication dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par l'alimentation et la pratique d'une activité physique (27) (28).

Quant à Saxenda®, il est indiqué « en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adultes ayant un IMC initial $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ et $< 30 \text{ kg/m}^2$, en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie, une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou un syndrome d'apnée obstructive du sommeil » (29).

Le liraglutide est un analogue du Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1), qui se lie à son récepteur et l'active. Le GLP-1 est un régulateur de l'appétit qui accroît la sensation de satiété en réduisant la sensation de faim et permet donc une réduction de la prise alimentaire (30).

Le liraglutide stimule également la sécrétion d'insuline, hormone hypoglycémisante, et réduit celle du glucagon, hormone hyperglycémisante, ce qui diminue la glycémie (30).

Saxenda® est une spécialité injectable par voie sous-cutanée, sous forme de stylo prérempli, dosée à 6 mg/ml, qui se conserve au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) (29).

L'administration se fait une fois par jour, dans l'abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras, au même moment de la journée afin de pouvoir gérer les oublis de dose (29).

La posologie doit être débutée à 0,6 mg/jour, et sera augmentée progressivement par dose de 0,6 mg supplémentaires par semaine pour arriver à une injection journalière de 3 mg au bout de 4 semaines, correspondant à la dose d'entretien. Cette augmentation progressive permet une amélioration de la tolérance digestive du médicament (29).

Une injection oubliée dans un délai de 12 heures suivant l'heure habituelle d'administration, doit être faite. En revanche, si ce délai a dépassé les 12 heures, il faut attendre la prochaine injection et ne surtout pas doubler la dose (29).

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont des céphalées et des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, constipation) (29).

Il convient de rappeler aux diabétiques que le liraglutide n'est pas un substitut à l'insuline (29).

Le liraglutide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (29).

Le traitement doit être stoppé si 5 % du poids initial n'a pas été perdu après 12 semaines à la dose de 3 mg/jour (29).

Tout comme l'orlistat, le coût financier est élevé et Saxenda® ne bénéficie pas non plus d'une prise en charge (29).

I.3.5.3. Sémaglutide

Le sémaglutide, un autre analogue du GLP-1 est commercialisé dans les spécialités Wegovy® et Ozempic® (31) (32).

Wegovy® est actuellement indiqué chez l'adulte « en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adultes ayant un IMC initial $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ et $< 30 \text{ kg/m}^2$, en présence d'au moins

un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire » et chez l'adolescent de plus de 12 ans, « en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients atteints d'obésité ou de poids > 60 kg » (32).

Le traitement se présente sous la forme de solution injectable conditionnée en stylo prérempli, disponible en 5 dosages, se conservant au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) (32).

L'administration, par voie sous-cutanée, est hebdomadaire et doit être effectuée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras quel que soit le moment de la journée (32).

La posologie débute à la dose de 0,25 mg pour atteindre la dose d'entretien de 2,4 mg au bout de 16 semaines d'augmentation progressive, permettant une meilleure tolérance digestive (32).

Un oubli de l'injection hebdomadaire impose l'administration de cette dose dans les 5 jours suivants ; ce délai passé, il ne faut pas prendre la dose omise, et faire l'injection suivante au jour initialement prévu (32).

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont fatigue, céphalées et troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales) (32).

Il convient de rappeler aux diabétiques que le sémaglutide n'est pas un substitut à l'insuline (32).

Le sémaglutide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, et devrait même être arrêté 2 mois avant un projet de grossesse, compte-tenu de sa demi-vie longue (environ 1 semaine) (32).

Ce médicament bénéficiait d'une autorisation d'accès précoce concernant l'indication « en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes avec un IMC initial ≥ 40 kg/m² en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une hypertension traitée, une dyslipidémie traitée, une maladie cardiovasculaire établie ou un syndrome d'apnée du sommeil appareillé, lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique disponible ». Cette AAP avait été délivrée le 21 juillet 2022 par le collège de la HAS, et renouvelée le 13 juillet 2023 pour une durée de 12 mois. Cependant, le laboratoire NOVONORDISK, a demandé le retrait de cette autorisation, la HAS a donc procédé au retrait de l'autorisation d'accès précoce au traitement le 27 septembre 2023 (33) (34).

L'Ozempic®, qui dispose d'une AMM dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, a été en 2023 au cœur de l'actualité. En effet, des influenceurs ont sciemment détourné ce produit pour son effet satiétogène afin de perdre du poids de manière spectaculaire, et en ont fait la promotion sur les réseaux sociaux. Cela a conduit à des ruptures d'approvisionnement et des difficultés d'accès à leur traitement pour les parents diabétiques. D'après l'ANSM, la proportion de patients ayant obtenu le remboursement d'Ozempic® alors que l'usage en était détourné, est passé de 0,7 % en mai 2022 à 1,4 % en mai 2023. Les pharmaciens doivent être particulièrement vigilants lors de la délivrance de ce traitement et signaler toute ordonnance suspecte auprès de leur ARS, tout en refusant la délivrance en cas de doute (35).

I.3.5.4. Autres traitements médicamenteux non recommandés ou retirés du marché

La spécialité Mysimba® a obtenu un avis favorable de l'EMA en 2014 pour l'obtention d'une AMM dans le contrôle du poids chez des patients adultes ayant un IMC ≥ 30 kg/m² ou compris entre 27 et 30 kg/m² et présentant au moins une complication liée à leur poids (diabète de type 2, hypertension artérielle contrôlée, dyslipidémie) en complément d'un régime hypocalorique et d'une activité physique. Cette association de bupropion, utilisé dans le sevrage tabagique, et de naltrexone, utilisée dans la dépendance à l'alcool et aux opiacés n'est pas commercialisée en France puisque l'ANSM a jugé la sécurité d'emploi insuffisante en raison des effets sur le système nerveux (troubles de l'attention, de la concentration, du goût, léthargie, vertiges, tremblements). Son mode d'action résiderait dans l'action des deux molécules sur les zones cérébrales contrôlant l'ingestion des aliments et le plaisir associé à la prise alimentaire (36) (37).

Le Mediator®, mis sur le marché en 1976 et retiré en 2009, à l'origine destiné aux diabétiques en surpoids a été massivement prescrit comme « coupe-faim ». Le benfluorex qui le composait était un dérivé d'anorexigènes amphétaminiques, comme la fenfluramine et le dexfenfluramine qui avaient été écartés pour causes d'effets indésirables cardiovasculaires graves, pouvant se manifester une dizaine d'années après l'arrêt du médicament, tel que des hypertensions artérielles pulmonaires ou des valvulopathies cardiaques. Les laboratoires Servier à l'origine de la commercialisation du Mediator® ont été condamné en appel le 20 décembre 2023 pour « tromperie aggravée », « homicides et blessures involontaires » et « escroquerie » (38) (39).

Le Sibutral® était indiqué jusqu'en 2010 dans le cadre d'un programme de contrôle pondéral chez des patients n'ayant pas répondu de manière satisfaisante à un régime hypocalorique seul. Le principe actif de ce médicament était la sibutramine, une autre molécule anorexigène ayant démontré d'importants effets indésirables cardiovasculaires. Au mois d'avril 2023, l'ANSM a suspendu les compléments alimentaires de la marque TREX® qui revendiquaient une composition naturelle à visée amincissante et qui contenaient en réalité de la sibutramine et du sildénafil. Les centres de pharmacovigilance ont relevé de nombreux effets indésirables tels que : troubles du rythme cardiaque, hypertension, tachycardie, palpitations, douleurs thoraciques, vertiges... En août 2022, l'ANSM avait déjà sévi et retiré le produit « Bodygoal » de la marque Bodysherry®, qui contenait également de la sibutramine (40) (41).

Cela démontre la lucrativité du marché des coupe-faim et la nécessité de rappeler aux professionnels de santé de mettre en garde les patients concernant l'achat de compléments alimentaires sur internet.

I.3.5.5. Les avancées futures du traitement de l'obésité

World Obesity, l'association internationale pour l'étude de l'obésité, a publié une étude le 2 mars 2023 annonçant que la moitié de la population mondiale pourrait être en surpoids ou obèse d'ici 2035. Face à cette épidémie, les laboratoires envisagent de nouvelles perspectives en développant des nouvelles molécules (42).

L'efficacité des analogues du GLP-1 a donné l'idée aux chercheurs de coupler ces molécules avec d'autres cibles telles que le peptide insulinothrombotique dépendant du glucose ou GIP (qui potentialise la sécrétion d'insuline), ou encore le glucagon, créant ainsi des doubles, voire des triples agonistes (43).

Le Tirzépate, double agoniste des récepteurs du GLP-1 et du GIP, a décroché son AMM européenne le 11 décembre 2023 dans le contrôle du poids, via la spécialité Mounjaro® (qui

possédait une AMM européenne accordée en 2022 dans l'indication diabète de type 2). La perte de poids constatée dans l'étude de phase III est spectaculaire avec une baisse de 20,9 % du poids initial après 18 mois de traitement, en association avec une réduction calorique, de l'activité physique et des conseils hygiéno-diététiques (43) (44) (45).

Les recherches sur l'amyline, un peptide sécrété de façon concomitante avec l'insuline, qui exerce un contrôle central sur la satiété, ralentit la vidange gastrique et supprime la libération de glucagon post-prandial, ont abouti au développement du cagrilintide. Ce dernier est un analogue de l'amyline de longue durée d'action. Il a démontré son efficacité dans une étude publiée dans The Lancet en 2021, en association avec une restriction calorique, de l'activité physique et une prise en charge diététique. La perte de poids fût comprise, selon la dose administrée entre 9,7 et 10,8 %, en comparaison avec un groupe traité avec le liraglutide, où la perte de poids était de 9,5 % et un groupe placebo où elle était de seulement 3 % (43) (46).

I.3.6. Le ballon gastrique

Le ballon gastrique est un moyen de prise en charge de l'excès de poids qui peut être indiqué chez une personne en obésité modérée à sévère, ou en obésité morbide et qui refuse la chirurgie bariatrique, ou encore ayant un IMC > 50 kg/m², comme première étape avant une chirurgie bariatrique (47).

Plusieurs types de ballons sont disponibles, certains sont contenus dans une gélule, donc ingérables et seront évacués naturellement, d'autres sont introduits par endoscopie et retirés de la même manière (de 3 mois à 1 an après la pose selon la durée de vie du ballon) (47).

Les ballons peuvent être remplis d'air et/ou d'une solution saline éventuellement mélangée avec du bleu de méthylène, ce qui permet de colorer les urines en cas de fuite (47).

Le mode d'action consiste en une augmentation du volume de l'estomac, une réduction de la sensation de faim, une diminution de la prise alimentaire et un ralentissement de la vidange gastrique (47).

Des nausées, vomissements et douleurs abdominales ont été rapportées à la suite de mise en place de ballons mais ces effets semblent transitoires, un reflux gastro-œsophagien est fréquent et contrôlé par la prise d'IPP (47).

Des complications à type de perforations gastriques ont été relevées (47).

Le dispositif est notamment contre-indiqué en cas de pathologie digestive, de grossesse, d'allaitement, de troubles cognitifs, de boulimie, de traitement anti-inflammatoire, anticoagulant ou antiagrégant (47).

La pose d'un ballon permet une perte de poids à court terme, accompagnée d'une amélioration des comorbidités, ce qui renforce la motivation du patient, mais elle n'est pas prise en charge par l'assurance maladie (47).

I.3.7. Chirurgie bariatrique

I.3.7.1. Définition et épidémiologie

La chirurgie bariatrique désigne l'ensemble des techniques chirurgicales destinées à obtenir une perte de poids importante, une réduction des comorbidités associées à l'obésité ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie du patient (48).

En France, 60 000 chirurgies de l'obésité sont pratiquées chaque année, ce qui place notre pays au 3^e rang mondial en nombre d'intervention bariatrique/habitant en 2021 (49). Le nombre de chirurgies bariatriques a augmenté de façon exponentielle depuis 1997 puisqu'il a été multiplié par 20, passant de 2 800 à 59 300 interventions annuelles en 2016 (50). D'après l'enquête Obépi-Roche, 2,8 % des Français ont bénéficié d'une chirurgie bariatrique (6). Les patients opérés ont en moyenne entre 25 et 54 ans et sont représentés à 80 % par des femmes (50).

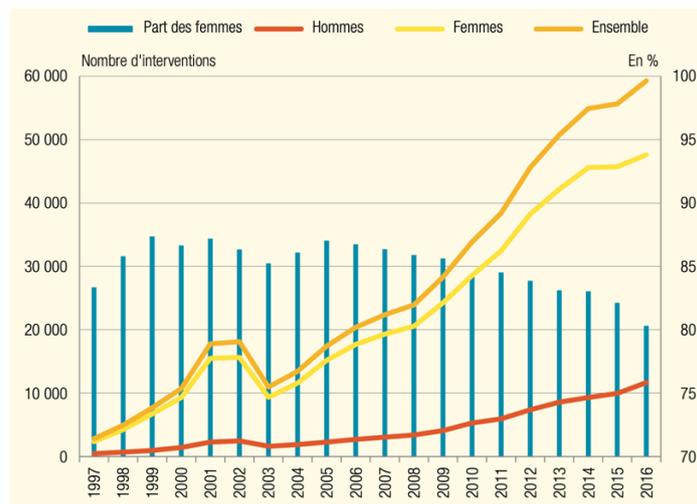


Figure 3 : Évolution des interventions de chirurgie de l'obésité de 1997 à 2016 (50)

I.3.7.2. Bénéfices attendus

L'objectif principal de la réalisation d'une chirurgie bariatrique est une perte pondérale pérenne qui va permettre une amélioration, voire une correction des comorbidités associées à l'obésité parfois très rapidement. Concernant les patientes obèses en désir de grossesse, une intervention bariatrique réduit considérablement les risques de complications à la fois pour la mère et pour l'enfant à naître (51).

I.3.7.3. Critères d'éligibilité

Pour bénéficier d'une chirurgie de l'obésité plusieurs conditions doivent être remplies :

- IMC ≥ 40 kg/m² ou 35 kg/m² associé au minimum à une comorbidité qui puisse être améliorée par la chirurgie : troubles métaboliques, affections cardio-respiratoires, arthropathie... ;
- échec du traitement médical (nutritionnel, psychothérapeutique et éventuellement pharmacologique) maintenu pendant 6 à 12 mois se traduisant par une absence ou une insuffisance de la perte pondérale ;
- prise en charge pluridisciplinaire pendant plusieurs mois avec avis favorable rendu lors de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) ;
- implication du patient et de son entourage ;
- information éclairée du patient sur la chirurgie et le suivi prolongé postopératoire ;
- risque opératoire acceptable (52).

Afin d'être pris en charge par la sécurité sociale, les actes de chirurgie bariatrique doivent être soumis à une Demande d'Accord Préalable (DAP) (52).

I.3.7.4. Contre-indications

La chirurgie bariatrique est contre-indiquée en cas :

- de l'absence de prise en charge médicale préalable de 6 à 12 mois ;
- de l'incapacité du patient à s'engager dans un suivi médical prolongé ;
- d'une dépendance (drogues, alcool) ;
- de sévères troubles du comportement alimentaire non stabilisés ;
- de troubles cognitifs ou psychiatriques sévères (dépression, troubles de la personnalité) ;
- de la présence d'une pathologie mettant en jeu le pronostic vital du patient (cancer) ;
- de contre-indication à la réalisation d'une anesthésie générale (52).

I.3.7.5. Techniques chirurgicales recommandées par la HAS

Les techniques utilisées en chirurgie bariatrique peuvent être classées en 2 catégories :

- restrictives : l'anneau gastrique ou la gastrectomie longitudinale ;
- restrictives et malabsorptives : le bypass gastrique ou la dérivation biliopancréatique.

Les chirurgies de type restrictives consistent à diminuer le volume d'ingestion des aliments alors que les chirurgies à la fois restrictives et malabsorptives ont pour but une diminution des ingestats associée à une baisse de l'absorption intestinale des aliments (53).

I.3.7.5.1. L'anneau gastrique

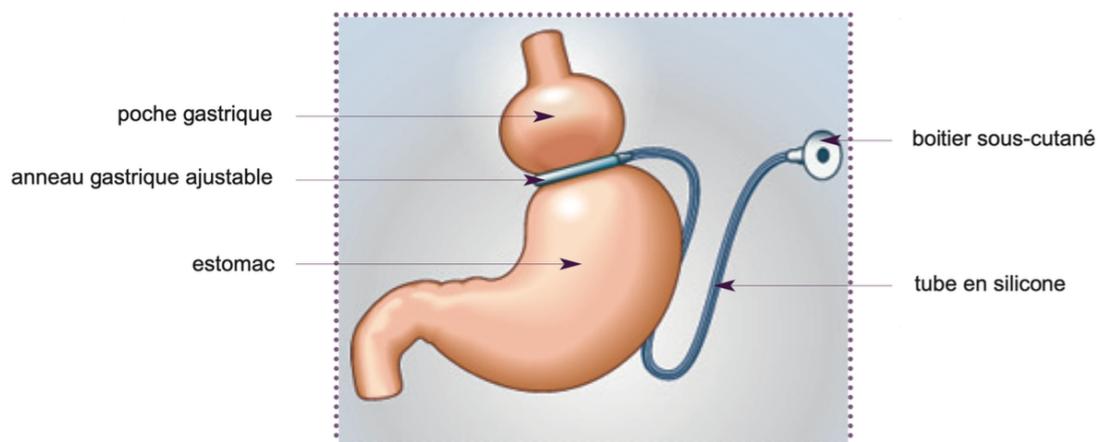


Figure 4 : Technique de gastroplastie par anneau gastrique ajustable (54)

La pose d'un anneau gastrique est une courte intervention, réversible, consistant à créer une poche de faible volume dans la partie supérieure de l'estomac. Les aliments ingérés arrivent dans la poche créant ainsi une sensation de satiété rapide, avant de se diriger lentement vers la partie inférieure de l'estomac. Le diamètre de l'anneau peut être ajusté par injection d'un liquide dans le boîtier de contrôle, placé en sous-cutané lors de l'opération (54).

Les complications post-opératoires peuvent être liées au boîtier (infections, déplacement), ou à l'anneau lui-même (lésions, glissement, vomissements). La durée de vie du dispositif est limitée dans le temps, environ 10 à 15 ans. Par ailleurs, la reprise possible du poids perdu dès le retrait, ou encore l'induction de troubles du comportement alimentaire de type grignotage, liés à la petite quantité d'aliments pouvant être ingérée, conduisent à l'arrêt progressif de cette pratique opératoire (54) (55).

I.3.7.5.2. Gastrectomie longitudinale

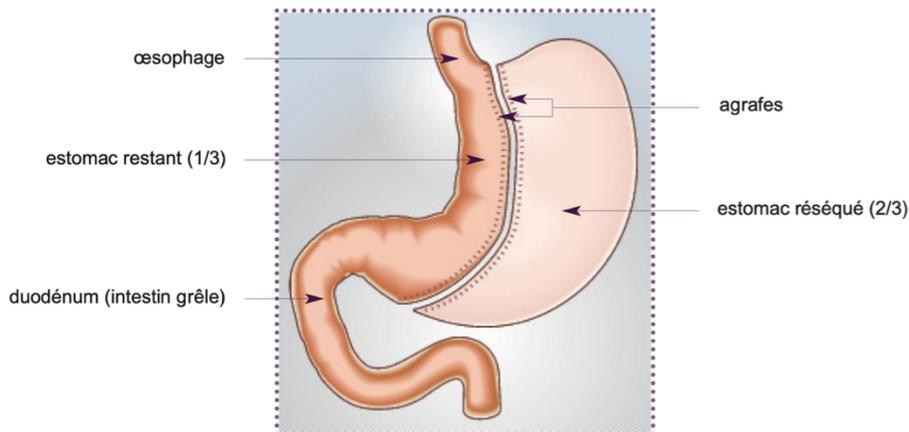


Figure 5 : Technique de gastrectomie longitudinale ou sleeve gastrectomy (56)

La gastrectomie longitudinale, ou gastrectomie en manchon, plus communément appelée « sleeve » est une chirurgie irréversible qui consiste à réséquer une partie importante de l'estomac, à la fois en volume (on enlève les deux tiers) et en composition puisqu'il s'agit de la zone où est sécrétée la ghréline, hormone de la satiété. Il ne reste alors qu'une partie tubulaire qui permet aux aliments de glisser rapidement vers l'intestin grêle (56).

La perte de poids attendue est de 45 à 65 % de l'excès de poids (56).

Parmi les effets indésirables on retrouve des ulcères, une dilatation de l'estomac, des hémorragies post-opératoires, un reflux gastro-œsophagien ou encore l'apparition de carences nutritionnelles (56).

I.3.7.5.3. Bypass gastrique

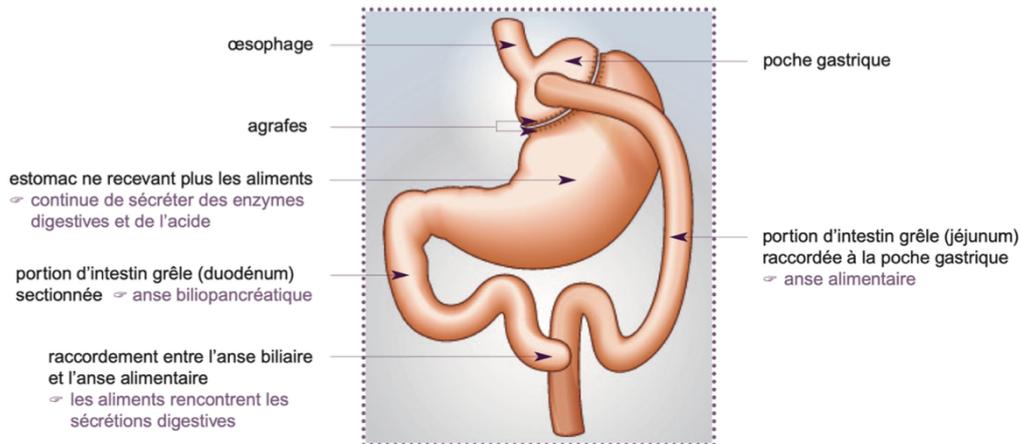


Figure 6 : Technique du bypass de Roux-en-Y (57)

La technique du court-circuit gastrique en Y ou bypass de Roux-en-Y consiste à court-circuiter la majeure partie de l'estomac, en raccordant l'extrémité gastrique supérieure au jéjunum. Deux anses sont créées : une biliopancréatique, qui achemine les enzymes digestives sécrétées par la partie d'estomac qui ne reçoit plus d'ingestat, et une seconde, par laquelle transitent les aliments depuis la poche gastrique. Les anses sont raccordées en Y plus bas, c'est là que les sécrétions rencontrent les aliments et que l'absorption intestinale du bol alimentaire débute (57).

La perte de poids attendue est très importante, avec 70 à 75 % de l'excès de poids (57).

En post-opératoire, les effets indésirables potentiels sont des ulcères, des hémorragies, une occlusion, une constipation, une hypoglycémie post-prandiale, des carences nutritionnelles, ou un dumping syndrome. Ce dernier est lié à une vidange gastrique trop rapide provoquant ainsi une digestion partielle des glucides puis un pic glycémique engendrant lui-même un pic d'insuline en réponse. Il peut se manifester via des signes locaux (douleurs abdominales, nausées) et généraux (sensation de malaise, pâleur, sueurs, palpitations, hypotension artérielle) (57) (58).

I.3.7.5.4. Dérivation bilio-pancréatique

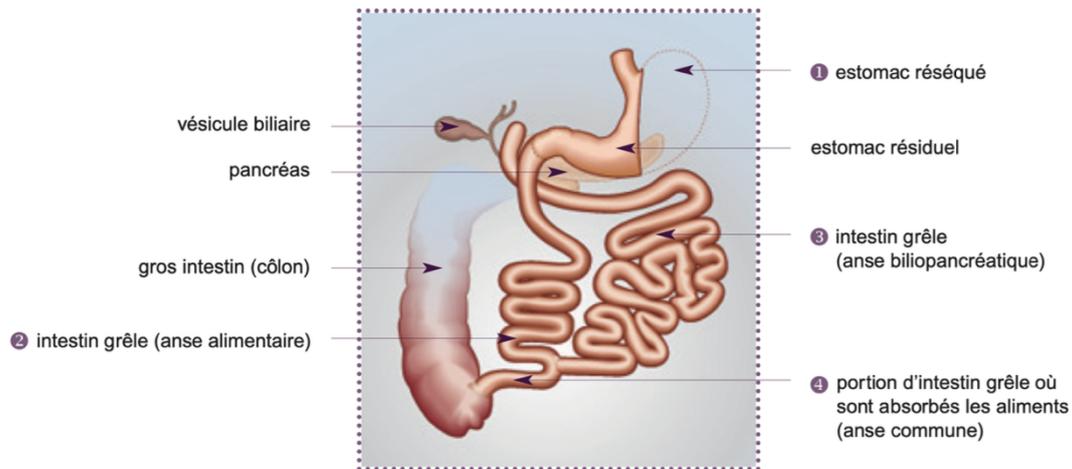


Figure 7 : Technique de la dérivation bilio-pancréatique (59)

La dérivation bilio-pancréatique est une technique pratiquée très rarement, uniquement en dernier recours chez des patients ayant un IMC ≥ 50 kg/m² et/ou après échec d'un autre type de chirurgie (59).

Cette intervention consiste en une gastrectomie (identique à la sleeve) associée à une division de l'intestin grêle en deux anses : une bilio-pancréatique et une alimentaire. L'anse bilio-pancréatique, qui sert au transport des sécrétions digestives, est raccordée au bout de l'intestine grêle. L'anse alimentaire, quant à elle, relie la partie d'estomac restante (environ un tiers) au côlon. Cela aboutit à une digestion des aliments et à une assimilation des nutriments sur une très courte portion intestinale. La majorité des ingesta passe alors directement de l'estomac au gros intestin sans absorption (59).

La perte de poids attendue est la plus élevée avec 75 à 80 % de l'excès de poids (59).

Les inconvénients de ce type de chirurgie sont nombreux avec la possibilité d'ulcères, d'hémorragies, d'occlusion, de rétrécissement de la jonction estomac-intestin, de diarrhées, de malabsorption de médicaments et d'importantes carences nutritionnelles (59).

I.3.7.5.5. Données épidémiologiques sur les techniques de chirurgies bariatriques

Les techniques que nous avons vues précédemment sont celles datant de 2009, qui figurent toujours à l'heure actuelle dans les recommandations de la HAS. Cependant, les pratiques changent, comme nous le démontre le BEH santé publique France, publié en mars 2018, sur l'évolution du recours à la chirurgie bariatrique entre 2008 et 2014. En effet, le nombre de sleeve a été multiplié par 3,6 passant de 16,9 % en 2008 à 60,6 % en 2014, alors que la pose d'anneau gastrique à elle été divisée par 6 avec 55,1 % en 2008 et seulement 9,2 % en 2014 (60).

Cela peut s'expliquer par les complications liées à la pose de l'anneau (perforation gastrique, glissement ou migration de l'anneau nécessitant une nouvelle intervention) mais aussi par de moins bons résultats sur la réduction des comorbidités et la qualité de vie (54) (55).

La HAS via les données publiées par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation ou ATIH, indique qu'en 2018 on dénombrait 32 000 opérations de type sleeve et 13 000 bypass, le nombre de chirurgies de type pose d'anneau gastrique ou dérivation bilio-pancréatique est à présent anecdotique (61).

I.3.7.6. Prise en charge pharmaceutique

Le pharmacien fait partie des professionnels de santé que le patient va être amené à côtoyer le plus souvent en période post-opératoire, en particulier lorsque l'on parle d'une patiente ayant un désir de grossesse. Il est donc primordial de connaître les différents types de chirurgies bariatriques afin d'anticiper les effets indésirables qui leur sont liés.

Il est recommandé de patienter 12 à 18 mois après une chirurgie de l'obésité avant d'entamer une grossesse puisque cette période correspond à la fin de la perte de poids rapide (52).

Le suivi nutritionnel de la patiente, par une équipe multidisciplinaire, est fondamental et, ceci du pré-conceptionnel au post-partum.

I.3.7.6.1. Alimentation post-intervention

Le pharmacien peut apporter de précieux conseils alimentaires aux patient(e)s se présentant au comptoir avec une ordonnance de sortie d'hospitalisation post-chirurgie bariatrique.

Il est conseillé de prendre ses repas assis, dans le calme en ingérant de petites quantités qui seront mastiquées lentement (le fait de poser les couverts entre chaque bouchée peut aider à prendre son temps pour mâcher). Si nécessaire, les repas peuvent être fractionnés sur la journée. La prise alimentaire doit être stoppée dès que la satiété apparaît ou lorsqu'une sensation de blocage ou douleur survient ; il faut apprendre à écouter son corps et ses besoins (8) (62) (63).

L'alimentation doit être équilibrée en évitant la consommation de plats trop sucrés, trop salés, ou de sauces et fritures. L'accent doit être mis sur les protéines, qui sont essentielles à la cicatrisation et permettront de conserver une masse musculaire malgré la perte de poids. On peut conseiller de les ingérer au début du repas pour être certain d'avoir un apport suffisant compte-tenu des faibles portions qui sont absorbées. Si cela est tout de même insuffisant, en particulier le premier mois post-opératoire où la nourriture consommée n'est pas solide, il est possible d'enrichir l'alimentation à l'aide de poudres hyperprotéinées destinées à des besoins protéiques accrus notamment lors de fonte musculaire (8) (62) (63).

Concernant l'hydratation, il est recommandé de boire 2 litres d'eau par jour mais, comme la nourriture, de manière fractionnée, par petites gorgées tout au long de la journée. Il est préférable de boire entre les repas (30 minutes d'écart entre la prise alimentaire et l'eau), et non pendant, pour ne pas couper la faim. L'éviction des boissons gazeuses est nécessaire afin d'éviter un étirement de l'estomac, et surtout de ne pas ressentir le rassasiement (8) (62) (63).

I.3.7.6.2. Carences nutritionnelles principales

Les carences nutritionnelles abordées ci-dessous ne sont pas retrouvées uniquement après une chirurgie bariatrique, elles peuvent très bien préexister en cas d'obésité. En effet, une personne obèse peut être considérée comme dénutrie. Malgré un excès d'apport alimentaire, celui-ci par manque de diversité, peut conduire à de nombreuses carences (8).

I.3.7.6.2.1. Le fer

Les sources alimentaires en fer sont le foie, la viande rouge, le poisson, les fruits de mer, les légumineuses (lentilles, pois chiches...), les céréales, les légumes à feuilles vertes (épinards, brocolis, salade, choux de Bruxelles...) ou encore le jaune d'œuf (64).

La Référence Nutritionnelle pour la Population (RNP) est de 11 mg/jour pour les adultes, voire 16 mg/jour pour les femmes (65).

Un tiers des patients sont carencés en fer après gastroplastie, et plus de la moitié des patients après un bypass gastrique (66).

La carence martiale est une des plus fréquente après une chirurgie pour plusieurs raisons. Tout d'abord la consommation d'aliments riches en fer héminique, tels que la viande rouge, est fortement diminuée en période post-opératoire, souvent par intolérance. Le fer non héminique, principale source d'apport pour notre organisme, et retrouvé dans les végétaux est peu biodisponible. Pour une meilleure assimilation, il doit être libéré des aliments grâce à l'acide chlorhydrique de l'estomac qui le réduit alors en fer ferreux. Cette conversion est entravée par la diminution de la sécrétion acide à la suite de l'opération. De plus, l'absorption du fer a lieu dans le duodénum et le jéjunum, zones pouvant être court-circuitées par la chirurgie bariatrique. Cette carence est importante chez les femmes, du fait de menstruations (66).

On diagnostique le manque de fer via un dosage de la ferritine sérique, de la transferrine, un hémogramme afin de connaître l'état du stock en fer de l'organisme et de détecter une potentielle anémie par carence martiale (66).

Cette dernière sera corrigée par supplémentation. Le Tardyferon® 80 mg, à raison d'un à deux comprimé(s) journalier(s) ou le sirop Ferrostrane®, une à deux cuillère(s) à soupe par jour, peuvent être utilisés. Si le traitement par voie orale est insuffisant, et que la carence est sévère, il est possible d'envisager un apport parentéral par Ferinject® ou Venofer® (66) (67).

I.3.7.6.2.2. La cyanocobalamine

Les sources alimentaires de vitamine B12 sont les abats (notamment le foie de génisse), les fruits de mer, les poissons, les œufs et le fromage (65).

La RNP est de 4 µg/jour pour les adultes (65).

La prévalence des carences en B12 est élevée après un bypass gastrique et peut concerner 80 % des patients une année après la chirurgie. Cela s'explique par le fait que les réserves hépatiques en vitamine B12 sont importantes, donc cette carence est maximale à distance de l'opération. On effectue un contrôle à 6 mois post-opératoire puis tous les ans (66).

La vitamine B12 est impliquée dans deux voies métaboliques : la synthèse de méthionine à partir d'homocystéine et celle d'acide succinique, substrat du cycle de Krebs, à partir d'acide méthyl-malonique. Ce précurseur s'accumulant de façon précoce en cas de déficit, il serait intéressant de le doser pour détecter précocement une carence. Le diagnostic de carence s'effectue classiquement par dosage de la vitamine B12 plasmatique (66).

La carence en vitamine B12 est multifactorielle : peu d'apport de viande et d'abats (comme pour la carence en fer), et diminution de son absorption du fait de l'hypochlorhydrie et de la baisse de la synthèse du facteur intrinsèque. Ce dernier, sécrété par l'estomac est souvent déficitaire après une chirurgie bariatrique compte-tenu de modifications de la paroi gastrique.

Or, pour être absorbée, la B12 a besoin d'être séparée de l'alimentation par l'acide chlorhydrique et, par la suite, de se lier au facteur intrinsèque (66).

La supplémentation est assurée par voie orale ou intramusculaire de vitamine B12 Aguetant® ou Gerda 1000 µg (67).

I.3.7.6.2.3. L'acide folique

Les sources alimentaires de vitamine B9 sont le foie, les légumes à feuilles vertes, les légumineuses, la levure alimentaire ou encore les abats, la viande et les œufs (65).

La RNP est de 330 µg/jour pour les adultes (65).

La carence d'apport en folates concerne 40 % des patients après bypass gastrique (66).

Il est important de prévenir une éventuelle carence en folates chez la femme ayant un désir de grossesse. Il faut recommander une supplémentation préventive systématique dès l'arrêt de la contraception même sans déficit afin d'écartier le risque d'anomalie de fermeture du tube neural, ou spina bifida (66).

La supplémentation s'effectue par la prise journalière d'un comprimé de Speciafoldine® 5 mg en cas de carence d'apport, de malabsorption intestinale ou de grossesse si la carence est prouvée. S'il s'agit juste de prévention primaire d'anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural chez les femmes en âge de procréer qui désirent concevoir, et qu'il n'y a pas de carence d'apport ou de phénomène de malabsorption, alors on préférera Fertifol® 400 µg/jour à raison d'un comprimé par jour (66) (67).

I.3.7.6.2.4. La vitamine D et le calcium

Les sources alimentaires de vitamine D sont les poissons gras (saumon, sardines...), le lait, le beurre et les produits laitiers, le chocolat noir, la viande et les abats, le jaune d'œuf et quelques champignons ; celles du calcium sont les produits laitiers, les légumineuses, les fruits à coque, les légumes feuilles (épinards, blettes, choux...), ou encore les fruits de mer (65).

La RNP de vitamine D est de 15 µg/jour pour les adultes, celle du calcium est de 1 000 mg/jour pour les adultes jusqu'à 24 ans, puis de 950 mg/jour à partir de 25 ans (65).

Le calcium et la vitamine D interviennent conjointement dans le métabolisme phosphocalcique et assurent l'homéostasie osseuse. Les apports en calcium sont plutôt bons post-chirurgie bariatrique puisque les produits lactés sont privilégiés. Cependant, le lactose peut être mal toléré et conduire à une baisse des apports. Le calcium, qui nécessite d'être solubilisé dans l'estomac grâce à l'acidité gastrique, avant d'être absorbé dans le duodénum et le jéjunum proximal, peut voir son absorption diminuée. Le bypass gastrique est à l'origine d'une mauvaise digestion des lipides, donc des vitamines liposolubles, entraînant une stéatorrhée, et la chute de la vitamine D plasmatique. L'hypocalcémie ainsi créée est le stimulus de la sécrétion de la parathormone ou PTH. Cette élévation est retrouvée chez 29 % des patients après bypass gastrique. Une hyperparathyroïdie secondaire à ces carences peut être observée quelques semaines seulement après la chirurgie (66).

L'amaigrissement s'accompagne d'une diminution de la masse osseuse, avec un remodelage osseux accru, il est donc important de suivre la densité minérale osseuse des patients (66).

Pour prévenir l'ostéoporose, une supplémentation en calcium de 1 000 à 1 500 mg/j et en cholécalférol de 400 à 1 000 UI/jour est recommandée et peut être assurée par de nombreuses spécialités disponibles sur le marché (66).

I.3.7.6.2.5. La thiamine

Les sources alimentaires de vitamine B1 sont les céréales complètes (pâtes, riz...), la viande de porc et les fruits oléagineux (65).

La RNP est de 0,1 mg/MJ d'énergie consommée chez les adultes (la RNP est exprimée ainsi car le besoin en vitamine B1 dépendant de l'apport en glucides, elle est plus représentative en mg/MJ ou mégajoules) (65).

La carence en B1, vitamine hydrosoluble peut s'expliquer par des troubles digestifs post-opératoires, avec par exemple des vomissements répétés. Des cas d'encéphalopathies de Gayet-Wernicke ont été rapportés à la suite de chirurgies bariatriques, notamment lors de perfusions de glucose sans apport vitaminique préalable menant à une décompensation (66).

I.3.7.6.3. Médicaments

L'automédication doit être proscrite. La résorption de certains médicaments peut être altérée à la suite d'une chirurgie bariatrique. Par exemple, après bypass gastrique, l'estomac se vidange plus rapidement. La majorité des traitements ont des marges thérapeutiques suffisamment élevées pour ne pas nécessiter d'adaptation posologique. En revanche, après la perte de poids, souvent très conséquente, certains dosages doivent être réévalués. La contraception hormonale microdosée peut perdre en efficacité du fait des perturbations subies par le tube digestif, d'autant plus que la perte pondérale favorise la fertilité. D'autres moyens de contraception seront alors envisagés. Une réévaluation des traitements s'impose puisque la perte de poids peut normaliser certaines pathologies associées à l'obésité, comme l'hypertension ou le diabète. Les anti-inflammatoires (AINS, corticoïdes) doivent être évités et pris seulement sur avis médical, si nécessaire sur de très courtes durées en raison de leur action sur la muqueuse gastrique. Les formes effervescentes doivent être évitées car elles pourraient provoquer des douleurs ou une dilatation gastrique. Les médicaments doivent être administrés au minimum 30 minutes avant un repas ou une collation pour ne pas créer une satiété liée au verre d'eau qui accompagne la prise, lorsque cela est possible (68) (69).

I.3.7.6.4. Effets indésirables post-chirurgie bariatrique

Les nausées et surtout les vomissements sont retrouvés chez un à deux tiers des patients tentés de manger trop vite des repas trop importants ou trop peu mastiqués. Le respect des conseils donnés précédemment permet d'y remédier. Afin d'éviter la survenue d'un dumping syndrome, les repas doivent être pris lentement en évitant les glucides à absorption rapide, ou bien en les consommant en fin de repas, afin de limiter le pic hyperglycémique. La diarrhée peut être présente et est généralement liée au dumping syndrome. En revanche, si ce symptôme est persistant il faut rechercher des complications mécaniques de type fistule ou incontinence anale. L'apparition d'un reflux gastro-œsophagien est fréquente et peut nécessiter la mise en place d'un traitement par IPP. Une lithiase biliaire peut survenir du fait de l'amaigrissement rapide, c'est pourquoi, l'acide ursodésoxycholique est prescrit systématiquement pendant les 6 premiers mois post-opératoire, réduisant le risque de lithiase de 32 % à 2% seulement. La consommation faible de fibres après chirurgie conduit fréquemment à une constipation. Outre l'hydratation importante qui est recommandée, on pourra conseiller la prise d'un laxatif osmotique, comme le macrogol si cela persiste. Enfin, l'évolution physique rapide est un grand bouleversement qui nécessite une prise en charge psychologique que l'on pourra recommander au patient pour effectuer l'actualisation de l'image de son corps (69) (70) (71).

II. Période gestationnelle : complications liées à l'obésité

La grossesse en situation d'obésité est associée à de nombreuses complications à la fois maternelles et fœtales que nous allons détailler dans cette partie.

II.1. Diabète gestationnel

II.1.1. Définition

Le diabète gestationnel se définit d'après l'OMS comme « *un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quel que soit le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum* » (72).

Cette définition englobe à la fois un diabète préexistant qui serait resté méconnu et une anomalie de la tolérance glucidique apparue en cours de grossesse en disparaissant lors du post-partum. Le diabète gestationnel concerne donc tout diabète diagnostiqué au cours d'une grossesse.

II.1.2. Facteurs de risque

Les facteurs de risque de survenue d'un diabète gestationnel sont :

- un âge maternel ≥ 35 ans ;
- une surcharge pondérale avec un IMC maternel avant grossesse ≥ 25 kg/m² ;
- l'origine ethnique ;
- un Syndrome des Ovaires Polykystiques ;
- un antécédent familial du premier degré de diabète de type 2 ;
- un antécédent personnel de diabète gestationnel ;
- un antécédent de mort fœtale *in utero* inexpliquée ;
- un ou des signe(s) d'appel pendant la gestation : macrosomie¹, hydramnios² (73).

II.1.3. Épidémiologie

En 2004, selon le registre Audipog qui a recueilli les informations de toutes les maternités volontaires de France (publiques et privées), la prévalence du diabète gestationnel s'élevait à 3,8 % (74). D'après l'étude menée en 2012 par l'Institut national de Veille Sanitaire ou InVS dans 136 maternités françaises et publiée au BEH, la prévalence retrouvée du diabète gestationnel était de 8 % (75). Le rapport établi en 2016 pour l'Enquête Nationale Périnatale recense 10,8 % de femmes ayant reçu un diagnostic de diabète gestationnel, ce chiffre fait l'objet d'une croissance fulgurante puisque d'après le rapport 2021 de cette même enquête, c'est désormais 16,4 % des femmes qui sont concernées (76) (7). Le pourcentage de diabète gestationnel en France ne cesse de croître, il a doublé en 9 ans et quadruplé en 17 ans !

Cette tendance à l'augmentation est expliquée par plusieurs facteurs.

Tout d'abord, comme nous l'avons observé dans la première partie, l'augmentation spectaculaire de la prévalence de l'obésité et du surpoids, qui sont des facteurs de risque importants de survenue de diabète gestationnel, nous apporte une partie de la réponse.

¹ Poids du bébé supérieur à 4 kg

² Excès de liquide amniotique

Comparativement à des femmes ayant un IMC normal, les femmes obèses présentent un risque relatif d'apparition d'un diabète gestationnel de 3,6 (77) (78). En 2012, l'étude Epifane menée sur 3353 femmes évalue la prévalence du diabète gestationnel à 5,6 % chez les femmes ayant un IMC normal contre 19,1 % chez celles en situation d'obésité (79). On peut conclure à l'existence d'un lien significatif entre l'IMC avant la grossesse et la survenue d'un diabète gestationnel.

Un second facteur est le recul de l'âge de la maternité. En effet, d'après l'Insee, en 1994 l'âge moyen de la mère lors de l'accouchement était de 28,8 ans, alors qu'en 2023 cet âge moyen est de 31 ans (80). Cela peut être justifié par l'allongement de la durée des études, la volonté des femmes de profiter de leur jeunesse ou encore par des facteurs économiques, c'est-à-dire le souhait d'être dans une situation financière stable avant d'envisager une grossesse. Grâce à l'étude Epifane citée au-dessus, on observe que la prévalence du diabète gestationnel est plus que doublée chez les femmes âgées de 35 à 45 ans (14,2 %) par rapport à celles âgées de 18 à 26 ans (6,5 %) (79).

Enfin, la révision des seuils glycémiques de dépistage pour le diagnostic constitue un facteur majeur de la hausse de la prévalence des diabètes gestationnels. L'étude internationale HAPO (*Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome*), initiée en 2002 et menée dans 9 pays sur 25 505 femmes se donnait pour objectif de déterminer les valeurs glycémiques associées aux risques de complications du diabète gestationnel lors du 3^e trimestre de la grossesse. Elle a permis la remise en question de chiffres glycémiques jusqu'alors considérés comme normaux alors qu'ils sont associés de façon linéaire à la survenue de complications (81). Par exemple le risque de macrosomie est multiplié par 4 à 6 lorsqu'une glycémie à jeun est comprise entre 0,95 et 1 g/L. Cette étude a confirmé le lien continu entre les glycémies retrouvées chez la mère et la morbidité fœtale et maternelle lors de la grossesse (73). Les résultats de cette étude, parus en 2008, ont conduit à la mise en place de nouvelles recommandations de dépistage par le CNGOF en 2010 suite au consensus international de l'IADPSG (82).

D'après une étude rétrospective menée aux États-Unis entre 2004 et 2014, sur une population de plus de 9 millions de femmes, les patientes atteintes de SOPK ont un risque deux fois plus élevé que les autres de développer un diabète gestationnel (83). L'insulinorésistance et les troubles du métabolisme, notamment glucidique, retrouvés dans ce syndrome expliquent ce sur-risque (84).

La HAS indique que les femmes d'origine caucasienne sont à plus faible risque de diabète gestationnel (72). L'étude de S. Chu *et al.*, portant sur plus de 3 millions de naissances entre 2005 et 2006 dans 12 puis 19 états des États-Unis a cherché à déterminer la prévalence du diabète gestationnel selon l'ethnie. Les résultats montrent que l'origine caucasienne représentait 3,8 % des diagnostics, l'origine hispanique 3,6 %, l'origine africaine 3,54 % et l'origine asiatique 6,28 % avec des disparités internes (par exemple chez les asiatiques, la prévalence du diabète gestationnel chez les chinoises fût de 6,44 % contre seulement 3,90 % chez les coréennes) (85). D'autres sources affirment que les ethnies les plus concernées seraient les antillaises, les maghrébines, les africaines et les asiatiques (73). Ces grandes variabilités s'expliquent probablement par l'addition d'autres facteurs de risque, ce qui rend le critère ethnologique peu fiable, un dépistage sélectif ne peut se baser sur ce facteur.

Selon le rapport 2021 de l'Enquête Nationale Périnatale, 23,2 % des femmes ont signalé un antécédent personnel ou familial de diabète au premier degré (gestationnel ou insulino ou non-insulino-dépendant) (7).

En 2010, le CNGOF estime à 30 % la part des diabètes de type 2 ne sont pas diagnostiqués et à 15 % la proportion de diabètes gestationnels qui seraient en réalité des diabètes de type 2 ignorés (82).

II.1.4. Symptomatologie

Le diabète gestationnel est majoritairement asymptomatique.

Les éventuels symptômes retrouvés sont similaires à ceux d'un diabète de type 2 :

- une fatigue importante ;
- une soif intense ;
- des mictions fréquentes et abondantes.

On reconnaît le syndrome de polyurie-polydipsie dans lequel la présence de sucre dans les urines entraîne une déshydratation, d'où la sensation de soif.

La difficulté diagnostique réside dans la mise en évidence de ces symptômes puisqu'une femme enceinte est sujette à la fatigue mais aussi au fait d'uriner fréquemment car l'utérus comprime la vessie. Le diabète gestationnel passe ainsi inaperçu (86).

II.1.5. Physiopathologie

Outre les changements physiques, la grossesse est jalonnée de nombreuses modifications physiologiques afin d'assurer le bon développement du fœtus.

Sur le plan métabolique, deux phases sont à distinguer au cours de la gestation :

- une phase anabolique en première moitié de grossesse ;
- une phase catabolique ensuite.

L'objectif de cette accélération métabolique étant d'assurer un flux énergétique afin de permettre la croissance fœtale (87).

En début de grossesse et jusqu'à 22 SA environ, la période d'anabolisme prédominante permet la constitution d'une réserve en nutriments. La sécrétion postprandiale d'insuline sous l'action des hormones stéroïdiennes (dont la synthèse est accrue) favorise le stockage du glucose et des lipides (88). L'insulinémie à jeun augmente progressivement lors de la grossesse, doublant même entre le premier et le troisième trimestre (89).

Lors de la seconde moitié de la grossesse, l'ensemble des réserves maternelles constituées sont mises à profit pour le développement du placenta et du fœtus, on parle de phase catabolique. La tolérance glucidique diminue, l'insulinorésistance s'installe et permet de rendre le glucose disponible pour le fœtus (90). En effet, l'annulation des actions de l'insuline sur ses tissus cibles (cellules adipocytaires, hépatiques ou musculaires) aboutit à la mobilisation de ce qui avait été stocké au début de la gestation. Ainsi, les taux d'acides gras libres, de glucose, d'acides aminés ou de corps cétoniques croissent. Cet excès de nutriments transite vers le fœtus par le placenta (91). La résistance à l'insuline est notamment favorisée par la sécrétion d'hormones placentaires comme l'hormone lactogène placentaire qui soutient la lipolyse, et qui a une action antagoniste à celle de l'insuline. Sa sécrétion est positivement corrélée à l'instauration de l'insulinorésistance (91) (92).

L'insuline, contrairement au glucose, ne peut traverser la barrière placentaire. C'est ainsi qu'une hyperglycémie maternelle aboutit à une hyperglycémie fœtale et à un hyperinsulinisme fœtal réactionnel (87).

La grossesse est donc un état diabétogène au cours duquel l'organisme produit plus d'insuline. C'est pourquoi les valeurs glycémiques d'une femme enceinte sont forcément plus élevées que les valeurs biologiques usuelles (pour le glucose plasmatique 0,70 à 1 g/L). L'insulinorésistance gestationnelle est physiologique, progressive et réversible ; l'hyperinsulinisme compensatoire qui en résulte également. En revanche, c'est lorsque le pancréas n'a plus la capacité de fournir une quantité suffisante d'insuline pour pallier la résistance périphérique que le diabète gestationnel apparaît (87).

II.1.6. Dépistage et critères diagnostiques

En France, les sociétés savantes comme le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) ou encore la Société Francophone du Diabète (SFD) recommandent la réalisation d'un dépistage non systématique, mais plutôt de façon sélective sur la base des facteurs de risque suivants (tous n'ont pas été retenus) :

- âge ≥ 35 ans ;
- un IMC ≥ 25 kg/m² en début de grossesse ;
- antécédent de diabète gestationnel ;
- antécédent d'enfant macrosome ;
- antécédent de diabète de type 2 chez un ou des apparenté(s) du premier degré (père, mère, fratrie) (93).

Dès qu'un des facteurs précédemment cité est identifié, le dépistage d'une éventuelle hyperglycémie doit être effectué dans le but de ne pas ignorer un diabète de type 2 préexistant (73) (94).

Au premier trimestre de la grossesse, on réalise une glycémie à jeun (73) (94).

Tableau 2 : Mesure de glycémies à jeun et significations (94)

Glycémie à jeun (g/L)	Glycémie à jeun (mmol/L)	Interprétation
$\geq 1,26$ g/L	≥ 7 mmol/L	Diabète de type 2 préexistant
$\geq 0,92$ g/L	$\geq 5,1$ mmol/L	Diabète gestationnel précoce
$< 0,92$ g/L	$< 5,1$ mmol/L	Pas d'hyperglycémie détectée

Lorsqu'une valeur dépassant le seuil glycémique de 0,92 g/L est découverte, la prise en charge du diabète alors identifié est immédiate, sans nécessité de répéter le dépistage ultérieurement au cours de la grossesse (94).

En revanche, une valeur normale de glycémie à jeun n'exclut pas le diagnostic de diabète gestationnel puisqu'il sera alors nécessaire de réaliser le communément appelé « test au sucre » lors du second trimestre de la grossesse (94).

Lorsque le dépistage par mesure de glycémie à jeun est négatif ou bien qu'il n'a pas été effectué, un nouveau test est pratiqué entre les 24 et 28^e semaines d'aménorrhée (SA). Cette échéance a été choisie puisqu'à cette période gestationnelle, la tolérance glucidique maternelle se détériore, l'insulinorésistance croît, justifiant, en présence d'un facteur de risque, un second dépistage. Il s'agit d'une hyperglycémie provoquée par voie orale ou HGPO, qui consiste à ingérer un sirop contenant 75 g de glucose, puis à mesurer les glycémies à jeun, à 1h et enfin à 2h post-administration. Le diagnostic de diabète gestationnel est posé si au moins une des valeurs mesurées de glycémie dépasse les seuils détaillés dans le tableau ci-après (94).

Tableau 3 : Seuils diagnostiques du diabète gestationnel lors d'une HGPO (94)

Mesure	Glycémie (g/L)	Glycémie (mmol/L)
À jeun	≥ 0,92 g/l	≥ 5,1 mmol/L
1h post-ingestion	≥ 1,80 g/L	≥ 10 mmol/L
2h post-ingestion	≥ 1,53 g/L	≥ 8,5 mmol/L

Comme pour les glycémies à jeun du premier trimestre, une valeur glycémique à jeun lors du test HGPO qui serait ≥ 1,26 g/L et/ou ≥ 2 g/L à 2h post-charge signerait alors la découverte d'un diabète dit avéré et diagnostiqué seulement pendant la grossesse (94).

Enfin, si les valeurs sont dans la norme mais que des anomalies cliniques telles qu'une macrosomie fœtale ou un hydramnios sont constatées après 28 SA, il est possible de refaire le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (94).

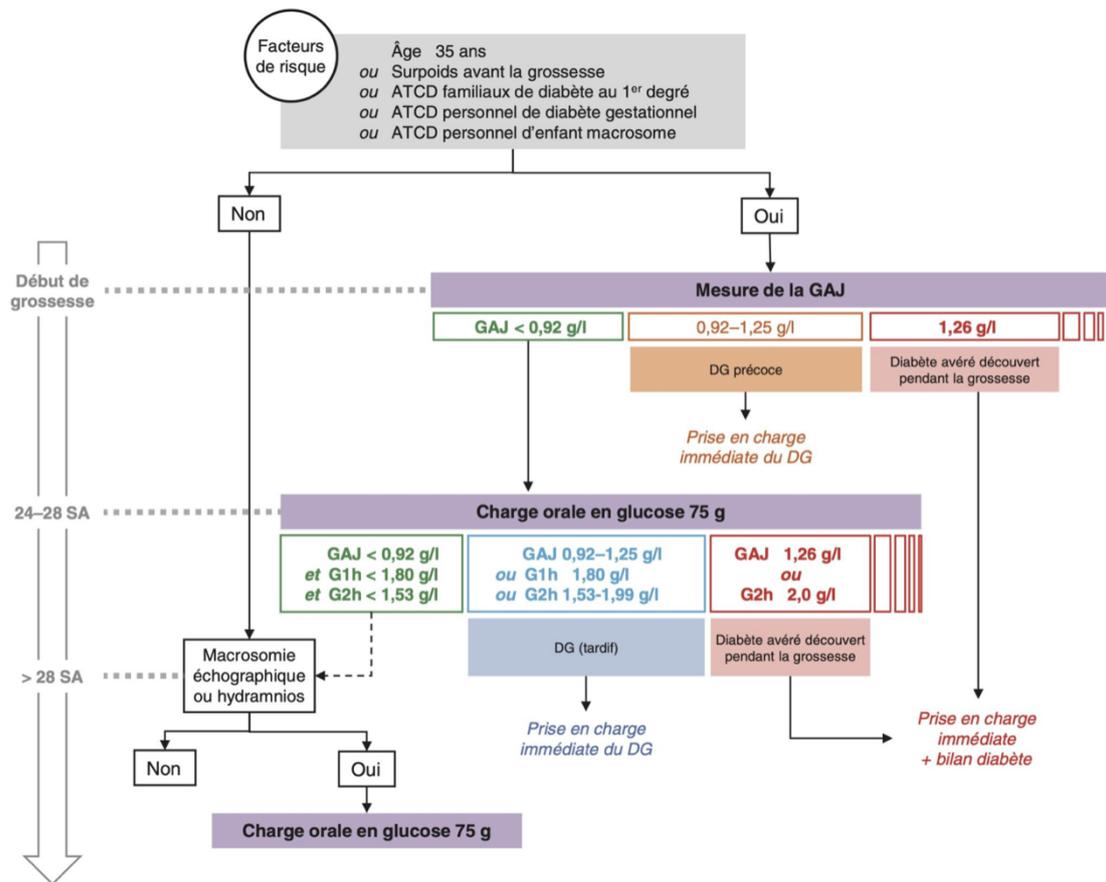


Figure 8 : Stratégie de dépistage des hyperglycémies découvertes pendant la grossesse (95)

Même hors facteur de risque, toutes les femmes enceintes doivent dès le 4^e mois, se soumettre à une analyse d'urines mensuelle via bandelette urinaire afin de déceler une éventuelle infection urinaire (présence de leucocytes et de nitrites) ou une glycosurie. Cependant la glycosurie n'est pas un reflet fiable de la glycémie. De plus elle est physiologique au cours de la grossesse puisque le seuil de réabsorption rénale est abaissé (90).

Les autres marqueurs de suivi utilisés en diabétologie comme la mesure de l'HbA1C ou le suivi du taux de fructosamine (qui reflètent respectivement l'équilibre glycémique sur 2 à 3 mois et 10 à 20 jours) n'ont pas d'intérêt et ne sont en conséquence pas recommandés (82).

II.1.7. Risques de complications liées au diabète gestationnel en période gestationnelle

II.1.7.1. Complications maternelles

Au cours de la grossesse, la principale complication liée au diabète gestationnel est la survenue d'une prééclampsie³, ceci d'autant plus si cette pathologie est associée à un surpoids ou une obésité qui constituent eux-mêmes des facteurs de risque indépendants de prééclampsie (73).

G. Beucher *et al.* ont analysé de nombreuses études portant sur les complications maternelles du diabète gestationnel. Il en ressort une association significative entre le diabète gestationnel et la survenue d'une prééclampsie. Ce risque paraît être corrélé au degré d'hyperglycémie lors du diagnostic ainsi qu'à l'équilibre glycémique obtenu ou non après traitement. Les prévalences de prééclampsie retrouvées sont très variables (comprises entre 1,4 et 20 %) ; cela est à mettre en regard avec les populations différentes étudiées et leurs autres facteurs de risques (96). Par exemple, dans une étude américaine rétrospective menée en 2003, portant sur les naissances recensées dans l'état de Washington entre 1992 et 1998, on constate que les patientes diabétiques souffrant de prééclampsie ont un plus fort taux d'obésité. Il est donc difficile d'obtenir un chiffre caractérisant le sur-risque sans aucun facteur de confusion (poids, âge, origine ethnique...) (97).

La survenue d'une hypertension artérielle gravidique, dont nous parlerons dans la partie suivante, en cas de diabète gestationnel, est source de débat. Certaines études mettent en évidence une association significative et d'autres aucune. Comme pour la prééclampsie, les facteurs de risque associés pouvant être commun à l'une ou l'autre de ces pathologies expliquant cette hétérogénéité de résultats (96).

Les infections urinaires constituent un risque infectieux gestationnel majeur. Elles sont favorisées par des facteurs mécaniques et hormonaux ou chimiques qui sont physiologiques lors de la grossesse. La croissance fœtale entraîne une augmentation du volume de l'utérus qui vient alors appuyer sur la vessie. Les uretères s'étirent et les sécrétions hormonales, notamment de progestérone, abaissent le tonus vésical et diminuent le péristaltisme urétéral. Les femmes enceintes urinent plus souvent mais la vidange vésicale est incomplète, on observe une stase urinaire voir un reflux vésico-urétéral (73). Au cours de la grossesse, on constate une glycosurie qui survient du fait de l'abaissement du seuil de réabsorption rénale du glucose, une alcalinisation des urines, mais aussi une pullulation de microbes en région périnéale, tout cela encourageant la prolifération bactérienne (73) (98). On comprend aisément pourquoi en plus des facteurs favorisants inhérents à la grossesse, l'apparition d'un diabète gestationnel qui renforce la proportion de sucre dans les urines, accroît le risque d'infection urinaire.

Ce risque se décompose en trois niveaux :

- une bactériurie asymptomatique : il s'agit d'une simple colonisation urinaire qui doit cependant être traitée par une antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme sous peine d'évoluer vers des formes plus graves (73) ;

³ Pathologie gestationnelle associant hypertension artérielle et protéinurie

- une cystite aiguë gravidique, qui associe signes biologiques (bactériurie et leucocyturie) et signes fonctionnels urinaires (dysurie, brûlures mictionnelles, pollakiurie, mictions impérieuses). Elle doit entraîner la mise en place d'un traitement antibiotique probabiliste par voie orale en attendant le résultat de l'antibiogramme (73) ;
- une pyélonéphrite aiguë gravidique, qui constitue la première cause de fièvre chez la femme enceinte, peut se caractériser également par une douleur lombaire plus fréquente à droite et par les signes fonctionnels urinaires évoqués précédemment. L'hospitalisation est nécessaire, avec réalisation d'une échographie rénale (à la recherche d'un éventuel abcès rénal), la prise d'antipyrétiques, et la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste par voie parentérale afin d'éviter un sepsis maternel (73).

II.1.7.2. Complications fœtales

Le diabète gestationnel apparaît après l'organogénèse (qui a lieu lors de la période embryonnaire, c'est-à-dire pendant les 8 premières semaines de la grossesse), limitant ainsi le risque de malformations fœtales. En revanche s'il s'agissait en réalité d'un diabète de type 2 méconnu et préexistant, le risque de malformations sera alors lié à l'équilibre glycémique de la mère lors de la période péri-conceptionnelle (94).

L'étude rétrospective menée dans l'état de Washington portant sur les certificats de naissances des bébés nés entre 1984 et 1991, a permis d'établir une prévalence des malformations selon la présence ou non d'un diabète. La prévalence des malformations chez les nouveau-nés de mères non diabétiques était de 2,1 %, celle des nouveau-nés de mères atteintes de diabète gestationnel était légèrement supérieure avec 2,4 % et enfin, celle des nouveau-nés de mères diabétiques de type 2 était de 7,2 % (99).

Une autre étude de type cas-témoins, incluant plus de 13 000 naissances avec malformations et presque 5 000 sans, conduite aux États-Unis entre 1997 et 2003, a révélé que la fréquence de survenue d'une malformation était plus faible chez les enfants de mère atteinte de diabète gestationnel comparativement à celles atteintes de diabète antérieur. L'Odds Ratio ou OR déterminé pour les malformations isolées en cas de diabète gestationnel était de 1,42 et pour les malformations multiples de 1,50 ; cette association significative fût retrouvée chez les mères qui étaient à minima en surpoids avant leur grossesse (100).

Enfin, une étude réalisée sur 4 180 grossesses diabétiques (gestationnelles et de type 2) a mis en évidence une fréquence plus élevée de malformations fœtales sévères selon le niveau de glycémie à jeun au début de la prise en charge. En effet, cette fréquence était de 2,1 % avec une glycémie à jeun < 1,2 g/L, de 5,9 % lorsque la glycémie à jeun était comprise entre 1,2 et 2 g/L et enfin de 12,9 % quand la glycémie à jeun dépassait les 2 g/L (101).

Le risque malformatif semble donc d'autant plus élevé que le diabète est diagnostiqué tôt (car potentiellement préexistant), que l'IMC antérieur à la grossesse est élevé et que le déséquilibre glycémique est important.

Les complications obstétricales et néonatales liées au diabète gestationnel seront traitées dans la partie portant sur l'accouchement et le post-partum.

II.1.8. Prise en charge du diabète gestationnel

L'objectif du traitement est à court terme, la réduction des complications materno-fœtales et néonatales et à long terme, une prise en charge des patientes à risque de récurrences ou de développer ultérieurement un diabète de type 2 (73).

II.1.8.1. Hygiéno-diététique

II.1.8.1.1. Alimentation

Les besoins énergétiques d'une femme enceinte ne varient pas parce qu'elle développe un diabète gestationnel.

L'apport calorique recommandé est de 25 kcal/kg de poids corporel lorsque la patiente est en situation de surpoids ou d'obésité (contre 30 à 35 si l'IMC est normal). Quoi qu'il arrive il ne faut pas descendre en dessous de 1600 kcal/j (94).

Le fractionnement de l'apport alimentaire sera bénéfique, avec une prise des 3 repas principaux à heures fixes et l'instauration de 2 à 3 collations journalières dans le but d'éviter le grignotage. L'apport glucidique sera ainsi mieux réparti (102).

La patiente devra privilégier les fibres et les aliments à index glycémique bas (légumes, légumineuses, céréales complètes) et limiter la consommation de ceux qui ont un fort indice glycémique (pain blanc, confiture...). Afin de limiter la hausse de la glycémie suite à la consommation de l'un d'entre eux, on peut conseiller de l'associer avec un aliment qui aura un faible indice glycémique ; par exemple en associant la confiture à un pain complet (102).

Attention à la consommation de produits ultra-transformés souvent riches en sucres « cachés ».

II.1.8.1.2. Activité physique

La pratique modérée d'une activité physique (marche, yoga, natation...) est recommandée de façon pluri-hebdomadaire en l'absence de contre-indication obstétricale (hypertension artérielle gravidique, obésité morbide...) (94) (103).

II.1.8.2. Autosurveillance glycémique

Il est nécessaire d'instaurer une surveillance pluriquotidienne avec au départ 6 mesures de glycémies capillaires réparties de cette façon : 3 préprandiales et 3 postprandiales.

Ce rythme pourra évoluer en conservant minimum 4 mesures journalières : le matin à jeun puis 3 à la suite des principaux repas.

Des objectifs glycémiques sont fixés à la patiente :

- glycémie capillaire < 0,95 g/L (95 mg/dL) avant le repas ;
- glycémie capillaire < 1,20 g/L (120 mg/dL) en période postprandiale soit 2 heures après le début du repas (et non 2 heures après le repas) (94).

Ces objectifs sont différents de ceux à atteindre pour les diabétiques de type 1 et 2, avec des glycémies capillaires avant les repas devant être comprises entre 0,70 et 1,20 g/L (70 et 120 mg/dL) et des glycémies postprandiales < 1,60 g/L (ou 160 mg/dL dans le DT1) et < 1,80 g/L (ou 180 mg/dL dans le DT2) (104,105).

Cette surveillance s'effectue au moyen d'un appareil de mesure de glycémie capillaire dont le pharmacien expliquera le fonctionnement à la patiente.

II.1.8.2.1. Mesure de glycémie capillaire

Avant toute mesure il est recommandé un lavage des mains au savon et à l'eau chaude, un rinçage et un séchage efficace. Il est utile de préciser de ne pas se servir de gel hydroalcoolique qui pourrait venir fausser le résultat.

Le matériel nécessaire se compose :

- D'un lecteur de glycémie ;



Figure 9 : Lecteur de glycémie One Touch® (106)

- De bandelettes réactives ;



Figure 10 : Bandelettes réactives One Touch® (107)

- D'un stylo autopiqueur ;



Figure 11 : Stylo autopiqueur One Touch® (108)

- De lancettes stériles ;



Figure 12 : Lancettes stériles One Touch® (108)

- D'une boîte jaune DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux).



Figure 13 : Boîte DASRI (109)

La première étape consiste à insérer une lancette stérile dans le stylo autopiqueur, puis à insérer une bandelette dans le lecteur de glycémie. Après avoir réglé la profondeur de piqûre du stylo, il faut piquer un doigt, sur le côté (on épargne la pulpe pour écarter une perte de sensibilité), hors pouce et index (on préserve la pince). On conseille d'éviter les piqûres répétées au même endroit afin de prévenir l'apparition de callosités ou de douleurs. On presse ou masse ensuite le doigt piqué dans le but d'obtenir une goutte de sang assez grosse. Attention tout de même si cette goutte est « étalée » ou qu'elle coule, elle ne sera pas utilisée du fait du risque de souillure sur les doigts. Enfin, on aligne la goutte de sang formée avec la bandelette, la goutte est aspirée dans le sillon et doit complètement le remplir. Il ne reste qu'à éjecter la lancette du stylo dans la boîte jaune DASRI et à lire la mesure.

On insistera sur le fait qu'une lancette est à usage unique et qu'en conséquence une lancette neuve doit être utilisée pour chaque échantillon sanguin sous peine d'infection, de dommages cutanés ou de douleurs.

L'usage du stylo autopiqueur est strictement personnel, tout comme les lancettes, il ne doit en aucun cas être prêté.

Le flacon contenant les bandelettes doit être ouvert juste avant utilisation et refermé bien hermétiquement pour prévenir tout risque de contamination.

II.1.8.3. Insulinothérapie

Si les mesures précédemment évoquées ne permettent pas l'obtention d'un équilibre glycémique après 7 à 10 jours d'instauration, la conduite à tenir est le maintien des règles hygiéno-diététiques et l'ajout d'une insulinothérapie (73).

L'insuline est la stratégie thérapeutique de référence puisqu'elle ne passe pas la barrière foëto-placentaire du fait de son poids moléculaire important (6 000 Da) (110).

L'ensemble des antidiabétiques oraux en France sont contre-indiqués lors de la grossesse. Pourtant de très nombreuses instances mondiales approuvent l'utilisation de deux d'entre eux : la metformine et le glibenclamide. Les études réalisées démontrent leur efficacité sur le contrôle glycémique. La metformine, dans l'étude menée par Rowan *et al.* en 2008, en comparaison à l'insuline diminuerait le risque d'hypoglycémie néonatale (15,2 % vs 18,6 %) mais augmenterait celui d'accouchement prématuré (12,1 % vs 7,6 %) (111). Le glibenclamide lui, d'après l'étude de Bertini *et al.*, datant de 2005, engendrerait un plus fort taux de macrosomes (16 % vs 0 %) et d'hypoglycémies néonatales (33,3 % vs 3,7 %) que l'insuline (112). C'est sans doute pour ces raisons que le CNGOF et la HAS se refusent à recommander l'usage de ces antidiabétiques oraux, qui n'ont pas obtenu l'AMM pour la grossesse (110).

Le schéma d'insulinothérapie choisi sera celui adapté au profil glycémique de la patiente. Si les glycémies postprandiales sont hautes on pourra envisager un analogue d'insuline rapide avant les principaux repas. En revanche, si ce sont les glycémies préprandiales qui sont élevées on optera plutôt pour une insuline semi-lente ou un analogue d'action prolongée (94).

La patiente sous insuline devra impérativement savoir reconnaître les signes d'une hypoglycémie et en informer son entourage : sueurs froides, pâleur, tremblements, vertiges, nausées, palpitations, fringale... Afin de gérer ce risque, elle devra alors toujours avoir sur elle un moyen de resucrage correspondant à 15 g de glucides (une briquette de jus de fruits ou 3 morceaux de sucre par exemple). Le resucrage devra être effectué lorsque la glycémie capillaire est < 0,60 g/L (60 mg/dL) (113).

Il est primordial d'informer la patiente sur la conservation et les modalités d'injection de son insuline.

Avant ouverture les insulines se conservent au réfrigérateur entre 2 et 8°C et après à température ambiante entre 15 et 25°C, à l'abri de la lumière. On peut conseiller de réchauffer le stylo dans la main avant l'injection lorsque l'insuline est ouverte pour la première fois. L'injection sera effectuée à même la peau (pas au travers d'un vêtement) en sous-cutané profond, perpendiculairement à la peau, sans masser la peau au site d'injection (114). Les principaux effets indésirables sont l'hypoglycémie, les réactions au site d'injection ou encore les lipodystrophies⁴. Pour éviter ces dernières, on conseille de changer le site d'injection à chaque fois (en alternant entre abdomen, cuisses, fesses et bras) (115).

⁴ Désorganisation de la masse grasseuse liée à une mauvaise technique d'injection de l'insuline

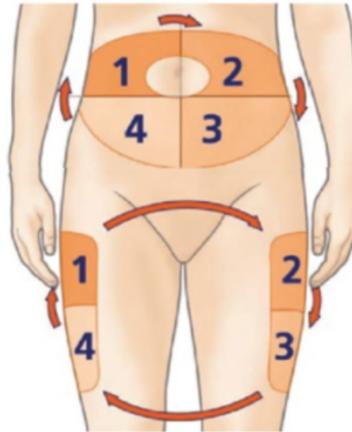


Figure 14 : Exemple de rotation de sites d'injection de l'insuline (115)

On sensibilisera également la patiente, afin d'empêcher les lipodystrophie à ne jamais réutiliser les aiguilles. Si tel est le cas elles se fragilisent, se déforment et engendrent des microtraumatismes cutanés. Les recommandations actuelles préconisent d'utiliser des aiguilles courtes (4 mm) afin de minimiser les risques d'injection intramusculaire (115).



Figure 15 : Aiguille neuve et aiguille réutilisée (115)

Les bonnes pratiques d'injection consistent à retirer le capuchon du stylo, à introduire une aiguille neuve (et ceci à chaque nouvelle injection), que l'on purge pour éliminer les bulles d'air et vérifier le fonctionnement, puis à programmer la dose. Enfin, on injecte de façon perpendiculaire au site d'injection jusqu'au « clic », puis on maintient 5 secondes. Enfin, on retire l'aiguille et on la jette dans une boîte jaune DASRI. Un stylo s'utilise au maximum 4 semaines après son ouverture, même s'il n'est pas terminé (avec pour exceptions l'insuline détémir Levemir® qui se conserve 6 semaines au maximum et l'insuline dégludec Tresiba®, qui se conserve 8 semaines maximum) (114).

II.1.8.4. My Diabby Healthcare®

My Diabby Healthcare® est une application de télémédecine consistant à mettre en relation les patients diabétiques et les professionnels de santé qui les prennent en charge. Elle peut être téléchargée par tous les diabétiques (type 1 et 2) mais est préconisée pour le suivi du diabète gestationnel. En effet, 90 % des patientes ayant reçu ce diagnostic sont accompagnées par leur équipe médicale via l'application. L'établissement de soins où la patiente se rend possède un code propre que l'équipe soignante communique à la patiente afin qu'elle soit rattachée à son service hospitalier (116).

Outre les informations sur le diabète gestationnel et les conseils alimentaires mis à disposition de la patiente, l'application permet un suivi rapproché et complet. En effet, la patiente pourra y rentrer ses mesures de glycémies capillaires (ou bien les valeurs seront intégrées directement si le lecteur utilisé est connecté en Bluetooth), mais aussi ce qu'elle mange ou encore les traitements qu'elle prend. Ainsi, le suivi est facilité pour l'équipe de soins puisqu'une valeur glycémique anormale pourra être corrélée à un aliment à index glycémique élevé, qui n'aurait pas été identifié comme tel par la patiente par exemple (116).

Une messagerie instantanée sécurisée permet aux patientes de poser leurs questions et de façon hebdomadaire des médecins, infirmier(e)s d'éducation thérapeutique, sage-femmes, ou diététicien(ne)s y répondent. Ces réponses rapides de l'équipe entraînent alors la proposition d'adaptations alimentaires ou encore de modification des doses d'insuline si le diabète est mal équilibré. Des ordonnances peuvent même être déposées directement dans l'espace personnel de la patiente (116).

Cet outil permet un suivi plus soutenu que la lecture du carnet glycémique ou du journal alimentaire lors de consultations, donc par extension une meilleure prise en charge de la pathologie ; même si un frein à son utilisation reste le fait de disposer d'un smartphone et d'un forfait avec connexion internet...

II.2. Hypertension artérielle gravidique et prééclampsie

II.2.1. Définitions

L'hypertension artérielle gravidique se définit comme la mise en évidence, après 20 semaines d'aménorrhée, d'une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mm Hg et/ou d'une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mm Hg lors d'au moins deux mesures, qui disparaît dans les 6 semaines post-partum (117).

La prééclampsie, quant à elle, est caractérisée par l'association d'une hypertension artérielle gravidique avec une protéinurie ≥ 300 mg/24h (117).

II.2.2. Facteurs de risque

Les facteurs de risque de survenue d'une hypertension artérielle gravidique et/ou d'une prééclampsie sont :

- un âge maternel avancé ;
- l'obésité ;
- la primigestité⁵, la primiparité⁶ ;
- la primipaternité : changement de partenaire sexuel ou insuffisance à l'exposition du sperme de son partenaire due à un port prolongé du préservatif ou encore à l'obtention d'une grossesse via insémination avec sperme de donneur ;
- une grossesse multiple ;
- un antécédent personnel ou familial d'hypertension artérielle ou de prééclampsie ;
- un diabète, une pathologie rénale ou une maladie auto-immune (118) (119).

II.2.3. Épidémiologie

L'hypertension artérielle gravidique est une complication fréquente qui concerne 5 à 10 % des grossesses (120).

La prééclampsie, qui est retrouvée dans 2 à 3 % des grossesses, évolue vers une forme sévère dans moins d'1 cas sur 10. D'après le 6^e rapport de l'Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles, menée de 2013 à 2015 par l'Inserm et Santé Publique France, et publiée en janvier 2021, les complications hypertensives sont la 10^e cause de mort maternelle et le nombre de décès ne cesse de diminuer depuis 15 ans grâce à l'amélioration des connaissances en la matière et donc de la prise en charge (119) (121) (122).

D'après l'enquête nationale périnatale 2021, la prévalence des désordres hypertensifs (hypertensions artérielles et prééclampsies confondues) était d'environ 4 % ; elle reste stable puisqu'elle était évaluée à 4,3 % en 2016 (7).

L'étude de cohorte Conception menée entre 2010 et 2018, sous l'égide de Santé Publique France, grâce au système national des données de santé, sur 6 millions de grossesses a permis d'établir qu'environ 7 % d'entre elles soit 62 000 grossesses/an présentaient un problème hypertensif. Dans 1,7 % des cas, il s'agissait d'une hypertension artérielle chronique préexistante à la gestation, 4,2 % étaient des hypertensions artérielles gravidiques et enfin dans 2 % des cas on retrouvait une prééclampsie (123).

⁵ Qualifie une femme qui est enceinte pour la première fois

⁶ Qualifie une femme qui accouche pour la première fois

Il est probable qu'une hausse de cette pathologie, déjà courante, soit à prévoir dans les années à venir compte-tenu notamment de deux facteurs de risques : l'âge maternel, qui comme nous l'avons vu dans la partie sur le diabète gestationnel ne cesse d'augmenter et « l'épidémie » d'obésité à laquelle nous allons faire face à moyen terme.

Une étude rétrospective française destinée à identifier les risques materno-fœtaux lors de grossesses menées par des femmes d'âge maternel avancé met en évidence une proportion plus importante de femmes plus âgées atteintes d'hypertension artérielle gravidique ou de prééclampsie. En effet 3,6 % du groupe des 25-35 ans ont souffert d'hypertension gestationnelle contre 11,1 % des femmes du groupe des 43 ans et plus. De même, 3,1 % des 25-35 ans ont reçu le diagnostic de prééclampsie contre 8,3 % des femmes âgées de 43 ans et plus (124).

Le risque de développer une hypertension artérielle et/ou une prééclampsie est multiplié par 2 à 3 lorsque l'on est en situation d'obésité, ce qui constitue donc un facteur de risque majeur (125).

Dans 70 à 75 % des cas, la prééclampsie survient chez une patiente primipare (119).

L'étude rétrospective menée au CHU d'Amiens entre 2001 et 2006, destinée à évaluer les facteurs de risque de prééclampsie, a permis d'établir une association significative entre la survenue d'une prééclampsie et :

- l'obésité, avec un OR de 2,61 [IC 95 % : 1,22-5,63] ;
- la primigestité, avec un OR de 2,11 [IC 95 % : 1,30-3,35] ;
- la primiparité, avec un OR de 2,67 [IC 95 % : 1,67-4,29] ;
- la primipaternité, avec un OR de 3,55 [IC 95 % : 2,13-5,83] ;
- les antécédents personnels de prééclampsie, avec un OR de 8,12 [IC 95 % : 2,37-45,65] ;
- les antécédents personnels d'HTA, avec un OR de 2,77 [IC 95 % : 1,01-7,99] ;
- les antécédents familiaux d'HTA, avec un OR de 2,61 [IC 95 % : 1,32-5,47] (126).

La prééclampsie survient entre 3 et 4 fois plus en cas de grossesse multiple par rapport à une grossesse monofœtale (127) (128).

Fait étonnant, plusieurs études indiquent que le tabagisme serait un facteur protecteur face à la prééclampsie. Une des explications avance que la nicotine inhiberait la sécrétion de thromboxane A2 (substance vasoconstrictrice). Cela ne suggère évidemment pas aux patientes de devenir fumeuses, puisqu'à contrario le tabac favorise notamment les Retards de Croissance Intra-Utérins, ou RCIU (127) (129).

II.2.4. Symptomatologie

L'hypertension artérielle gravidique est le plus souvent asymptomatique.

Lorsqu'ils sont présents les symptômes sont similaires à ceux retrouvés lors d'un diagnostic d'hypertension artérielle ou HTA : vertiges, acouphènes, phosphènes, œdèmes, céphalées, nausées, vomissements, palpitations, fatigue, ou encore saignements de nez (118) (130).

II.2.5. Physiopathologie

Le point de départ d'une hypertension artérielle gravidique est un trouble précoce de la placentation (118).

Le trophoblaste est une couche cellulaire qui participe à la formation du placenta, il s'agit d'une interface entre les tissus maternels et fœtaux (131).

Lors d'une grossesse normale, les cellules trophoblastiques envahissent les parois des artères utérines afin d'augmenter leurs calibres et de les transformer en vaisseaux à haut débit. Le but étant de les rendre insensibles aux substances vasopressives et d'assurer une bonne perfusion utérine (118) (132).

Lorsque l'implantation trophoblastique est défectueuse, les cellules trophoblastiques ne colonisent pas assez les artères spiralées utérines. Ces dernières conservent leurs diamètres originaux et restent sensibles aux substances vasopressives en gardant leur potentiel vasoconstricteur. La perfusion placentaire est insuffisante. Ce dysfonctionnement aboutit à une baisse du débit sanguin utéro-placentaire entraînant une ischémie placentaire (118) (132).

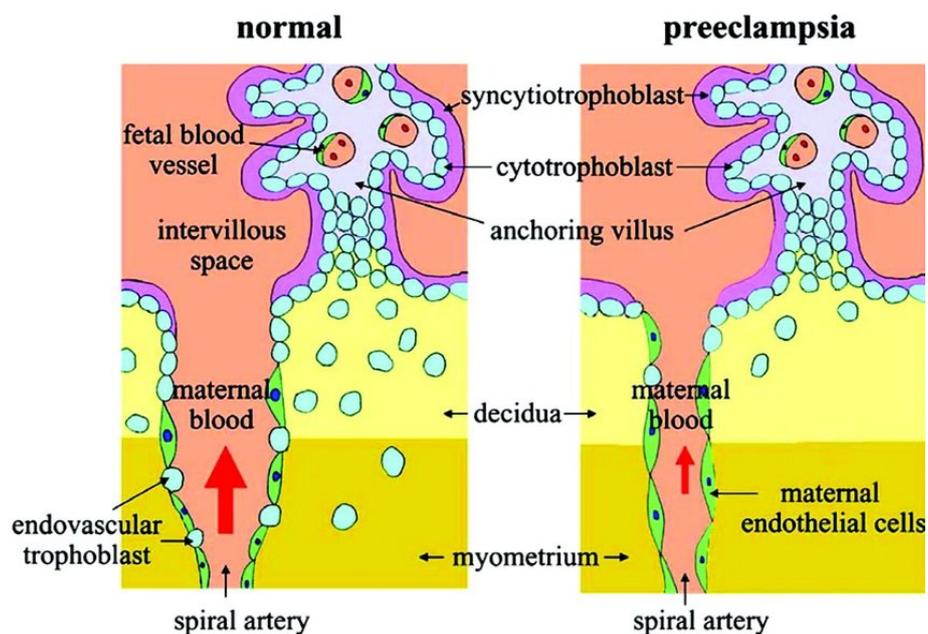


Figure 16 : Placentation normale versus anomalie de placentation (prééclampsie) (133)

Des radicaux libres sont sécrétés par les cellules endothéliales, le stress oxydatif augmente. Une réaction inflammatoire apparaît alors que des facteurs vasoactifs sont libérés par les cellules placentaires, les résistances vasculaires périphériques augmentent, induisant une réaction hypertensive aux retentissements maternels et/ou fœtaux (118) (134).

Différentes étiologies sont évoquées pour expliquer le défaut de remodelage vasculaire utérin, bien qu'elles soient mal connues. On retrouve des facteurs de risque évoqués précédemment tels que :

- l'hypothèse immunologique : liée à une mauvaise reconnaissance maternelle des antigènes paternels ou de l'unité foeto-placentaire chez une primipare (118) ;
- l'hypothèse génétique : prééclampsies familiales avec identification de gènes comme STOX1, qui code pour un facteur de transcription intervenant dans l'invagination trophoblastique (135) ;
- l'hypothèse de l'insuffisance placentaire : distension de l'utérus importante en cas de grossesse multiple, pathologies comme l'HTA chronique ou le diabète qui auraient pu altérer préalablement l'endothélium vasculaire (118).

On comprend que l'hypertension artérielle est une conséquence puisqu'il s'agit alors d'une tentative pour l'organisme de maintenir un débit utéro-placentaire suffisant. C'est pourquoi seul l'arrêt de la grossesse avec la délivrance placentaire peut traiter cette pathologie (118) (132).

II.2.6. Dépistage et critères diagnostiques

L'enquête Esteban révèle qu'en France, 25 % des femmes adultes sont hypertendues, mais seules 63 % en ont connaissance (136). Cela démontre l'importance du dépistage, en particulier chez les femmes en âge de procréer. C'est pourquoi, l'Académie Nationale de Médecine recommande que toutes les femmes enceintes, mensuellement, lors de leur consultation prénatale, se soumettent à une mesure de pression artérielle ainsi qu'à une analyse d'urines afin de rechercher une éventuelle protéinurie (137).

II.2.6.1. Hypertension artérielle gravidique

La possibilité d'hypertension artérielle gravidique est évoquée par au moins deux mesures de PAS et/ou de PAD supérieure(s) aux valeurs normales chez une femme à plus de 20 semaines d'aménorrhée ou en post-partum immédiat (soit 6 semaines post-accouchement) (118) (137).

Tableau 4 : Classification de l'hypertension artérielle gravidique (118) (137)

Classification de l'HTA	PAS	PAD
Gravidique	≥ 140 mm Hg	≥ 90 mm Hg
Gravidique légère à modérée	≥ 140-159 mm Hg	≥ 90-109 mm Hg
Gravidique sévère	≥ 160 mm Hg	≥ 110 mm Hg

Lorsque c'est une hypertension sévère qui est mesurée, le diagnostic est posé d'emblée car la prise en charge doit être immédiate (118) (137).

En revanche, si l'hypertension est qualifiée de légère à modérée, il faudra proposer des mesures hors du cabinet médical pour s'affranchir de l'effet « blouse blanche »⁷ et permettre d'infirmier ou de confirmer le diagnostic (118).

Les conditions de réalisation de la mesure sont essentielles à l'obtention de valeurs fiables.

Avant la mesure, on préconise de ne pas faire de sport, de manger, de boire un café ou encore de fumer. Il est préférable de laisser un délai de 30 minutes entre l'une de ses activités et la mesure tensionnelle (138).

On conseillera ensuite une bonne position : dos maintenu, jambes décroisées et pieds appuyés au sol. Le bras choisi sera nu, posé sur un support et légèrement fléchi pour que le brassard de l'appareil soit à hauteur du cœur (139).

Une période de calme, assis, au repos d'environ 5 minutes est nécessaire avant de lancer la mesure, qui devra être effectuée sans parler, en restant immobile et le plus détendu possible (position « relâchée », par exemple on ne serre pas le poing) (139).

Pour assurer la reproductibilité des mesures, le bras choisi pour effectuer les contrôles tensionnels devra être le même (139).

Le pharmacien recommandera à la patiente l'utilisation d'un autotensiomètre homologué ayant obtenu le marquage CE (140). Il sera de préférence de type brassard huméral, car plus précis, plutôt que poignet même si ce dernier présente l'avantage d'être compact et plus simple à la mise en place. Le brassard utilisé devra être adapté à la morphologie de la patiente, par exemple en cas d'obésité (138).



Figure 17 : Autotensiomètre de poignet (141)

⁷ Augmentation de la tension artérielle constatée uniquement au cabinet médical



Figure 18 : Autotensiomètre de bras (142)

Afin de mettre en évidence une réelle hypertension artérielle, on demande à la patiente de réaliser un relevé d'automesure tensionnelle, en respectant la « règle des trois » (118).

Elle devra effectuer :

- 3 mesures le matin
 - au début du petit-déjeuner avant une éventuelle prise de médicament quel qu'il soit ;
- 3 mesures le soir
 - avant le coucher ;
- 3 jours consécutifs.

Les mesures doivent être espacées de d'environ deux minutes (139).

	JOUR 1		JOUR 2		JOUR 3	
	systolique	diastolique	systolique	diastolique	systolique	diastolique
Matin						
Mesure 1						
Mesure 2						
Mesure 3						
Soir						
Mesure 1						
Mesure 2						
Mesure 3						

Figure 19 : Relevé d'automesure tensionnelle (143)

On calcule ensuite une moyenne des pressions systoliques et diastoliques en additionnant l'ensemble des mesures de l'une et l'autre des catégories et en les divisant par le nombre de mesures finales, c'est-à-dire 18 .

Attention, si l'hypertension artérielle est détectée avant 20 semaines d'aménorrhée ou si elle persiste plus de 6 semaines post-partum, il faudra évoquer une hypertension artérielle chronique, préexistante à la grossesse mais jusqu'alors méconnue (118).

II.2.6.2. Prééclampsie

Le diagnostic de prééclampsie est posé dès lors que l'on constate qu'une patiente souffrant d'hypertension artérielle (gravidique ou préexistante), présente une protéinurie $\geq 0,3$ g/24h, en l'absence d'infection urinaire concomitante (qui expliquerait la fuite de protéines dans les urines) (118).

La protéinurie peut être détectée grâce à une simple bandelette urinaire, ou BU (qui détecte en fait l'albumine, la principale protéine sanguine).

Voici les bonnes pratiques de réalisation de ce test :

- pas de toilette périnéale préalable ;
- utilisation d'un récipient propre et sec mais non stérile ;
- élimination du premier jet urinaire dans les toilettes ;
- recueil du « milieu de jet » ou second jet dans le récipient ;
- effectuer le test immédiatement après la miction ;
- muni de gants, plonger la bandelette dans le récipient en veillant à tremper toutes les zones réactives et la retirer immédiatement ;
- tenir la bandelette horizontalement (évite le mélange des réactifs) et respecter les temps de lecture indiqués par le fabricant ;
- interpréter les résultats obtenus à l'aide de la réglette de référence (144).



Figure 20 : Bandelettes urinaires (145)

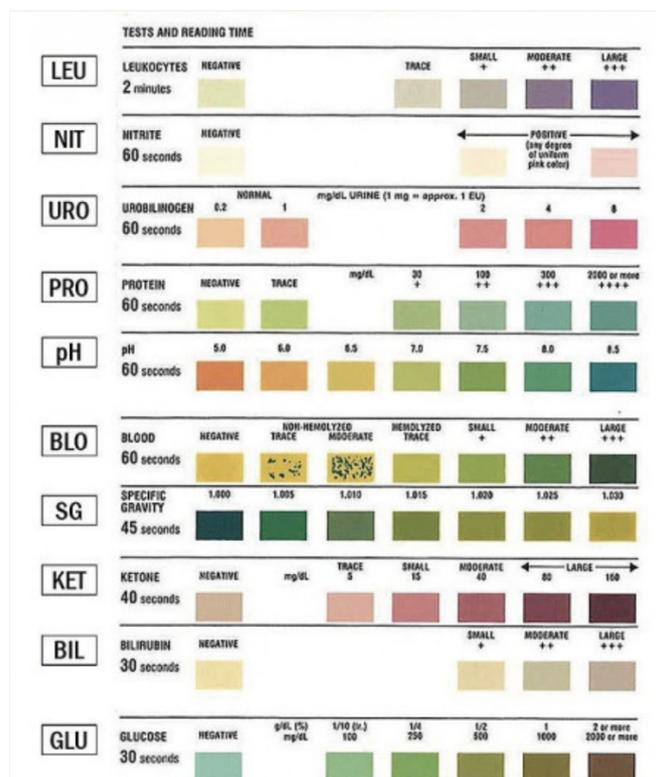


Figure 21 : Réglage de référence pour interprétation de bandelettes urinaires (145)

La quatrième ligne de la règle, indique qu'après 1 minute, si la coloration de la bandelette urinaire correspondant au carré « protéines » est qualifiée par l'effecteur de supérieure à 2 croix, alors l'interprétation est : protéinurie comprise entre 100 et 300 mg/dL.

Si un ECBU, ou Examen Cytobactériologique des Urines doit être effectué, les modalités de réalisation sont modifiées :

- toilette urétrale avec savon ou lingette antiseptique ;
- utilisation d'un flacon stérile dont on pose le couvercle sans en toucher l'intérieur, face interne vers le haut ;
- élimination du premier jet d'urines ;
- recueil dans le flacon du second jet urinaire sans toucher les bords supérieurs du flacon ;
- remplir le flacon à moitié, et finir d'uriner dans les toilettes ;
- refermer le pot, se laver les mains puis inscrire identité, date et heure du recueil ;
- prélèvement à acheminer au laboratoire directement ou à conserver à 4°C au réfrigérateur (délai maximum de 24 heures) (146) (147).



Figure 22 : Pot de recueil d'urines pour ECBU (148)

La présence de protéines dans les urines détectée par simple BU ou mise en évidence par une hyperalbuminurie lors d'un ECBU (par exemple réalisé pour écarter une infection urinaire), doit absolument être confirmée sur un prélèvement urinaire des 24 heures. Voici quelques préconisations pour sa réalisation :

- ne pas commencer l'examen un samedi (il se terminerait alors le dimanche et ne pourrait pas être déposé au laboratoire d'analyse) ;
- la collecte des urines doit débuter un matin au lever, après la première miction matinale, on note sur le pot de recueil son identité et la date et l'heure qui marquent le début des 24 heures ;
- la totalité des urines émises ensuite doivent être recueillies dans un récipient puis transvasées dans le pot prévu à cet effet ;
- le pot doit être placé au réfrigérateur entre les mictions ;
- le prélèvement s'arrête le lendemain matin à l'heure notée sur le pot, en recueillant une dernière fois les urines dedans ;
- le pot doit être acheminé au laboratoire dans la matinée suivant la fin du recueil (149).



Figure 23 : Pot de recueil d'urines des 24 heures (150)

L'étude Prognosis, a souhaité démontrer que le dosage de deux valeurs biologiques permettait l'obtention d'un score de risque de survenue de prééclampsie, à partir de 20 semaines d'aménorrhée.

Le rapport entre le SFlt-1⁸, un récepteur soluble du VEGF⁹, et le PGF¹⁰ est qualifié de :

- faible s'il est < 38
 - il n'y a pas de risque de prééclampsie ;
- élevé s'il est > 38
 - il y a un risque de prééclampsie dans les 4 semaines à venir ;

La Valeur Prédictive Négative, ou VPN, est la probabilité de ne pas avoir la maladie lorsque le résultat est négatif. Ici elle est excellente à 99,3 %, on peut donc conclure avec confiance que les patientes chez qui on détecte un faible score ne feront pas de prééclampsie à court terme.

La Valeur Prédictive Positive ou VPP, est la probabilité d'avoir la maladie lorsque le résultat est positif, en l'occurrence ici, elle est de 36,7 %, donc faible. Ceci nous indique que parmi les femmes qui auront un score > 38, peu seront réellement atteintes de prééclampsie à court terme.

L'intérêt de ce score réside dans le fait d'instaurer une surveillance étroite chez les patientes obtenant un score élevé et d'écartier le risque de prééclampsie chez les autres (119) (151) (152).

II.2.7. Risques de complications liés à l'hypertension artérielle gravidique

II.2.7.1. Complications maternelles

II.2.7.1.1. Prééclampsie sévère

Parmi les femmes atteintes de prééclampsie, 10 % développeront une forme sévère (153).

En 2021, une recommandation émise conjointement par la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) et le CNGOF permet de qualifier une prééclampsie de sévère en se basant sur des critères clinico-biologiques (154).

La prééclampsie sévère se définit donc par une PAS \geq 140 mm Hg et/ou une PAD \geq 90 mm Hg, associée à une protéinurie \geq 0,3 g/24 heures et à au moins l'un des critères suivants :

- HTA sévère avec PAS \geq 160 mm Hg et/ou une PAD \geq 110 mm Hg ou incontrôlée ;
- protéinurie > 3g/24 heures ;
- créatininémie \geq 90 μ mol/L ;
- oligurie \leq 500 mL/24 heures ;
- thrombopénie < 100 000/mm³ ;
- cytolysé hépatique ;
- douleur intense ou persistante « en barre » épigastrique ou de l'hypochondre droit ;
- douleur thoracique ;
- dyspnée ;
- œdème aigu du poumon ;

⁸ Soluble FMS-like Tyrosine Kinase-1

⁹ Vascular Endothelial Growth Factor

¹⁰ Placental Growth Factor

- céphalées sévères ne répondant pas au traitement ;
- troubles visuels ou auditifs persistants ;
- réflexes ostéotendineux vifs ou ROT, diffusés et polycinétiques (c'est-à-dire un réflexe avec une réponse exagérée, se diffusant aux autres muscles et provoquant plusieurs secousses en réponse à une seule stimulation) (154,155).

Certains paramètres doivent être considérés comme des critères de gravité relatifs à la prise en charge :

- douleur intense ou persistante « en barre » épigastrique ou de l'hypochondre droit ;
- céphalées sévères ne répondant pas au traitement ;
- troubles visuels ou auditifs persistants ;
- ROT vifs, diffusés et polycinétiques ;
- œdème aigu du poumon ;
- détresse respiratoire ;
- insuffisance rénale aiguë ;
- HELLP syndrome (154).

II.2.7.1.2. Syndrome HELLP

Le syndrome HELLP complique 5 à 20 % des prééclampsies (153). Il peut apparaître sans HTA préalable et survenir en post-partum chez des patientes atteintes de prééclampsies sévères (118).

Sa définition est biologique puisqu'il associe une hémolyse, une cytolysé hépatique et une thrombopénie. Son nom provient de ces trois critères, avec « H » pour *Haemolysis*, « EL » pour *Elevated Liver enzyme*, et « LP » pour *Low Platelets* (118) (156).

Il s'agit d'une microangiopathie thrombotique dans laquelle on retrouve très souvent une douleur épigastrique ou de l'hypochondre droit (118) (156).

Le syndrome HELLP peut s'accompagner, dans les cas les plus graves, d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), ou encore d'un hématome sous-capsulaire du foie pouvant aboutir à une rupture hépatique avec choc hémorragique (118) (156).

Selon plusieurs études recensées en 2007 par P. Collinet *et al.*, la mortalité maternelle est évaluée entre 1,1 et 24 % (156).

II.2.7.1.3. Hématome rétro-placentaire

Aussi nommé décollement placentaire, l'hématome rétro-placentaire gêne ou stoppe les échanges entre la mère et le fœtus via la formation d'un hématome entre le placenta et l'utérus (118).

C'est une complication gravissime et imprévisible retrouvée en moyenne dans 4 % des prééclampsies sévères (157).

Les symptômes sont caractérisés par une douleur abdominale en « coup de poignard », des métrorragies noires, une hypertonie utérine (« ventre de bois ») et un état de choc s'accompagnant parfois d'une CIVD potentiellement létale (118) (158).

II.2.7.1.4. Éclampsie

L'éclampsie constitue la complication ultime d'une hypertension artérielle gravidique. Il s'agit d'une atteinte neurologique rare, survenant dans moins d'1 % des prééclampsies (118) (159).

Elle se manifeste par une phase inconstante de prodromes avec hausse tensionnelle rapide, troubles visuels (phosphènes, cécité temporaire), troubles auditifs (acouphènes), céphalées intenses résistantes au traitement, œdèmes, ROT vifs, ou encore mouvements anormaux (frissons) (118) (160).

Puis, la crise convulsive de type tonico-clonique généralisée survient. Elle peut se compliquer d'un état de mal convulsif, de problèmes cérébraux (hémorragies, œdèmes), de décollement de la rétine, de coma ou de décès (118) (160).

II.2.7.1.5. Autres complications maternelles

L'étude Conception nous apprend qu'un Accident Vasculaire Cérébral ou AVC survient toutes les 5 000 grossesses en France. Cette pathologie est favorisée par des facteurs de risque dont font partie l'obésité et l'hypertension artérielle (161).

On note dans cette étude que les désordres hypertensifs de la grossesse sont significativement associés à la survenue d'un AVC avec un OR de 4,70 [IC 95 % : 4,12-5,35] (avec une prédominance d'AVC de type hémorragiques (OR de 8,76 [IC 95 % : 7,32-10,49]) par rapport aux AVC ischémiques (OR de 2,90 [IC 95 % : 2,31-3,64])). Il en est de même pour les Syndromes Coronariens Aigus ou SCA, dont les désordres hypertensifs gravidiques sont à nouveau significativement associés avec un OR de 2,09 [IC 95 % : 1,43-3,06] (161).

II.2.7.2. Complications fœtales

L'hypertension artérielle gravidique, la prééclampsie et leurs complications sont à l'origine d'une hypoxie fœtale, c'est-à-dire une baisse de l'apport en oxygène dans les tissus fœtaux, qui peut être aiguë ou chronique (118).

Lorsqu'elle est aiguë elle est en fait ajoutée à des complications maternelles comme le décollement placentaire ou la crise d'éclampsie (118). L'hypoxie subie par le fœtus est à l'origine de RCIU et d'oligoamnios¹¹ (118).

L'étude rétrospective menée à Lille et publiée en 2014, se basant sur des patientes pré-éclampsiques recensées depuis 1996 avait pour but de déceler un lien entre prééclampsie et RCIU. 552 patientes, soit 95,5 % des 578 femmes incluses ont présenté une prééclampsie et les 4,5 % restants ont présenté un HELLP syndrome. Le taux de RCIU relevé était de 66,3 %. Il existe un lien fort entre la présence d'une pathologie hypertensive et la survenue d'un RCIU (162). Le diagnostic du RCIU repose sur l'échographie : on observe une cassure ou une stagnation des biométries fœtales¹² et de la hauteur utérine (118).

L'oligoamnios est lié à la diminution de la diurèse fœtale, le fœtus baigne alors dans moins de liquide amniotique du fait de l'hypoxie à laquelle il est soumis (118).

¹¹ Quantité insuffisante de liquide amniotique

¹² Mesures échographiques de certaines structures fœtales permettant d'apprécier leur croissance et leur maturité (163)

Les complications obstétricales et néonatales liées à l'hypertension artérielle gravidique et/ou à la prééclampsie seront traitées dans la partie portant sur l'accouchement et le post-partum.

II.2.8. Prise en charge de l'hypertension artérielle gravidique

L'intérêt de la mise en place d'un traitement est limité puisque l'hypertension artérielle est en fait un symptôme qui ne sera résolu qu'en mettant fin à la grossesse. Cette issue, seul traitement curatif, se justifie lors de formes sévères surtout si le terme est proche (117) (118).

Le but de la prise en charge de la patiente est d'éviter la survenue d'à-coups hypertensifs afin de réduire le risque de complications (117) (118).

II.2.8.1. Mesures non médicamenteuses

Le repos constitue l'élément essentiel du traitement, c'est pourquoi un arrêt de travail doit être prescrit. Il est primordial que la patiente puisse s'allonger en décubitus latéral gauche afin de limiter la compression utérine de la veine cave inférieure pour permettre d'améliorer la perfusion placentaire (164).

Le second élément clé de la prise en charge est la surveillance étroite de la patiente par le biais d'une hospitalisation immédiate pour des formes hypertensives sévères, ou bien ambulatoire pour des formes d'hypertensions légères à modérées. La patiente aura alors des consultations rapprochées pour déceler immédiatement une évolution de la pathologie. Dans ce cas, l'automesure tensionnelle est utile lorsqu'elle est correctement réalisée, d'où la nécessité d'un bon accompagnement de la patiente par l'ensemble des professionnels de santé qu'elle sera amenée à côtoyer (médecin traitant, gynécologue-obstétricien, sage-femme, pharmacien). Dès le diagnostic, un carnet de suivi « grossesse et HTA », devrait être remis à la patiente afin de mieux coordonner les soins. Ce type de carnet peut intégrer les informations relatives à la patiente (antécédents, traitements, autres pathologies...) et à sa grossesse (date de début et date prévue pour le terme, évolution pondérale, mesures de pressions artérielles, résultats des bandelettes urinaires...) (165) (166).

II.2.8.2. Hypertension artérielle gravidique : place de la thérapeutique

L'instauration d'un traitement antihypertenseur sera requise lorsque la PAS est ≥ 160 mm Hg et/ou que la PAD est ≥ 110 mm Hg. En revanche, dans le cadre de valeurs de pressions artérielles plus modérées, la mise en place d'une thérapeutique sera conditionnée par le niveau de risque cardiovasculaire de la patiente (antécédents cardiovasculaires, diabète...) (165).

L'objectif tensionnel à atteindre chez une patiente traitée est : 85 mm Hg < PAD < 100 mm Hg et PAS < 160 mm Hg (165).

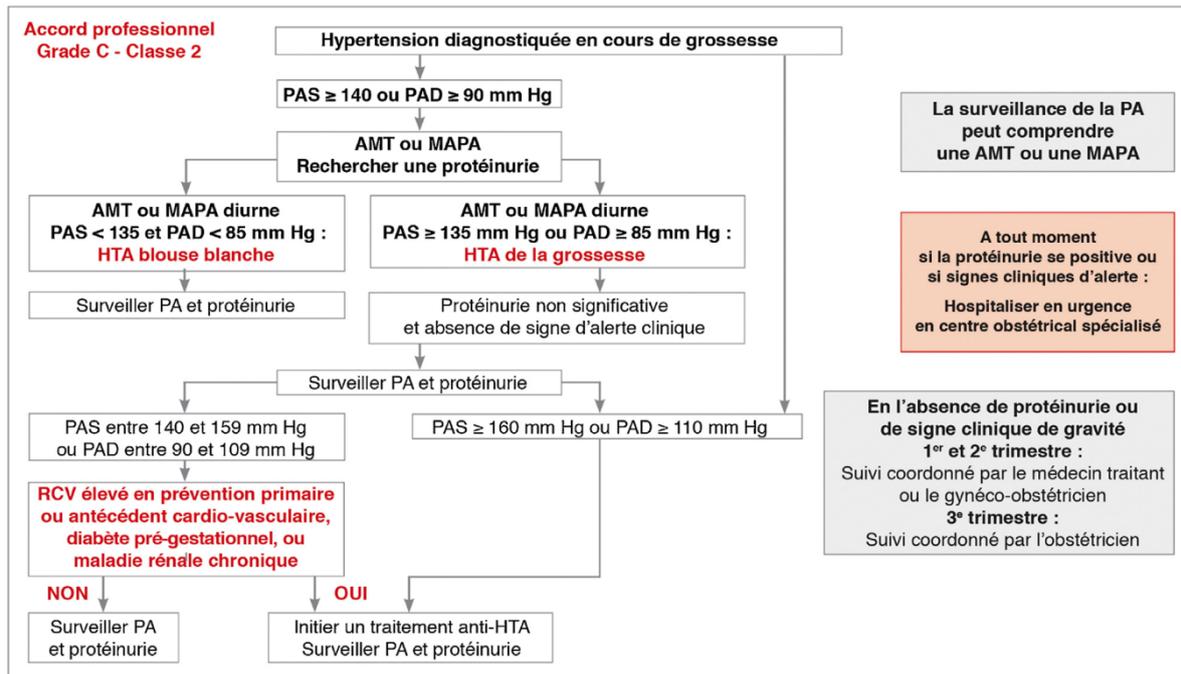


Figure 24 : Recommandations de prise en charge de l'HTA gravidique selon le CNGOF et la SFHTA (165)

Le prescripteur aura le choix entre 4 molécules selon le terrain de la patiente : alpha-méthylodopa, labétalol, nifédipine ou nicardipine (165).

L'alpha-méthylodopa, ou Aldomet®, est un antihypertenseur sympatholytique d'action centrale qui traverse le placenta mais qui n'est pas tératogène et qui bénéficie de nombreuses données rassurantes sur son utilisation au cours de la grossesse. La patiente doit être avertie qu'une sédation transitoire peut se manifester au début du traitement. C'est la raison pour laquelle l'augmentation posologique doit être accentuée sur la prise du soir. Le pic de baisse de pression artérielle a lieu au bout de 4 à 6 heures. Il convient de vérifier que la patiente ne souffre pas de troubles hépatiques, ce qui contre-indiquerait l'utilisation de ce traitement. Enfin, l'alpha-méthylodopa est excrété en faible quantité dans le lait maternel, rendant possible son usage en cas d'allaitement (167) (168).

Le labétalol, ou Trandate®, est un alpha-bloquant et un bêtabloquant non cardio-sélectif dont l'utilisation est compatible avec la grossesse quel que soit le terme. Il est contre-indiqué en cas d'asthme ou de certaines pathologies cardiovasculaires (bradycardie, angor de Prinzmetal, insuffisance cardiaque congestive non contrôlée...). Lors des premières semaines de traitement il est possible de ressentir fatigue, céphalées, vertiges ou d'être sujet à l'insomnie. On conseillera à la femme enceinte de ne pas se lever brusquement et de s'asseoir quelques instants lorsqu'elle souhaite passer de la position assise à debout en raison d'une potentielle hypotension orthostatique, fréquente sous labétalol. La prise du comprimé doit se faire après les repas. Attention au nouveau-né de mère traitée par bêtabloquant qui doit être l'objet durant ses premières heures de vie d'une surveillance accrue (risque d'hypoglycémie néonatale ou de bradycardie). L'utilisation du labétalol est compatible avec l'allaitement (169) (170).

La nifédipine ou Adalate® et la nicardipine ou Loxen® sont deux dihydropyridines appartenant à la famille des inhibiteurs calciques sélectifs, à effet vasculaire. La nifédipine doit être utilisée en première intention car il s'agit de la mieux connue lors d'un usage gestationnel. Les comprimés seront pris de préférence avant les repas. La prescription de ces molécules sera proscrite en cas d'infarctus du myocarde récent, d'angor instable ou de sténose aortique. Les effets indésirables décrits sont principalement liés à la vasodilatation : céphalées, bouffées vasomotrices ou flush. La nifédipine étant métabolisée par le cytochrome P450 3A4, les substances inhibitrices de ce cytochrome, comme le jus de pamplemousse, peuvent entraîner une hausse des concentrations en principe actif ce qui amène à l'accroissement de l'effet thérapeutique antihypertenseur. La quantité de nifédipine ou de nicardipine via la lait maternel étant très faible la continuité du traitement est envisageable si nécessaire lors de l'allaitement (171) (172) (173) (174) (175).

II.2.8.3. Prééclampsie et éclampsie

Dans le cadre d'une prééclampsie, l'hospitalisation doit se faire dans un centre de médecine périnatale qui puisse prendre en charge la mère et l'enfant en cas de complications (par exemple, nécessité d'un niveau III si le terme de la grossesse est < 32 SA) (118).

La prévention de la survenue d'une prééclampsie par aspirine faiblement dosée (de 75 à 160 mg) est recommandé uniquement lorsqu'il existe un antécédent personnel de prééclampsie. La prise d'aspirine doit se faire dans ce cadre dès la fin du premier trimestre de grossesse et idéalement jusqu'à 35 SA (165). L'efficacité de l'aspirine fût le sujet de nombreuses études dont la finalité était de préjuger de son pouvoir préventif vis-à-vis des prééclampsies. En 2007, une méta-analyse menée sur 32 217 femmes provenant de 31 essais sur le sujet a permis d'établir que le risque relatif de développer une prééclampsie avant 34 SA, chez une femme avec antécédent de prééclampsie, sous traitement anti-agrégant plaquettaire, était de 0,90 (176).

En revanche, l'aspirine faible dose n'est pas recommandés en l'absence d'antécédent de prééclampsie et ceci même lorsqu'il existe d'autres facteurs de risque (obésité, diabète, HTA chronique...) (165).

Comme nous l'avons vu auparavant, le traitement étiologique et curatif de la prééclampsie repose sur l'arrêt de la grossesse. Selon le terme, la sévérité de la symptomatologie maternelle et les conséquences fœtales engendrées, la question de l'extraction fœtale doit être posée. Dans la majorité des cas, entre 24 et 34 SA, la poursuite de la grossesse est à privilégier. *A contrario*, avant 24 SA et après 34 SA, notamment en cas de forme sévère, l'option la plus raisonnable est souvent de mettre fin à la grossesse. Avant 24 SA on orientera sur une interruption de grossesse pour préserver la santé maternelle. Après 34 SA, on proposera une césarienne. À partir de 37 SA un déclenchement avec accouchement par voie basse pourra même être envisagé (118) (165).

Gradation : Grade B - Classe 2			
Pré-éclampsie < 24SA	Pré-éclampsie 24-34 SA	Pré-éclampsie 34-36 SA	Pré-éclampsie > 37 SA
<ul style="list-style-type: none"> • PES : interruption de grossesse à discuter • PEM : expectative 	<ul style="list-style-type: none"> • PES : expectative à discuter • PEM : expectative 	<ul style="list-style-type: none"> • PES : accouchement • PEM : expectative 	<ul style="list-style-type: none"> • PES : accouchement • PEM : accouchement
Légende : PEM : pré-éclampsie modérée ; PES : pré-éclampsie sévère ; SA : semaine d'aménorrhée			

Figure 25 : Prise en charge de la prééclampsie concernant le devenir de la grossesse selon la sévérité (165)

Les paramètres qui aident à prendre la décision de stopper ou non la grossesse sont :

- la sévérité de la pathologie ;
 - la présence de critère de gravité de la prééclampsie oriente la prise en charge ;
- le nombre de SA ;
 - l'étude Epipage 2, datant de 2011, montre que le taux de survie des enfants nés avant 24 SA est inférieur à 1 % (on parle de limite de viabilité), ce pourcentage augmentant avec le nombre de SA, jusqu'à 99 % pour un nouveau-né entre 32 et 34 SA (177) (178) ;
- l'estimation du poids du fœtus ;
 - les services de néonatalogie prennent en charge nouveau-nés à partir de 500 g ;
- la vitalité fœtale (165).

La corticothérapie trouve sa place dans les recommandations afin de diminuer la morbidité et la mortalité néonatale. Elle se présente sous la forme d'une injection prénatale entre 24 et 34 SA, de 12 mg de bétaméthasone ou Célestène Chronodose® par voie intramusculaire, à renouveler 24 heures plus tard. L'indication précise est la prévention anténatale de la maladie des membranes hyalines, le but étant l'induction de la maturation fœtale. Cette pathologie, liée à un manque de surfactant pulmonaire¹³ est à l'origine de détresses respiratoires chez le nouveau-né. L'injection est discutée lorsque l'extraction du fœtus est envisagée rapidement. En effet, on administre la corticothérapie a minima un jour avant la date envisagée pour l'accouchement. L'injection sera contre-indiquée en cas d'état infectieux ou de troubles de la coagulation. L'association avec les traitements antihypertenseurs est à prendre en compte puisqu'elle entraîne une diminution de leur action par rétention hydrosodée des corticoïdes (118) (165) (180).

¹³ Ensemble de phospholipides saturés et de protéines formant un film qui tapisse les alvéoles pulmonaires et joue un rôle essentiel dans leur tensioactivité en les empêchant d'être collabées en fin d'expiration (179)

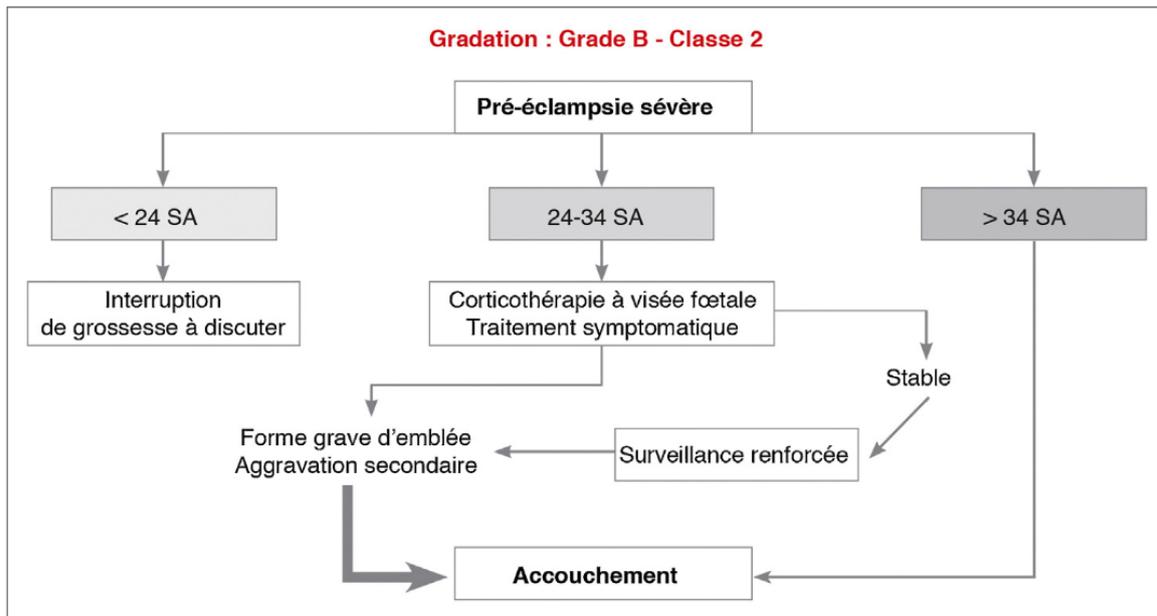


Figure 26 : Prise en charge de la prééclampsie selon le terme (165)

Le traitement antihypertenseur doit être instauré par voie intraveineuse dès lors qu'une prééclampsie sévère avec signe de gravité est diagnostiquée. En première intention, c'est le labétalol qui sera administré. S'il existe une contre-indication à son utilisation ou qu'il n'est pas suffisamment efficace, on envisagera alors l'utilisation de nicardipine ou d'urapidil (alpha-bloquant) toujours en IV. Dès le contrôle de l'hypertension artérielle, un relais *per os* sera envisagé avec l'une des 4 molécules vue dans la partie précédente (118).

En outre, le sulfate de magnésium ($MgSO_4$) est recommandé en perfusion IV plus particulièrement quand la naissance est envisagée avant 34 SA et/ou que la mère présente des signes neurologiques majorant le risque de survenue d'une éclampsie. Le $MgSO_4$ est un neuroprotecteur. L'essai Magpie, publié en 2002 dans *The Lancet*, réalisé sur 10 141 femmes comparant l'utilisation du $MgSO_4$ *versus* placebo a permis de démontrer que l'administration de sulfate de magnésium réduit de moitié le risque de crise d'éclampsie (118) (165) (181).

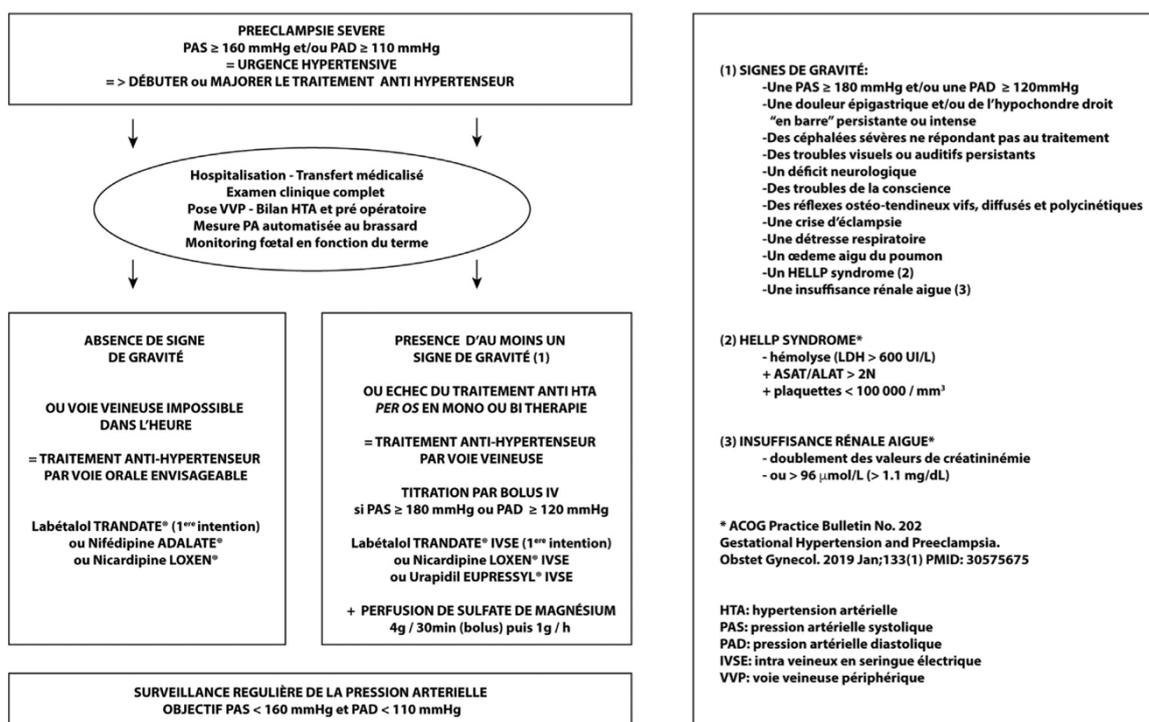


Figure 27 : Algorithme de prise en charge d'une prééclampsie sévère (182)

Enfin, si la crise d'éclampsie se présente tout de même, des mesures de réanimation materno-fœtale seront prises immédiatement avec pour priorité le dégagement des voies respiratoires afin d'empêcher l'asphyxie. Ensuite on administrera un anticonvulsivant puis dès la fin des convulsions l'extraction fœtale sera programmée en urgence (183).

II.2.8.4. Mises en garde particulières

Lorsque l'on pense à l'hypertension artérielle, on pense systématiquement au célèbre régime « sans sel ». Il convient de mettre en garde la patiente souffrant d'hypertension artérielle gravidique contre l'instauration d'un régime désodé. En effet, cette « fausse bonne idée » aurait pour conséquence une aggravation de l'hypovolémie à l'origine d'une hypoperfusion placentaire accrue (117) (118) (165).

Le traitement antihypertenseur doit être surveillé et réévalué régulièrement puisqu'une baisse trop importante de la pression artérielle maternelle conduirait à une mauvaise vascularisation utéro-placentaire et impacterait ainsi le développement fœtal en aggravant l'hypoxie (117).

Les traitements de la famille des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou de celle des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont formellement contre-indiqués lors des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse en raison de leur fœtotoxicité qui se manifeste au niveau rénal et provoque oligoamnios voir anamnios chez le fœtus et une insuffisance rénale chez le nouveau-né (117) (184).

II.3. Autres complications

II.3.1. Complications thromboemboliques

L'obésité constitue un facteur de risque de maladie thromboembolique veineuse ou MTEV, terme englobant les thromboses veineuses et les embolies pulmonaires. Cette association entre la MTEV et l'obésité a été mise en évidence à plusieurs reprises pour démontrer en moyenne un risque 2,5 fois plus élevé de thrombose veineuse ([IC 95 % : 2,49-2,51]) et 2,2 fois plus important d'embolie pulmonaire ([IC 95 % : 2,20-2,23]) par rapport à des sujets non obèses (185). Une étude de cohorte prospective menée de 1984 à 2002 sur 87 226 femmes établit une association linéaire entre IMC et risque d'embolie pulmonaire. Le risque relatif croît avec la hausse de l'IMC, avec par exemple, un risque multiplié par 6 pour un IMC ≥ 35 kg/m² (186).

La MTEV est difficilement diagnostiquée puisque certains symptômes peuvent être masqués chez les patients en situation d'obésité. On peut citer les œdèmes des membres inférieurs qui compliquent la mise en évidence d'une thrombose veineuse ou bien la dyspnée qui est commune à l'embolie pulmonaire et à l'obésité (185).

Comme nous l'avons vu précédemment dans la physiopathologie de l'obésité, il existe un état inflammatoire chronique. Ceci est à l'origine de l'activation des voies de signalisations pro-thrombotiques. On note également une altération de la fibrinolyse¹⁴, processus en partie régulé par le PAI-1 ou Inhibiteur de l'Activateur du Plasminogène 1. Sécrété par plusieurs tissus, dont le tissu adipeux, son taux est de fait supérieur chez une personne obèse. Le PAI-1 inhibe la fibrinolyse. Enfin, la stase veineuse liée à la surcharge pondérale, la sédentarité plus importante en cas d'obésité accroissent le risque thrombotique (185) (188).

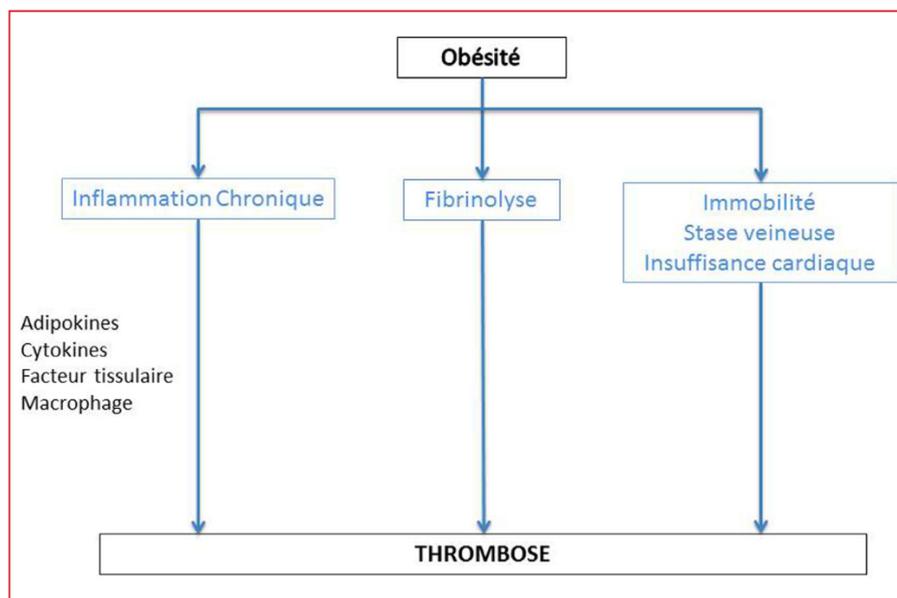


Figure 28 : Mécanismes à l'origine de thrombose en cas d'obésité (185)

¹⁴ Dégradation du caillot de fibrine par la plasmine (187)

La grossesse représente elle-même un facteur de risque de MTEV. En effet, au cours de la gestation on constate une baisse de la fibrinolyse, une augmentation de la viscosité sanguine et une hypercoagulabilité. L'utérus comprime peu à peu la veine cave inférieure dont la fonction est d'assurer le retour du sang des jambes vers le cœur. Le tonus veineux diminue alors que le volume sanguin croît ; le sang stagne dans les jambes, on parle de stase. L'état pro-coagulant associé à la stase veineuse physiologique, multiplie par 2 à 5 fois le risque de complications thromboemboliques (189) (190) (191).

On comprend aisément pourquoi le risque de MTEV est accru lorsque l'on associe obésité et grossesse.

II.3.1.1. Prévention et prise en charge

II.3.1.1.1. Compression médicale

Afin de prévenir la survenue de désordres thromboemboliques, le port de compression médicale est fortement recommandé. Il peut s'agir de chaussettes, de bas ou de collants de classe II exerçant une pression de 15 à 20 mmHg. Le pharmacien pourra aiguiller la patiente quant au choix de sa compression selon ses spécificités individuelles. La prise de mesure sera effectuée à l'officine, jambes dénudées, debout, sans chaussures ni chaussettes. On conseillera aux patientes de venir le matin afin d'obtenir des mesures fiables adaptées à leurs morphologies (au cours de la journée du fait de l'activité ou de la chaleur par exemple les membres inférieurs gonflent) (192).



Figure 29 : Prise de mesure pour la délivrance de compression veineuse (193)

La sécurité sociale rembourse partiellement les produits de compression veineuse (dans la limite de 4 par an) lorsqu'ils sont prescrits, la partie restante pouvant être prise en charge par la mutuelle de la patiente. La garantie émise par les fabricants est de 6 mois, mais on conseille de renouveler sa compression tous les 3 mois.

Le port doit se faire depuis le matin au lever jusqu'au soir au coucher. Il est nécessaire de prévenir de la difficulté à enfiler la compression liée à la pression exercée qui permet de favoriser le retour veineux.

Lors de la délivrance, le pharmacien devra prodiguer quelques conseils concernant l'entretien :

- un lavage quotidien de son produit de compression ;
- un nettoyage à la main ou à la machine à 30°C dans un filet protecteur sans adouccissant ;
- un séchage éloigné d'une source de chaleur (soleil, radiateur...) ;
- un séchage à plat afin de ne pas détendre le produit ;
- une hydratation des jambes uniquement après avoir enlevé son produit de compression pour ne pas altérer le tissu.

Il convient d'être vigilant quant à la présence d'un accroc qui enlèverait au produit son action, attention de ce fait au port de bagues ou aux ongles longs lors de la mise en place (192).

II.3.1.1.2. Traitements médicamenteux

La mise en place d'un traitement anticoagulant sera conditionnée par le niveau de risque, lui-même évalué par l'équipe médicale selon les antécédents personnels de la patiente et la présence ou non de comorbidités (obésité, HTA, varices, âge > 35 ans...) (190).

L'utilisation des anticoagulants oraux est contre-indiquée (sauf exception¹⁵). En effet, les antivitamine K ou AVK et les anticoagulants oraux directs ou AOD passent au travers de la barrière placentaire et sont qualifiés de tératogènes avérés pour les AVK et soupçonnés mais trop peu étudiés pour les AOD (194) .

En prophylaxie de la MTEV ou en traitement curatif le choix se portera de fait sur les antithrombotiques injectables de type héparines. Ces molécules ne traversent pas la barrière fœtoplacentaire et leur usage au cours de la grossesse est bien documenté et exclut tout risque de tératogénicité ou de malformations fœtales ou néonatales (195).

Il existe deux types d'héparines :

- les Héparines Non Fractionnées ou HNF (par exemple l'héparine calcique ou Calciparine®) ;
- les Héparines de Bas Poids Moléculaire ou HBPM (par exemple l'énoxaparine ou Lovenox®).

L'utilisation des HBPM est privilégiée pour plusieurs raisons. Tout d'abord elles ont une très bonne biodisponibilité et se lient moins aux protéines plasmatiques, contrairement aux HNF, ce qui entraîne moins de variabilités inter et intra-individuelles. De plus, des résistances au traitement sont possibles sous HNF, notamment lors de la grossesse, nécessitant des doses anormalement élevées. Les effets indésirables des héparines surviennent plus fréquemment

¹⁵ Utilisation des AVK possible chez des patientes porteuses de valves cardiaques mécaniques

et sous des formes plus graves avec HNF *versus* HBPM : hémorragies, ostéoporose, thrombopénies induites par l'héparine ou TIH (196).

On réserve l'utilisation des HNF à des cas particuliers comme une insuffisance rénale sévère, qui contre-indique l'utilisation d'une HBPM qui est majoritairement éliminée par cette voie ou encore lorsque la pathologie thrombotique survient proche du terme et où l'administration d'une HNF, à demi-vie courte, est préférable (194).

Les HBPM sont présentées sous forme de seringues préremplies qui doivent être injectées par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale. Une réaction au point d'injection de type hématome, douleur ou œdème est fréquente (197).

La surveillance biologique de l'héparinémie n'est pas toujours nécessaire. Elle est conseillée lors de la grossesse du fait de l'augmentation du volume de distribution du médicament et de la clairance accrue, mais aussi en cas d'obésité car les HBPM sont peu distribuées dans le tissu adipeux. En revanche, une prise de sang hebdomadaire est recommandée pour surveiller la numération plaquettaire (qui pourrait être diminuée en cas d'évènement indésirable de type TIH) (198).

Le danaparoïde sodique ou Orgaran®, antithrombotique anti-Xa n'est pas mentionné sur le CRAT, en revanche dans son RCP on peut lire qu'il a été administré dans plus de 60 grossesses sans problème. En conséquence, en l'absence d'alternative thérapeutique il est possible de l'utiliser (199).

Le fondaparinux, ou Arixtra®, antithrombotique inhibiteur du facteur Xa, peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse lorsque la prescription d'une HBPM n'est pas envisageable. Un passage transplacentaire existe, cependant il est faible et n'a fait l'objet d'aucune publication mettant en évidence un effet néfaste pour le bébé (toutefois peu de données sont disponibles sur son utilisation en cours de grossesse, c'est pour cela que son usage est restreint à l'impossibilité d'utiliser une héparine) (200) (201).

III. Période périnatale, accouchement, post-partum et devenir

L'obésité, par le biais des différentes pathologies que nous avons étudiées précédemment au cours de la grossesse, peut engendrer pléiade de complications lors de l'accouchement, du post-partum, et de façon malheureusement plus pérenne pour l'avenir de la mère et de son enfant.

III.1. Période périnatale et accouchement

III.1.1. Complications maternelles

Tout d'abord, il faut s'assurer que la maternité dispose des équipements techniques nécessaires à la prise en charge optimale d'une patiente obèse afin d'éviter toute perte de chance pour la mère et son enfant : réglages des appareils échographiques pour une bonne visibilité fœtale, tables opératoires et tables d'accouchement supportant le poids de la patiente ; idem pour les fauteuils roulants ou encore les brassards pour la mesure tensionnelle (202) (203).

La prise en charge anesthésique devra également être anticipée avec une consultation dédiée avant le 3^e trimestre, quand pour les grossesses non compliquées, les rendez-vous s'effectuent seulement au huitième mois. L'anesthésiste pourra évaluer le retentissement de l'obésité sur l'état cardiovasculaire et respiratoire de la patiente et rechercher d'éventuelles gênes à l'accès veineux. L'obésité est une indication à l'analgésie péridurale pendant le travail ; l'anesthésiste doit donc devancer les complications liées à cet acte comme la difficulté de prise de repères anatomiques, l'utilisation d'aiguilles plus longues, tout cela accroissant le risque d'effraction de la dure-mère. Dans le cadre d'une césarienne, la rachianesthésie, de type loco-régionale doit être privilégiée afin de ne réserver qu'aux urgences l'anesthésie générale, associée à une hausse de la mortalité maternelle. La gestion de l'intubation est ainsi primordiale dans un contexte où des modifications physiologiques liées à la gestation sont présentes. Des changements sur les voies aériennes supérieures s'opèrent avec possibilité d'œdème laryngé, la position de l'utérus accroît la pression intra-abdominale, ce qui a des conséquences sur le diaphragme et les volumes respiratoires, et enfin, en appuyant sur l'estomac, l'utérus favorise le reflux gastro-œsophagien d'où un risque majoré de régurgitation lors de l'anesthésie. Ces éléments, associés à la baisse de capacité pulmonaire ou la hausse de pression intra-abdominale que l'on retrouve chez une patiente obèse non gestante, permettent de comprendre l'enjeu de l'intubation chez la parturiente obèse (204) (205) (206) .

L'accouchement d'une patiente obèse fait plus fréquemment l'objet d'un déclenchement artificiel. Ce process consiste à obtenir des contractions utérines par l'administration intravaginale d'un gel de prostaglandines¹⁶ ou via une perfusion intraveineuse d'ocytocine¹⁷ afin de démarrer le travail (209). Une étude rétrospective menée en 2002 à Angers pendant un an retrouve un pourcentage de déclenchement presque deux fois plus élevé chez les patientes obèses (17,9 %) *versus* non obèses (9,4 %) (210).

Attention, le déclenchement du travail n'empêche pas la nécessité ultérieure d'une césarienne puisque l'utérus peut aussi se contracter de façon excessive ou bien la dilatation du col peut stagner (209). Selon Wolfe *et al.*, le taux d'échec au déclenchement est plus élevé en cas

¹⁶ Hormones qui permettent la maturation du col et l'induction de contractions utérines (207)

¹⁷ Hormone favorisant la survenue et l'intensité de contractions utérines (208)

d'obésité (29 %) par rapport à un IMC dans la norme (13 %) (211). Le déclenchement est même associé à un plus fort taux de césarienne, avec 33 % chez la parturiente obèse contre seulement 16,6 % chez la non-obèse (212) .

Les principaux motifs de déclenchement relevés lors de l'Enquête Nationale Périnatale 2021 sont :

- une grossesse prolongée (41⁺⁰ SA) ou terme dépassé (42⁺⁰ SA) (213);
- une rupture prématurée des membranes¹⁸ ;
- une anomalie de la présentation ;
- un RCIU ;
- une macrosomie ;
- une anomalie de la vitalité fœtale ;
- un utérus cicatriciel ;
- un diabète gestationnel ou préexistant ;
- une hypertension artérielle gravidique ;
- une autre pathologie maternelle (7).

L'importance accrue des grossesses prolongées chez les patientes obèses est en lien avec la moindre fréquence de travail spontané. Cette donnée a fait l'objet de plusieurs études qui ont avancé plusieurs hypothèses. Les constatations qui ont été faites démontrent que la leptine présente un effet d'inhibition sur les contractions utérines et que le déséquilibre hormonal ambiant dans l'obésité perturbe les interactions entre l'ocytocine et ses récepteurs (215)

La césarienne, se définit comme une « *opération chirurgicale qui consiste à extraire le fœtus par incision de la paroi abdominale et de l'utérus, quand l'accouchement est impossible par les voies naturelles* » (216).

Le CHU de Toulouse relève entre 2007 et 2011, un mode d'accouchement par césarienne pour 32,3 % des patientes obèses et pour seulement 16 % des patientes de poids normal (212). La prévalence d'utérus cicatriciels augmente de façon linéaire avec le taux de césariennes puisque l'on parle alors d'un utérus porteur de cicatrices provoquées dans l'immense majorité des cas par une césarienne. La possibilité de succès d'un accouchement par voie basse dans l'avenir devient faible et le risque d'une rupture utérine lors d'une grossesse future est alors significativement augmenté (217).

Les causes de césariennes sont les mêmes que celles relatives au déclenchement (7). Par exemple, le recours plus élevé à ce mode d'accouchement peut s'expliquer par les complications engendrées par un diabète gestationnel : disproportion fœto-pelvienne du fait d'une macrosomie conduisant à des traumatismes de la filière génitale plus fréquents voire à des déchirures cervico-vaginales périnéales. Enfin l'allongement du travail associé à la macrosomie peut entraîner une surdistension utérine augmentant ainsi le risque d'hémorragie de la délivrance en post-partum. (73) (87).

En France, la césarienne est à l'origine d'un risque de mortalité maternelle multiplié par 3,5 comparativement à un accouchement par les voies naturelles (218).

¹⁸ Libération du liquide amniotique avant le début du travail (214)

III.1.2. Complications fœtales et néonatales

III.1.2.1. Complications imputables à l'obésité

III.1.2.1.1. Macrosomie et dystocie des épaules

La macrosomie fœtale est usuellement définie par un poids de naissance supérieur ou égal à 4 kg (219). Elle concerne en moyenne 5 à 10 % des naissances (220). En 2021 en France, l'enquête nationale périnatale retrouve 8,7 % d'enfants macrosomes quand le taux de macrosomie en 2016 était de seulement 5 % (7).

Le CNGOF identifie plusieurs facteurs prédisposants à la macrosomie :

- l'obésité maternelle ;
- le poids de naissance de la mère ;
- le sex-ratio en défaveur des garçons (67 % *versus* 33 % de filles) ;
- l'âge maternel ≥ 35 ans ;
- la multiparité ;
- un antécédent de macrosomie ;
- une prise de poids importante ;
- le dépassement de terme ;
- un diabète ;
- un hydramnios (219).

La relation entre l'IMC pré-gestationnel et la macrosomie est linéaire ; le risque d'avoir un enfant macrosome est multiplié par 2 à 3 lorsque la parturiente obèse prends plus de 14 kg au cours de la gestation (221). Au CHU de Toulouse, entre 2007 et 2011, on retrouve un risque d'avoir un enfant macrosome multiplié par 1,9 chez l'obèse et même par 2,5 dans l'obésité de classe III (212). La macrosomie représente la complication majoritaire d'un diabète gestationnel puisqu'elle concerne 15 à 30 % des parturientes atteintes de cette pathologie. En revanche, il n'y a que 10 % des macrosomies qui seraient attribuables au diabète gestationnel (222). Le facteur de risque « ≥ 35 ans » se justifie par la survenue plus fréquente de complications avec un âge maternel avancé comme nous l'avons vu en première partie. La naissance d'un enfant plus gros est facilement expliquée lorsque la prise de poids au cours de la grossesse a été importante ou que le terme est dépassé.

Il est aisé de comprendre comment le fœtus d'une patiente diabétique devient macrosome. En effet, la mère est en hyperglycémie et on sait que le glucose traverse la barrière fœtoplacentaire. C'est pourquoi le fœtus, qui a de fait un taux élevé de sucre dans le sang, va produire en réponse plus d'insuline. L'étude HAPO a d'ailleurs démontré que la glycémie maternelle est corrélée à l'hyperinsulinisme fœtal. L'insuline, hormone anabolisante, est un facteur de croissance essentiel à l'enfant qui, par son effet trophique, stimule l'arrivée et l'utilisation des nutriments au niveau de ses cibles (particulièrement les tissus adipeux). C'est donc l'hyperinsulinisme fœtal qui va induire une croissance « anormale » du bébé (81) (223).

En revanche, chez l'obèse indemne de diabète gestationnel, les mécanismes aboutissant à la macrosomie ne sont pas encore clairement identifiés. L'hypothèse avancée fait état d'un flux énergétique important transmis au bébé combiné à un hyperinsulinisme réactionnel (219) (224).

La HAS nous indique que 4 à 11 % des macrosomies se compliquent par une césarienne, une dystocie des épaules, ou encore des lésions du plexus brachial (222).

La dystocie des épaules est une complication grave qui surgit lors d'un accouchement par voie basse avec une présentation céphalique du bébé. Il s'agit d'une urgence obstétricale qui implique le recours à des manœuvres spécifiques afin de dégager les épaules du bébé qui sont coincées après expulsion de la tête. Plus simplement, on peut dire que les épaules du bébé sont trop larges par rapport au bassin maternel. Sa prévalence est de 0,5 à 1 % des accouchements par voies naturelles. Le risque de dystocie des épaules est multiplié par 2 à 4 chez un enfant de mère atteinte de diabète gestationnel ou souffrant d'obésité. Le principal facteur de risque de cette complication étant évidemment la macrosomie, qui conduit à un risque 6 à 20 fois plus élevé de dystocie des épaules (225).

La dystocie est elle-même source d'éventuels traumatismes obstétricaux liés à une traction excessive afin de dégager l'enfant lors de l'accouchement : fractures (en particulier claviculaires) ou lésions du plexus brachial¹⁹. La survenue de ces événements est heureusement rare et doit être prévenue par la présence d'un pédiatre lors de la naissance (226). La dystocie des épaules est également un facteur de risque d'asphyxie périnatale, qui peut être expliquée par un travail allongé ou par les manœuvres obstétricales nécessaires, donc un retard à l'expulsion du bébé (226).

Les conséquences d'un poids élevé à la naissance et de ses potentielles complications touchent l'enfant, mais aussi la mère qui, du fait d'une disproportion fœto-pelvienne, aura plus de risque de subir une césarienne, ou bien d'avoir des lésions cervico-vaginales (220).

Le dépistage de la macrosomie a lieu par estimation du poids fœtal à l'échographie (219). Lorsque l'on détecte un enfant à risque de macrosomie, on ne peut pas le « traiter » afin d'obtenir un infléchissement de la croissance fœtale hormis en présence de diabète gestationnel, où la prise en charge de la mère permet de réduire le risque. La conduite à tenir consiste à surveiller la croissance du fœtus et à évaluer le bénéfice/risque des possibilités de déclenchement ou de césarienne (219).

III.1.2.2. Complications imputables à l'obésité et/ou à ses conséquences

III.1.2.2.1. Anomalies du liquide amniotique et menace d'accouchement prématuré

Le liquide amniotique peut présenter des anomalies quantitatives au cours de la grossesse : on parle d'hydramnios en cas d'excès de ce liquide (volume > à 1 L) et d'oligoamnios en cas de quantité insuffisante de ce dernier (volume < 200 mL) (227) (228).

III.1.2.2.1.1. Hydramnios

L'hydramnios fait l'objet d'une prévalence qui varie de 0,5 à 3 % des grossesses. Il peut provenir d'un défaut d'élimination mais il est principalement lié à une production excessive de liquide amniotique. Dans 40 % des cas, l'hydramnios est dû à une malformation fœtale, dans 20 % des cas une pathologie materno-fœtale est en cause, une pathologie annexielle²⁰ l'est dans 10 % des cas, et l'étiologie restera idiopathique dans 30 % des cas. L'hydramnios est très souvent associé au diabète gestationnel. Il sera d'autant moins fréquent que la glycémie maternelle sera faible mais on peut tout de même le détecter dans un diabète bien équilibré dans la mesure où il est lié à une conséquence du diabète gestationnel : la polyurie fœtale qui induit cet excès de liquide amniotique. L'hydramnios accroît le risque d'un accouchement

¹⁹ Réseau de fibres nerveuses innervant le membre supérieur (226)

²⁰ Excroissance qui se développe autour de l'utérus (229)

prématuré. En effet, la pression exercée par le liquide amniotique peut aboutir à une rupture prématurée des membranes. C'est pourquoi un amniodrainage peut être proposé et réitéré au besoin afin de diminuer le volume liquidien (230) (231).

III.1.2.2.1.2. Menace d'accouchement prématuré

L'OMS définit un accouchement prématuré comme survenant avant 37 SA et après 22 SA (cette dernière échéance étant le seuil de viabilité établi). On peut diviser la prématurité en 3 catégories en fonction de l'âge gestationnel :

- la moyenne prématurité, qui représente 80 % des naissances prématurées et qui se situe entre 32 et 37 SA ;
- la grande prématurité, entre 28 et 32 SA ;
- la très grande prématurité avant 28 SA (232) (233).

L'enquête nationale périnatale 2021 indique un taux d'accouchement prématurés de 6,2 % en France (7). La prématurité est en cause dans 60 % des décès périnataux. 50 % des prématurités sont liées à une initiation spontanée du travail, quand l'autre moitié est induite par l'équipe médicale en conséquence de problèmes de santé maternels ou fœtaux ; par exemple nécessité précoce de déclenchement de l'accouchement dans un diabète gestationnel mal équilibré avec enfant macrosome ou bien extraction fœtale lors d'hypertensions artérielles gravidiques sévères ou de crise d'éclampsie pour sauver la mère ou le fœtus en cas de retard de croissance intra-utérin sévère (233).

Lorsque l'initiation du travail est spontanée, on parle de « menace d'accouchement prématuré » ou MAP. Les conditions à réunir pour employer ce terme sont :

- une femme enceinte qui subit des contractions régulières et douloureuses ;
- dont l'âge gestationnel est ≥ 22 SA et < 37 SA ;
- dont le col est modifié (233).

La MAP, redoutée en cas d'hydramnios ou de macrosomie, peut nécessiter un traitement par tocolyse afin d'inhiber les contractions utérines. Malgré l'absence d'AMM dans cette indication le traitement tocolytique de première intention est l'Adalate® ou nifédipine, par voie orale. Cet inhibiteur calcique est chargé de d'assurer en l'occurrence le blocage des canaux calciques des cellules musculaires lisses utérines afin d'inhiber les contractions musculaires lisses. Le traitement recommandé en deuxième intention est le Tractocile® ou atosiban, un antagoniste de l'ocytocine disponible par voie injectable. Ce dernier possède l'AMM pour retarder l'accouchement en cas de MAP. Il n'y a pas d'intérêt à associer les tocolytiques ni à prolonger le traitement au-delà de 48 heures. Le repos est recommandé mais pas de façon stricte au lit, ni l'hospitalisation systématique d'ailleurs puisque ces précautions n'abaissent pas le risque de MAP. Comme nous l'avons vu dans la seconde partie de cette thèse, en cas d'arrivée anticipée du bébé on recommande l'utilisation de sulfate de magnésium qui est un neuroprotecteur fœtal ainsi que la corticothérapie prénatale afin de réduire le risque de détresse respiratoire par maladie des membranes hyalines (233) (234).

À propos des détresses respiratoires néonatales, les causes identifiées regroupent les complications évoquées précédemment telles qu'une naissance prématurée, des anomalies de maturation pulmonaire ou encore un accouchement par césarienne (223).

III.1.2.2.1.3. Oligoamnios

L'oligoamnios concerne 3 à 5 % des grossesses au 3^e trimestre. Parmi les nombreuses causes possibles, on retrouve une rupture prématurée des membranes, un RCIU, une malformation fœtale ou encore l'idiopathie, mais la principale étiologie d'origine maternelle est l'insuffisance utéro-placentaire. Cette dernière est secondaire à une hypertension artérielle gravidique, à une prééclampsie ou aux complications vasculaires d'un diabète. Les conséquences d'un oligoamnios sont de potentielles hypoplasies pulmonaires, une prématurité ou des déformations morphologiques induites par la compression mécanique liée au manque de liquide. Afin de les éviter, il est possible de proposer une restauration du volume liquidien par amnio-infusion (235).

III.1.2.2.2. Complications métaboliques, hypoxie et décès

On considère les enfants qui naissent de mères atteintes de diabète gestationnel à risque d'hypoglycémies néonatales transitoires. L'explication provient de l'hyperglycémie maternelle, qui induit un hyperinsulinisme fœtal persistant à la naissance alors qu'en parallèle l'apport en sucre s'arrête lors du clampage du cordon ombilical. Le risque d'hypoglycémie néonatale semble croître avec le poids fœtal puisqu'il est multiplié par 2,6 chez les enfants macrosomes d'après Esakoff *et al.* Il est recommandé de surveiller la glycémie de l'enfant et de le nourrir rapidement après l'accouchement pour prévenir le risque hypoglycémique (223) (233) (236).

Sur le plan métabolique, un nouveau-né de mère diabétique sera plus sujet à l'ictère néonatal, plus communément appelé jaunisse. La coloration jaunâtre de la peau est due à une hyperbilirubinémie, qui est elle-même associée au niveau de glycémie maternelle selon l'étude HAPO. L'excès de bilirubine est souvent lié à une polyglobulie²¹. L'hypothèse émise consiste à penser que l'insuline, qui accroît le métabolisme du fœtus, induit aussi une hausse de sa consommation en oxygène ayant pour conséquence hypoxémie et polyglobulie. L'ictère est une complication bien connue, qui n'est pas grave lorsqu'elle est prise en charge ; pour cela on utilise la photothérapie (238) (239).

À propos des détresses respiratoires néonatales, les causes identifiées regroupent les complications évoquées précédemment telles qu'une naissance prématurée, des anomalies de maturation pulmonaire ou encore un accouchement par césarienne.

L'hypoxie, causée par l'augmentation de l'anabolisme fœtal, retrouvée en cas d'obésité, de diabète gestationnel ou de pathologies hypertensives peut aboutir à une asphyxie fœtale accroissant le risque de mortalité (mort *in utero* ou décès néonatal précoce) (238).

Le risque de décès de l'enfant en période périnatale est relié à l'ensemble des complications auxquelles il peut être soumis du fait de l'obésité maternelle, associée ou non à une ou plusieurs pathologie(s) concomitante(s). De nombreuses études démontrent un lien fort entre l'IMC maternel et le risque de décès néonatal ; par exemple Cedergren *et al* retrouve un risque multiplié par 3,4 dans l'obésité morbide (240) (241).

²¹ Augmentation anormale du volume occupé par les hématies (237)

III.2. Post-partum et devenir

III.2.1. Complications du post-partum et pronostic maternel

III.2.1.1. Hémorragie de la délivrance

La première complication retrouvée dans la période suivant l'accouchement est l'hémorragie de la délivrance aussi nommée hémorragie du post-partum. Il s'agit d'une hémorragie de l'utérus qui se manifeste dans les 24 heures suivant la naissance de l'enfant et qui représente un volume estimatif de 500 ml. À partir d'un litre, on la considère comme sévère (242) (243).

Physiologiquement, la délivrance correspond à l'expulsion complète du placenta qui survient dans la demi-heure après l'accouchement. Elle s'accompagne d'une rétraction utérine, l'utérus reprend sa place et la contraction du myomètre (tunique musculaire de l'utérus) comprime les vaisseaux utérins assurant ainsi l'hémostase (242) (243).

En France, les hémorragies du post-partum concernent 5 % à 10 % des grossesses. On les considère comme la première cause de mortalité maternelle (16 %), et en particulier de mortalité évitable (80 %), avec un risque de 1,6 / 100 000 naissances (244). En 1988, une enquête a été menée sur 37 497 femmes ayant accouché dans les maternités du National Health Service au Royaume-Uni, dans le but de mettre en évidence les facteurs de risque associés aux hémorragies sévères (minimum 1 litre). Ont été identifiés l'obésité ou encore la naissance d'un enfant macrosome avec des risques relatifs respectifs de 1,64 et 1,90 (245).

Les étiologies des hémorragies de la délivrance sont :

- l'atonie utérine, à l'origine de 50 à 80 % des cas, est une anomalie contractile favorisée par un travail prolongé ou une surdistension de l'utérus (lié à un hydramnios ou une macrosomie) : comme nous l'avons vu précédemment l'ensemble de ces facteurs sont plus fréquents chez l'obèse ;
- la rétention placentaire, responsable de 10 à 30 % des cas, dans laquelle il reste une partie voir la totalité du placenta dans l'utérus qui ne peut donc pas se rétracter ;
- les plaies, impliquées dans 15 à 20 % des cas, sont liées à des déchirures de la région périnéale lors de l'accouchement ;
- les troubles de la coagulation, plus rares, représentant moins d'1 % des cas, qui sont à craindre plus particulièrement en cas de prééclampsie ou d'hématome rétroplacentaire (242) (244).

L'hémorragie du post-partum constitue une urgence obstétricale et anesthésique pouvant mettre en jeu le pronostic vital maternel. La surveillance post-accouchement doit donc être renforcée pour déceler précocement une délivrance pathologique et la prise en charge doit se faire sans délai (243).

III.2.1.2. Anémie par carence martiale

La prévention de l'anémie par carence martiale post-natale représente un enjeu chez les femmes obèses qui sont plus souvent sujettes aux hémorragies du post-partum, aux traumatismes de la filière génitale ou encore aux césariennes ; somme toute à des pertes sanguines importantes. Un dépistage par NFS (Numération Formule Sanguine) doit être automatiquement réalisé chez les patientes présentant des facteurs prédisposants (lésions périnéales, efforts expulsifs longs...). Une supplémentation orale (ou veineuse dans des cas très sévères) pourra alors être instaurée (246).

III.2.1.3. Thrombose

Il existe un risque majoré d'évènement thrombotique dans les 6 semaines suivant l'accouchement (212). L'obésité seule est un facteur de mauvais pronostic de ce type de complication, avec un risque de thrombose multiplié par 5 à partir d'un IMC > 27,6 kg/m² (212) (247). La SFAR recommande le port d'une compression veineuse, une déambulation précoce et une éventuelle anticoagulation préventive en particulier si l'obésité est associée à d'autres facteurs comme une hypertension artérielle, une prééclampsie, un âge > 35 ans, une césarienne (qui implique un alitement). En cas d'obésité morbide, la SFAR recommande de doubler les doses de thromboprophylaxie (204).

III.2.1.4. Risque infectieux

Pour Martres-Plard *et al*, le risque infectieux est corrélé au poids (augmentant linéairement avec l'IMC) et au mode d'accouchement puisqu'il est majoré en cas de césarienne (212). Ces résultats sont corroborés par de multiples études menées sur la principale complication infectieuse du post-partum : l'endométrite aiguë. Il s'agit de la première cause d'hyperthermie relevée dans cette période (en excluant la hausse de température physiologique provoquée par la montée de lait). Elle survient en général 3 à 5 jours après la naissance et se manifeste par une fièvre associée à des douleurs pelviennes et des lochies²². Le principal facteur de risque de l'endométrite du post-partum est la césarienne mais on retrouve aussi le travail prolongé, l'hémorragie du post-partum ou encore l'obésité maternelle morbide (249) (250). Sa prise en charge repose sur une hospitalisation, une antibiothérapie probabiliste à spectre large par voie intraveineuse qui sera suivie d'un relais *per os*. L'association de la clindamycine et de la gentamicine est recommandée mais il faudra tenir compte d'un éventuel allaitement maternel, auquel cas l'usage de ces antibiotiques sera à proscrire, et devra être remplacé par une céphalosporine de 3^e génération (ceftriaxone) ou une pénicilline associée à un inhibiteur de bêta-lactamases (amoxicilline + acide clavulanique) (249).

III.2.1.5. Complications liées au diabète gestationnel

Lorsqu'un diabète gestationnel a été diagnostiqué au cours de la grossesse, il convient de vérifier le retour d'une bonne glycorégulation. L'insulinothérapie doit être stoppée et le contrôle des glycémies capillaires doit se poursuivre jusqu'à constatation de leur normalisation (73) (87).

On préconise la réalisation d'une glycémie à jeun lors de la consultation post-natale (qui a lieu 6 à 8 semaines après l'accouchement), puis tous les 1 à 3 ans, selon la présence ou non d'autres facteurs de risque cardiovasculaire comme l'obésité, et ceci pendant 25 ans (73) (87) !

Le risque de récurrence de diabète gestationnel lors d'une autre grossesse varie de 30 à 84 %. Quant au risque de développer un diabète de type 2, il est multiplié par 7 et perdure pendant minimum 25 ans d'où la durée choisie pour le dépistage. Les risques de survenue de syndrome métabolique sont multipliés par 2 à 5 et de pathologies cardiovasculaires par 1,7 (82) (251).

Les probabilités de développer une pathologie métabolique ou cardiovasculaire étant élevées dans cette population, les femmes qui ont souffert de diabète gestationnel doivent être prévenues du risque qu'elles encourent. Cette sensibilisation est nécessaire pour leur

²² Écoulement sanglant puis séreux d'origine utérine survenant en suite de couches (248)

prodiguer de précieux conseils sur le mode de vie à adopter ensuite : activité physique, réduction pondérale, alimentation équilibrée etc (252).

La naissance d'un enfant macrosome (fréquent en cas de diabète gestationnel) né par voie basse constitue un facteur de risque ultérieur d'incontinence urinaire et/ou anale (220).

III.2.1.6. Complications liées à l'hypertension artérielle gravidique

Lorsque c'est une hypertension artérielle gravidique qui est survenue en cours de gestation, la conduite à tenir en post-partum consiste à maintenir une surveillance étroite de la patiente puisque des complications hypertensives peuvent encore se manifester (117).

Le traitement anti-hypertenseur doit être arrêté progressivement si les chiffres tensionnels se normalisent. Si la patiente allaite, il faut vérifier que la molécule prescrite est compatible avec cette pratique (117).

La consultation post-natale doit permettre d'informer la patiente sur plusieurs points (117).

Tout d'abord sur la nécessité de suivi tensionnel au long cours. En effet, la patiente est exposée à un plus grand risque de pathologies cardiovasculaires et rénales. Le risque de développer une hypertension artérielle chronique est multiplié par 4, celui de présenter un diabète de type 2 ou un syndrome métabolique par 3 et celui d'être victime d'un AVC par 2 (117) (165). La cohorte Conception a établi que les femmes ayant eu une hypertension artérielle gravidique présente un risque relatif 1,97 fois plus élevé de développer un diabète, ce chiffre est même de 2,42 après une prééclampsie ; la durée de survenue moyenne d'un diabète après un désordre hypertensif de la grossesse constatée fût de 4 ans (253).

Ensuite, il y a une probabilité de récurrence de la pathologie au cours d'une grossesse ultérieure. Ce risque concerne environ 1 patiente sur 5 et doit être prévenu par une surveillance renforcée couplée à l'instauration d'aspirine à faibles doses. En effet, plusieurs auteurs démontrent que la mise en place, avant 16 SA et jusqu'à 35 SA, d'aspirine à doses ≥ 100 mg/jour réduit le risque de prééclampsie. Par exemple Lailler *et al*, dans son étude basée sur les informations du Système National des Données de Santé (SNDS) recueillies entre 2010 et 2018, nous indique que les parturientes ayant un antécédent de prééclampsie sévère ou précoce et qui ont reçu de l'aspirine avant 16 SA lors de leur seconde grossesse présentent une diminution du risque de récurrence avec un risque relatif de 0,75 qui est même abaissé à 0,65 lorsque l'observance est au rendez-vous (117) (254).

Enfin, les professionnels de santé devront mettre l'accent l'hygiène de vie afin de minimiser les risques pour la santé maternelle, à savoir activité physique, réduction du poids, alimentation équilibrée, gestion du stress, ou encore sevrage tabagique (117) (165).

III.2.1.7. Contraception

En post-partum immédiat, la mise en place d'une contraception oestroprogestative est contre-indiquée en raison du surrisque thrombotique évoqué précédemment. Il est ensuite possible de reprendre ce type de méthode contraceptive si on constate un retour à une glycorégulation normale chez la patiente qui a souffert de diabète gestationnel ou bien si la tension artérielle se normalise rapidement chez celle qui a été atteinte d'hypertension artérielle gravidique. Mais en cas de facteur(s) de risque cardiovasculaire associé(s), en l'occurrence l'obésité, on choisira une contraception de type microprogestative ou progestative, orale, sous-cutanée ou intra-utérine voir une contraception de type non hormonale (Dispositif Intra-Utérin ou DIU au cuivre) (73) (117).

III.2.1.8. Dépression post-partum

La dépression du post-partum serait plus fréquente chez les femmes obèses, c'est ce que suggère certaines études, avec un faible niveau de preuve. Quoi qu'il en soit, il convient de rester attentif à la patiente afin de déceler d'éventuels symptômes dépressifs dans la mesure où la dépression post-natale est sous-diagnostiquée malgré les conséquences materno-fœtales délétères qu'elle engendre (212) (255) (256).

III.2.2. Conséquences de l'obésité maternelle sur le pronostic de l'enfant

Le nouveau-né de mère obèse a trois fois plus de risque d'être lui-même atteint d'obésité (240).

Un enfant né par césarienne sera plus en danger face à l'obésité infantile. L'étude menée à Détroit dans le Michigan sur 570 couples mère-enfant révèle que les bébés issus de césariennes avaient 1,77 fois plus de risque de devenir obèses par rapport à ceux qui étaient nés par voie basse (257).

La progéniture de mères atteintes de diabète gestationnel présente un risque 3,5 fois plus grand d'être en surpoids à l'âge de 6 ou 8 ans ; ce risque croît même à 5,5 lorsque la mère est en surpoids ou obèse (258) (259). Un étude financée par Diabète Canada, estime que ces enfants sont également deux fois plus sujets au développement d'un diabète de type 1 avant l'âge de 22 ans (260).

L'allaitement maternel est une pratique qui engendre d'incroyables bénéfices pour l'enfant. Au-delà de l'aspect nutritionnel, il confère une protection de l'enfant contre de nombreuses infections par l'apport de facteurs immunologiques. Mieux encore, les recherches menées depuis quelques années démontrent le pouvoir préventif de l'allaitement vis-à-vis de multiples pathologies qui pourraient se développer ultérieurement chez l'enfant (diabète, pathologies vasculaires...) (261). L'allaitement serait d'après plusieurs études un facteur protecteur face à l'obésité infantile. Ceci d'autant plus que la durée pratiquée est longue ; un mois d'allaitement était associé à une réduction de 4 % du risque d'obésité dans une étude publiée dans l'*American Journal of Epidemiology* en 2005 (262) (263).

Dans une enquête réalisée au CHU de Poitiers en 2005, le choix d'allaiter était fait par 64 % des femmes d'IMC normal *versus* 48 % des femmes obèses. Le taux d'allaitement était inférieur à 1 mois et à 3 mois post-accouchement chez les femmes en situation d'obésité par rapport aux non-obèses (264).

Lorsqu'il y a une obésité maternelle, l'excès de masse grasseuse peut rendre le positionnement du bébé plus difficile, ce qui décourage la pratique de l'allaitement dans cette population. De même, les césariennes étant plus fréquemment pratiquées chez l'obèse, il faut prendre en compte le fait que le placement du bébé (avec appui sur la cicatrice) puisse être douloureuse pour la maman. Par ailleurs, ce mode d'accouchement conduit à une mise au sein plus tardive qui ne favorise pas le réflexe de succion de l'enfant. Ces raisons expliquent les échecs d'introduction de l'allaitement et de sa poursuite chez l'obèse (265).

Compte-tenu des bienfaits attendus, des efforts de la part de l'ensemble des professionnels de santé devraient être faits afin de promouvoir l'allaitement maternel, tout comme un mode de vie sain, afin de minimiser le risque de complications métaboliques et/ou vasculaires chez l'enfant né de mère en situation d'obésité (en particulier si cette dernière a été associée au cours de la période gestationnelle à d'autres pathologies).

IV. Cas de comptoir : prise en charge pharmaceutique

Madame X., âgée de 36 ans, qui souffre d'obésité sévère avec un IMC de 36 kg/m² se rend dans sa pharmacie habituelle.

IV.1. Avant la conception

Madame X. informe son pharmacien de son désir de grossesse. Elle lui explique qu'elle a consulté car elle essaye de concevoir un enfant depuis l'arrêt de son moyen contraceptif il y a 4 mois. Son généraliste lui a prescrit une analyse sanguine et lui a conseillé de perdre du poids. Elle vient de recevoir les résultats de son analyse accompagnés d'une ordonnance de son médecin. Elle se sait en obésité sévère, songe à faire un régime très restrictif, mais n'a pas bien compris les recommandations de son praticien et craint d'être stérile.

En premier lieu il faut rassurer la patiente. On ne parle pas de stérilité mais bien d'infertilité dans son cas, ce qui est tout à fait réversible. L'OMS considère que l'infertilité est pathologique et doit donc être explorée lorsqu'il n'y a pas de grossesse après plus de 12 mois d'essais infructueux sans contraception (266). Le délai moyen de conception en France est estimé à 7 mois (267). Quand bien même il serait nécessaire de consulter pour infertilité, il faut savoir que 80 % des couples concernés conçoivent un enfant dans l'année suivante (268)!

Ensuite, il est nécessaire de rappeler à Madame X. qu'effectivement elle présente des facteurs de risque d'infertilité, à savoir son âge et son poids. Le premier n'est pas modifiable mais il est possible d'agir sur le second. On explique à la patiente que son médecin lui a conseillé une perte de poids puisque l'obésité dont elle souffre diminue les chances de grossesse en favorisant les troubles ovulatoires. En revanche, plusieurs études ont constaté qu'une perte de poids, même minime permettait un retour spontané de l'ovulation (20)!

Sur l'ordonnance de Madame X., on peut lire :

- Fertifol® 400 µg : 1 comprimé par jour qsp 1 mois ;
- Tardyferon® 80 mg : 1 comprimé par jour qsp 1 mois.

L'acide folique (Fertifol®) lui a été prescrit à titre préventif, comme cela devrait être le cas dès le désir de conception puisque l'objectif est d'éviter la survenue d'anomalies de fermeture du tube neural ou pour le dire plus simplement de malformations embryonnaires. La prise s'effectue de manière journalière avant un repas. C'est un traitement qu'il faudra poursuivre 3 mois après la conception (269).

Le fer (Tardyferon®) est indiqué en traitement curatif d'une carence martiale, la durée sera fonction du temps nécessaire à corriger cette anomalie biologique et à reconstituer les réserves (au moins 3 mois). On préconise une prise pendant les repas pour une meilleure tolérance digestive et on indique à la patiente que ce médicament est souvent à l'origine de constipation et d'un changement de couleur des fèces, avec émission de selles noires (270).

La réalisation d'un régime restrictif, elle est à proscrire, mais une perte de poids obtenue par un rééquilibrage alimentaire et la pratique d'une activité physique sera bénéfique pour la future grossesse puisque le poids est un facteur de risque de complications au cours de la grossesse.

Concernant la nutrition on engagera Madame X. à accroître la part de fruits et de légumes dans son alimentation. Il est recommandé de manger minimum 5 fruits et légumes par jour

quel que soit leur mode de conservation (frais, surgelés...). Attention aux jus de fruits, très sucrés et pauvres en fibres, manger un fruit entier est préférable (271) (272).

Les légumineuses (lentilles, haricots blancs, pois chiches...) sont souvent oubliées alors qu'elles sont très intéressantes sur le plan nutritionnel du fait de leur teneur en fibres et en protéines végétales, elles peuvent remplacer une viande (271) (272).

L'utilisation de féculents devrait être favorisée sous leur forme complète, riche en fibres, au contraire de leur forme raffinée, à base de farine blanche, plus riche en sucre. On trouve très facilement du pain, du riz ou encore des pâtes complètes (271) (272).

La consommation de viande rouge doit être réduite, on privilégie la volaille, les poissons gras (riches en oméga-3, très importants pour le fonctionnement des systèmes nerveux et cardiovasculaires, dont l'apport est primordial chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte) et maigres ou encore les œufs (271) (272).

L'ajout de matière grasses pour assaisonner ou cuisiner est à réaliser via l'huile de colza, de noix (à privilégier pour l'assaisonnement car elle s'oxyde vite et supporte donc mal la cuisson) ou d'olive, riches en acides gras essentiels (271) (272).

Le pharmacien incitera Madame X. à prendre le temps de manger afin de mieux percevoir la sensation de satiété. Néanmoins, en cas de petite faim, il est possible de consommer des fruits à coques non salés, sains et rassasiants (271) (272).

Les produits trop sucrés ou trop salés sont à éviter (bonbons, sodas, charcuterie...). Pour cela attention à bien décrypter les étiquettes de plats préparés qui sont souvent très riches en sel et en sucre agissant comme des exhausteurs de goût. Si l'achat de produits transformés est nécessaire, il est possible de se référer au Nutri-Score qui tient compte de la valeur nutritionnelle du produit (teneur en éléments à encourager ou à limiter). L'utilisation des épices, des aromates et des herbes fraîches en cuisine réhausse la saveur des plats et aide à limiter la consommation de sel (271) (272).

Le fait maison peut paraître plus compliqué à mettre en place mais en prenant l'habitude d'établir un planning de repas avec des aliments de saison, et donc une liste de courses, d'avoir quelques éléments de base toujours dans ses placards (pâtes ou riz complets, légumes secs) et de privilégier l'achat de produits « bruts » il est plus sain, plus économique et même plus rapide en permettant la préparation à l'avance de portions équilibrées (271) (272).

Finalement, on pourra suggérer à Madame X. de trouver une activité physique qui lui correspond et qui la motive. De nombreux coachs spécialisés adaptent la pratique au poids afin de proposer des activités de groupe moins traumatisantes pour le corps et de renforcer l'envie d'y participer : aquabike, aquagym ou autres activités aquatiques, zumba, marche rapide...

On peut également lui signifier que mêmes les petits efforts quotidiens qui paraissent anodins sont bénéfiques lorsqu'ils sont répétés : prendre un escalier au lieu d'un ascenseur, se garer plus loin sur le parking du supermarché, se déplacer à pied ou à vélo quand cela est réalisable...

On remettra à la patiente une fiche conseil relative à la mise en place d'un mode de vie équilibré comme celle présentée en Annexe 1, avec pour objectif de récapituler de manière illustrée les conseils prodigués précédemment.

IV.2. Au cours de la gestation

Madame X. revient à l'officine. Elle est ravie puisqu'elle est désormais enceinte, mais elle a une mauvaise nouvelle : on lui a diagnostiqué un diabète gestationnel, qui après 10 jours d'hospitalisation n'a pu être contrôlé par de simples mesures hygiéno-diététiques. Elle a donc une prescription d'insuline, dont elle a débuté les injections à l'hôpital, et de matériel d'autosurveillance glycémique pour son retour chez elle. Elle se demande s'il n'existe pas un traitement par voie orale et n'est pas certaine d'avoir tout mémorisé concernant la prise de mesure et les injections. Quant aux mesures de glycémies capillaires elle indique qu'elle est très prudente puisqu'elle se pique toujours au bout de l'index après avoir passé du gel hydroalcoolique.

Tout d'abord la patiente va devoir continuer son traitement par voie injectable puisque l'ensemble des antidiabétiques oraux sont contre-indiqués lors de la grossesse en France alors que l'insuline, qui ne traverse pas la barrière fœtoplacentaire peut être utilisée sans danger pour le bébé (114).

L'insuline est à conserver au réfrigérateur entre 2 et 8°C avant ouverture, puis après une première utilisation à température ambiante, soit 25°C, à l'abri de la lumière (114).

L'injection sera effectuée en sous-cutané, perpendiculairement à la peau après avoir réchauffé entre les mains le produit (quand il sort du réfrigérateur). Il ne faut pas masser la zone après administration de l'insuline, et le changement de site d'injection (de quelques centimètres) entre l'abdomen, les cuisses, les fesses et les bras est souhaitable à chaque fois. Les aiguilles ne doivent jamais être réutilisées au risque de créer des microtraumatismes (114).

L'usage du stylo d'insuline se fait en retirant le capuchon, en insérant une aiguille neuve à chaque nouvelle injection puis en purgeant cette dernière afin d'éliminer les bulles d'air et de vérifier le bon fonctionnement du dispositif. Ensuite, on programme la dose selon le protocole établi et on pique jusqu'à entendre un « clic » à partir duquel on maintient le stylo en place environ 5 secondes. Enfin, on retire l'aiguille et on la jette dans une boîte DASRI. Un stylo se conserve 1 mois après ouverture (sauf certaines exceptions comme Levémir® qui s'utilise jusqu'à 42 jours ou Tresiba® jusqu'à 56 jours) (114) (115).

Concernant les bonnes pratiques d'utilisation du matériel d'autosurveillance glycémique, il est souhaitable de prendre le temps de faire cette étape entièrement avec la patiente dans une salle de la pharmacie, éventuellement avec un support visuel auquel elle pourra se référer en cas de doute une fois seule (de nombreuses vidéos produites par les fabricants de lecteurs de glycémie sont disponibles en ligne en libre accès).

En premier lieu, on préconisera un lavage des mains à l'eau et au savon avec rinçage et séchage soigneux. Il convient d'éviter l'usage du gel hydroalcoolique comme le faisait Madame X. puisqu'il pourrait fausser le résultat. On insère une lancette dans le stylo autopiqueur et une bandelette réactive dans le lecteur de glycémie. Puis on pique le côté d'un doigt (et pas la pulpe pour éviter une perte de sensibilité) de préférence le majeur, l'annulaire ou l'auriculaire afin de ne pas impacter la pince formée par l'index et le pouce. Les piqûres au même endroit sont à éviter afin de prévenir l'apparition de callosités ou de douleurs. Le doigt piqué, il ne reste qu'à presser légèrement pour l'obtention d'une goutte de sang assez grosse (qui ne soit pas être utilisée si elle s'est « étalée » car il existe un risque de souillure). On aligne enfin la

bandelette et la goutte de sang qui va monter dans le sillon par capillarité. La mesure s'affiche, on éjecte la lancette et on la jette dans une boîte DASRI (273).

On délivrera à la patiente une fiche récapitulative sur le bon usage des insulines et une sur les bonnes pratiques d'autosurveillance glycémique, comme celles présentes en Annexe 2 et 3.

Les conseils alimentaires donnés à Madame X. avant sa grossesse sont valables dans le cadre de sa pathologie en particulier pour la consommation de fibres et d'aliments à faibles indices glycémiques comme les légumes ou les céréales complètes. Elle doit redoubler de vigilance face aux sucres « cachés » des produits transformés comme dans les pâtes à tarte industrielles. La prise de ses repas est conseillée à heures fixes avec des collations si besoins et la patiente doit toujours avoir un moyen de resucrage sur elle comme 3 carrés de sucre ou une briquette de jus de fruit. En effet, en cas de symptômes d'hypoglycémie comme l'apparition de sueurs froides, de tremblements ou de vertiges elle saura réagir en consommant sa portion de sucre.

Quelques semaines plus tard, Madame X. arrive à l'ouverture de l'officine avec une nouvelle ordonnance sur laquelle sont prescrits des bas de compression mais elle ne sait pas pourquoi. Son gynécologue trouve également que sa tension artérielle était élevée lors de la dernière consultation et souhaite, afin d'écartier tout effet « blouse blanche » que Madame X. prenne sa tension chez elle pendant trois jours.

Le pharmacien explique à Madame X. que l'obésité et la grossesse sont deux situations à risque de maladie thromboembolique veineuse, autrement dit de thrombose, c'est pourquoi le port de compression qui favorise le retour veineux est fortement recommandé (185).

Après la prise de mesure, le choix de la compression de Madame X. sera fait en fonction de ses goûts et de la saison. Par exemple en été on propose plutôt des produits fins ou composés de lin ou de bambou qui sont mieux tolérés en cas de chaleur.

On va lui conseiller de porter ses bas quotidiennement depuis le matin au lever jusqu'au soir au coucher où elle pourra les enlever (274).

Pour l'enfilage, qui s'avère souvent difficile, on préconise de retourner le bas à l'envers jusqu'au talon. On introduit ensuite la pointe du pied dans la partie restée à l'endroit, puis on place le talon avant de dérouler le bas sur la cheville, le mollet et ceci jusqu'à la cuisse (274).

Il ne faut pas chercher à tirer la compression au risque d'abîmer le tissu ou de ne pas positionner correctement le bas, ce qui serait problématique compte-tenu des pressions dégressives de la cheville à la cuisse exercées par le produit de contention (274).

Si cette étape est trop compliquée, le pharmacien pourra proposer un enfile-bas si une tierce personne ne peut pas aider Madame X.

On délivre deux paires à la patiente afin qu'elle puisse en laver une lorsqu'elle porte l'autre. En effet, le nettoyage quotidien est fondamental car une fois portée, la compression se détend et n'est donc plus aussi efficace, le lavage lui permettant de reprendre sa forme et sa pression originelle.

Concernant l'entretien, plusieurs règles sont à respecter afin de prendre soin de son produit de compression sans altérer la fibre. Il est préférable d'effectuer un lavage à la main ou en

machine à 30°C dans un filet protecteur, avec un savon neutre et sans ajout d'adoucissant. Le séchage s'effectuera à plat pour ne pas détendre le produit, et éloigné d'une source de chaleur quelle qu'elle soit (sèche-linge, plein soleil, proche d'un radiateur...) (274).

Par ailleurs l'hydratation des jambes devra se faire après avoir enlevé la contention.

On délivre la compression de Madame X. associée à une infographie relative aux conseils de mise en place, présente en Annexe 4, et une fiche conseil relative à l'entretien, comme celle distribuée à la Pharmacie du Mas Cerise, en Annexe 5.

Quant à la mesure de la tension artérielle, on constate que le médecin a remis à la patiente une fiche de relevé d'automesure tensionnelle (comme présenté en page 55 de cette thèse), à remplir selon la règle des trois : 3 mesures le matin au début du petit-déjeuner et 3 mesures le soir avant le coucher pendant 3 jours de suite (139).

On propose donc un autotensiomètre de bras avec un brassard adapté à la morphologie de la patiente et on explique les conditions nécessaires à réunir pour une prise de mesure fiable et reproductible.

Il est déconseillé de boire du café, de fumer ou de pratiquer une activité sportive dans la demi-heure précédant la prise de mesure (139).

Madame X. devra être assise au calme, jambes décroisées, pieds appuyés au sol depuis au moins 5 minutes. Le bras choisi pour la réalisation de la mesure devra toujours être le même. L'appareil devra être posé sur une table proche permettant de poser aussi l'avant-bras, coude un peu fléchi, afin que le brassard se retrouve à hauteur du cœur (139).

Une fois la mesure lancée, on ne parle pas et on ne bouge pas jusqu'à l'affichage des chiffres tensionnels que l'on note ensuite sur le relevé fourni.

La fiche sera à apporter à son médecin lors de la prochaine consultation prévue dans quelques jours.

Le pharmacien remettra à Madame X. une fiche relative aux bonnes pratiques d'automesure tensionnelle présentée en Annexe 6.

IV.3. Post-partum

Madame X. a accouché par voie basse d'un bébé macrosome de 4,1 kg. Aucune complication materno-fœtale à signaler, la mère et l'enfant se portent bien. Les glycémies maternelles se sont normalisées et Madame X. n'est plus traitée pour son diabète de grossesse. Elle vient vous voir avec son ordonnance de sortie d'hospitalisation sur laquelle est prescrit une contraception (Cerazette®) à débiter dans 21 jours qu'elle ne connaît pas, elle aimerait savoir si elle peut reprendre celle qu'elle avait il y a quelques années et qui lui convenait bien, la pilule Leeloo®.

Le retour de fertilité a lieu 21 jours post-accouchement. La prescription d'une contraception doit tenir compte des facteurs de risque cardiovasculaire inhérents à la patiente. Son ancienne pilule associe un progestatif et un œstrogène. Ce type de contraceptif dit œstroprogestatif ne peut être administré en présence de facteurs à risque de complications thromboemboliques veineuses. La hausse de ce risque au cours de la grossesse et en période du post-partum immédiat contre-indique l'utilisation d'œstroprogestatifs dans les 6 semaines suivant l'accouchement, et leur usage n'est pas recommandé en cas d'allaitement car ils seraient à

l'origine d'une baisse de la lactation. Par la suite, il faut évaluer les facteurs de risque de complications comme des antécédents familiaux, une immobilisation prolongée ou encore les deux critères qui concernent Madame X., à savoir l'obésité ou un âge > 35 ans. Face à la présence de deux facteurs de risque de thromboses veineuses chez la patiente il est préférable d'envisager une autre pilule, comme celui prescrit par le gynécologue, à savoir un progestatif seul (Cerazette®), ou si elle souhaite un moyen contraceptif différent (DIU au cuivre, implant sous-cutané) (275) (276) (277).

Conclusion

Le parcours d'une femme obèse enceinte est long et jalonné d'obstacles.

Outre les difficultés à initier une grossesse en cas d'obésité, la multitude de complications qui peut se greffer à la gestation représente un défi obstétrical. Quand bien même la grossesse est menée à son terme sans encombre, l'enjeu majeur consistera en la surveillance ultérieure de la mère et de son enfant pour lesquels le risque de pathologies futures est loin d'être nul.

La prise en charge de ces patientes nécessite une bonne communication entre les différents acteurs et se doit donc d'être pluridisciplinaire.

Le pharmacien démontre ici son rôle pivot, étant à la fois un professionnel de santé accessible, disponible et de premier recours pour les patientes mais aussi pour les autres acteurs du soin. Il exerce auprès de la patiente obèse une fonction d'accompagnement dans toutes les étapes de sa grossesse. Il est confronté aux interrogations des parturientes quant aux traitements proposés, aux modalités de surveillance, aux termes médicaux incompris ou encore aux éventuelles complications.

Il est important pour le pharmacien de se perfectionner dans ce domaine compte-tenu de l'épidémie d'obésité à laquelle le monde fait face. La part de cette population ne cesse de croître et l'officine sera de plus en plus amenée à côtoyer cette patientèle, qui en période gestationnelle, doit se voir prodiguer des conseils nécessaires au maintien en bonne santé de la mère et de son enfant.

Récemment, des entretiens menés par le pharmacien et dédiés aux femmes enceintes ont été mis en place afin de sensibiliser à l'usage des médicaments au cours de la grossesse et au risque de tératogénicité. Il serait souhaitable que cette nouvelle responsabilité confiée au pharmacien s'étende aux pathologies en cours de grossesse afin de toujours mieux accompagner les patientes et de favoriser le positionnement du pharmacien comme acteur de santé publique.

Références bibliographiques

1. Organisation Mondiale de la Santé. Obésité et surpoids. Août 2020. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (consulté le 27 mars 2023)
2. Organisation Mondiale de la Santé. Obésité. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/health-topics/obesity> (consulté le 20 février 2023)
3. Haute Autorité de Santé. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. Synthèse des recommandations de bonne pratique. Septembre 2011. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_27_surpoids_obesite_adulte_v5_pao.pdf (consulté le 20 février 2023)
4. Haute Autorité de Santé. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. Recommandation de bonne pratique. Septembre 2011. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medecale-de-premier-recours (consulté le 15 mars 2023)
5. Béliard S, Delarue J, Jésus P. Collège des Enseignants de Nutrition. Nutrition. 2^e édition. Elsevier-Masson ; 2021. p185-193 (consulté le 23 mars 2023)
6. Odoxa. Ligue contre l'obésité. Chaire santé de SciencesPo. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité pour la ligue contre l'obésité. Étude Obépi-Roche 1997-2020. Disponible sur : <https://www.sraenutrition.fr/wp-content/uploads/2021/08/Enquete-epidemiologique-sur-le-surpoids-et-l-obesite-Odoxa-x-Obepi.pdf> (consulté le 10 avril 2023)
7. Inserm. Santé Publique France. Enquête Nationale Périnatale. Les naissances, le suivi à deux mois, et les établissements. Situation et évolution depuis 2016. Rapport 2021. 2022. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/enquete-nationale-perinatale.-rapport-2021.-les-naissances-le-suivi-a-deux-mois-et-les-etablissements> (consulté le 13 avril 2023)
8. Jésus P. Cours du Diplôme Universitaire de Nutrition humaine. Obésité et surpoids : définitions, causes, conséquences, prise en charge. 2020. (consulté le 16 avril 2023)
9. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci U S A. 2 nov 2004;101(44):15718-23 (consulté le 21 avril 2023)
10. Le Marchand-Brustel Y. Résistance à l'insuline dans l'obésité. Médecine/sciences. 1987;3(7):394 (consulté le 21 avril 2023)
11. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Deruelle P, Graesslin O, Bonneau C, Huissoud C, Robin G, Fauvet F. Gynécologie Obstétrique. 5^e édition. Elsevier Masson; 2021. p105-128 (consulté le 5 mai 2023)
12. Courbière B, Carcopino X. Gynécologie Obstétrique. 2022 éd. VG Éditions; 2021. (iKB). p405-422 (consulté le 11 mai 2023)
13. Inserm. Infertilité. Le poids. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/infertilite/> (consulté le 13 mai 2023)

14. Pesant MH, Wunder D, Pralong F, Giusti V. Obésité et fertilité ne font pas bon ménage. Rev Med Suisse. 31 mars 2010;242(12):662-5 (consulté le 13 mai 2023)
15. Inserm. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/syndrome-ovaires-polykystiques-sopk/> (consulté le 27 mai 2023)
16. Robin G, Cateau-Jonard S, Proust-Richard C, Decanter C, Dewailly D, sous l'égide du CNGOF. Endocrinologie en gynécologie obstétrique. Chapitre 13. Syndrome des ovaires polymicrokystiques. Elsevier Masson; 2012. p149-160 (consulté le 28 mai 2023)
17. Avril C. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Obésité et infertilité, quelle prise en charge ? 2012. p45-54 (consulté le 2 juin 2023)
18. Verhaeghe F. Laboratoire de biologie de la reproduction. CHU de Rouen Normandie. Centre Spécialisé de l'Obésité Haute-Normandie. Obésité et fertilité. Septembre 2017. (consulté le 2 juin 2023)
19. Dewailly D. Académie nationale de médecine. Obésité et syndrome des ovaires polymicrokystiques : impact sur la reproduction. Avril 2008. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/obesite-et-syndrome-des-ovaires-polymicrokystiques-impact-sur-la-reproduction/> (consulté le 2 juin 2023)
20. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. Hum Reprod. 1 juin 1998;13(6):1502-5 (consulté le 2 juin 2023)
21. Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie (FMC-HGE). Déceler et traiter l'insulino-résistance et ses conséquences. 2003. Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2003-paris/deceler-et-traiter-l-insulino-resistance-et-ses-consequences/> (consulté le 6 juin 2023)
22. Ibañez J, Izquierdo M, Argüelles I, Forga L, Larrión JL, García-Unciti M, et al. Twice-Weekly Progressive Resistance Training Decreases Abdominal Fat and Improves Insulin Sensitivity in Older Men With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 1 mars 2005;28(3):662-7 (consulté le 6 juin 2023)
23. Ministère des Solidarités et de la Santé. Programme National Nutrition Santé 4 : 2019-2023. Disponible sur : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4_2019-2023.pdf (consulté le 8 juin 2023)
24. Base de données publique des médicaments. RCP Xenical® 120 mg, gélule. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65715632> (consulté le 8 juin 2023)
25. Faure S. Médicaments de l'obésité. Actualités Pharmaceutiques. 1 janv 2014;53(532):53-5 (consulté le 8 juin 2023)
26. Centre de référence des Agents Tératogènes. CRAT. Orlistat®. Grossesse. 2023. Disponible sur : <http://www.lecrat.fr/9255/> (consulté le 8 juin 2023)
27. Base de données publique des médicaments. RCP Victoza® 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62645506> (consulté le 9 juin 2023)

28. Base de données publique des médicaments. RCP Xultophy® 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60480810> (consulté le 9 juin 2023)
29. Base de données publique des médicaments. RCP Saxenda® 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61756418> (consulté le 9 juin 2023)
30. VIDAL. Liraglutide : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/liraglutide-23220.html> (consulté le 9 juin 2023)
31. Base de données publique des médicaments. RCP Ozempic® 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65766192> (consulté le 9 juin 2023)
32. Agence Européenne des Médicaments. EMA. RCP Wegovy®. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_fr.pdf (consulté le 21 novembre 2023)
33. Haute Autorité de Santé. Décision n°2023.0266/DC/SEM du 13 juillet 2023 du collège de la Haute Autorité de Santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité Wegovy®. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/decision_n2023.0266dcsem_du_13_juillet_2023_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_portant_renouvellement_de_lautorisation.pdf (consulté le 2 août 2023)
34. Haute Autorité de Santé. Décision n° 2023.0358/DC/SEM du 27 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de Santé portant retrait de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité Wegovy®. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/decision_2023.0358dcsem_du_27_septembre_2023_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_portant_retrait_de_lautorisation_dacce.pdf (consulté le 21 novembre 2023)
35. ANSM. Actualité - Ozempic® (sémaglutide) : un médicament à utiliser uniquement dans le traitement du diabète de type 2. Mars 2023. Actualisé en novembre 2023. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/ozempic-semaglutide-un-medicament-a-utiliser-uniquement-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2> (consulté le 21 novembre 2023)
36. Agence Européenne des Médicaments. EMA. Décembre 2014. Mysimba® recommended for approval in weight management adults. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/mysimba-recommended-approval-weight-management-adults> (consulté le 20 août 2023)
37. VIDAL. MYSIMBA® (naltrexone, bupropion) : une sécurité jugée insuffisante pour être mis sur le marché, selon l'ANSM. Janvier 2015. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/14741-mysimba-naltrexone-bupropion-une-securite-jugee-insuffisante-pour-etre-mis-sur-le-marche-selon-l-ansm.html> (consulté le 20 août 2023)
38. Prescrire. Mediator® : la norfenfluramine au cœur du procès. Disponible sur : <https://www.prescrire.org/fr/3/31/60590/0/NewsDetails.aspx> (consulté le 20 août 2023)
39. Ameli. Affaire Mediator® : condamnation des laboratoires Servier. 2023. Disponible sur : <https://assurance-maladie.ameli.fr/presse/20231220cp-mediator> (consulté le 22 décembre 2023)

- 40.Prescrire. Sibutramine (Sibutral®) retirée du marché: enfin! Disponible sur : <https://www.prescrire.org/fr/3/31/20050/0/PositionDetails.aspx> (consulté le 20 août 2023)
- 41.VIDAL. Sibutramine et sildénafil identifiés dans des compléments alimentaires : l'ANSM réagit. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/30192-sibutramine-et-sildenafil-identifies-dans-des-complements-alimentaires-l-39-ansm-reagit.html> (consulté le 20 août 2023)
- 42.World Obesity. Atlas 2023. 2 mars 2023. Disponible sur : https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2023_Report.pdf (consulté le 3 juillet 2023)
- 43.Bel Lassen P, Aron-Wisnewsky J. Les médicaments de l'obésité : état actuel et futures avancées. Cah Nutr Diététique. 1 août 2023;58(4):273-82 (consulté le 12 novembre 2023)
- 44.Mazière M. Le Quotidien du Pharmacien. Mounjaro décroche son AMM européenne dans l'obésité. Disponible sur : <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/medicament/mounjaro-decroche-son-amm-europeenne-dans-lobesite> (consulté le 20 décembre 2023)
- 45.Agence Européenne des Médicaments. EMA. RCP Mounjaro®. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_en.pdf (consulté le 20 décembre 2023)
- 46.Lau DCW, Erichsen L, Francisco AM, Satyrganova A, le Roux CW, McGowan B, et al. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. The Lancet. 11 déc 2021;398(10317):2160-72 (consulté le 3 juillet 2023)
- 47.Costil V. Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie (FMC-HGE). Place du ballon gastrique dans la prise en charge de l'obésité. Disponible sur : https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/place-du-ballon-gastrique-dans-la-prise-en-charge-de-lobesite/ (consulté le 13 novembre 2023)
- 48.Haute Autorité de Santé. Brochure obésité patient. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/brochure_obesite_patient_220909.pdf (consulté le 10 juillet 2023)
- 49.Disse E. Chirurgie bariatrique. Les bénéfices/risques à (très) long terme. 2021. Disponible sur : https://www.sfendocrino.org/wp-content/uploads/2022/11/17_Emanuel_DISSE_p-v2.pdf (consulté le 10 juillet 2023)
- 50.Études & Résultats. Chirurgie de l'obésité : 20 fois plus d'interventions depuis 1997. Février 2018. Numéro 1051. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2020-10/er1051.pdf> (consulté le 16 juillet 2023)
- 51.Haute Autorité de Santé. Obésité: prise en charge chirurgicale chez l'adulte. 2009. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte (consulté le 10 juillet 2023)
- 52.Haute Autorité de Santé. Recommandations obésité adulte. Janvier 2009. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_obesite_adulte.pdf (consulté le 16 juillet 2023)

53. Haute Autorité de Santé. Chirurgie de l'obésité chez l'adulte : information pour le médecin traitant. Juillet 2009. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08_info_mg_chirurgie_obesite_document_medecin_traitant.pdf (consulté le 16 juillet 2023)
54. Haute Autorité de Santé. Fiche technique anneau gastrique. Juillet 2009. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08_fiche_tech_chirurgie_obesite_anneau_gastrique.pdf (consulté le 21 juillet 2023)
55. Clinique MUST. Quelle solution en cas de reprise de poids après anneau gastrique ? Le Bypass Gastrique. Disponible sur : <https://www.cliniquemust.com/details-quelle+solution+en+cas+de+reprise+de+poids+apres+anneau+gastrique+le+bypass+gastrique-134> (consulté le 2 novembre 2023)
56. Haute Autorité de Santé. Fiche technique gastrectomie. Juillet 2009. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08_fiche_tech_chirurgie_obesite_gastrectomie.pdf (consulté le 16 juillet 2023)
57. Haute Autorité de Santé. Fiche technique bypass. Juillet 2009. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08_fiche_tech_chirurgie_obesite_bypass.pdf (consulté le 16 juillet 2023)
58. Di Vetta V, Heller A, Pralong F, Favre L. Prise en charge pluridisciplinaire des syndromes de dumping après chirurgie bariatrique. Rev Med Suisse. 22 mars 2017;555:655-8 (consulté le 22 août 2023)
59. Haute Autorité de Santé. Fiche technique dérivation biliopancréatique. Juillet 2009. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08_fiche_tech_chirurgie_obesite_derivation_biliopancreatique.pdf (consulté le 16 juillet 2023)
60. Hazart J, Lahaye C, Farigon N, Vidal P, Slim K, Boirie Y. Évolution du recours à la chirurgie bariatrique en France entre 2008 et 2014. BEH 5. Mars 2018. p84-92 (consulté le 10 août 2023)
61. Haute Autorité de Santé. Traitement chirurgical de l'obésité sévère et massive par court-circuit (bypass) gastrojéjunal avec anse en oméga. Septembre 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/rapport_bypass_gastrique_en_omega_vd.pdf (consulté le 10 août 2023)
62. Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG). Alimentation après une chirurgie de l'obésité - Unité d'éducation thérapeutique du patient. 2022. Disponible sur : <https://www.hug.ch/enseignement-therapeutique/alimentation-apres-chirurgie-obesite> (consulté le 17 août 2023)
63. Centre Hospitalier Ouest Réunion. Service diététique. Conseils diététiques après une chirurgie de l'obésité. Avril 2021. Disponible sur : https://www.chor.re/media/uploads/2023/04/25/dietetique_conseil-apres-une-chirurgie-de-lobesite.pdf (consulté le 17 août 2023)
64. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Tout savoir sur le fer. 2022. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/tout-savoir-sur-le-fer> (consulté le 22 août 2023)

65. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/les-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux> (consulté le 22 août 2023)
66. Quilliot D, Brunaud L, Reibel N, Ziegler O, Barnoud D, Bouteloup C, et al. Prévention et traitement des carences en vitamines, minéraux et oligo-éléments après chirurgie de l'obésité. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 janv 2010;24(1):10-5 (consulté le 22 août 2023)
67. Dutour A. Chirurgie bariatrique, recommandations HAS et échanges avec les médecins de l'Assurance Maladie. Disponible sur : https://www.csopacaest.fr/wp-content/uploads/2020/10/CB_Formation_CS0_recos_adulte_A_Dutour.pdf (consulté le 22 août 2023)
68. Lorico S, Colton B. Gestion des médicaments et changements pharmacocinétiques après la chirurgie bariatrique. *Can Fam Physician*. juin 2020;66(6):e171-9 (consulté le 26 août 2023)
69. Demarti C. Le Quotidien du Pharmacien. La prise en charge est aussi pharmaceutique. Disponible sur : <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/dietetique-et-nutrition/la-prise-en-charge-est-aussi-pharmaceutique> (consulté le 26 août 2023)
70. Desbeaux A, Hec F, Andrieux S, Fayard A, Bresson R, Pruvot MH, et al. Prévention de la lithiase biliaire et de ses complications après chirurgie bariatrique. *J Chir Viscérale*. 1 août 2010;147(4):278-81 (consulté le 22 décembre 2023)
71. Formation Médicale Continue en Hépto-Gastro-Entérologie (FMC-HGE). 2010. Troubles fonctionnels après chirurgie bariatrique. Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2010-paris/troubles-fonctionnels-apres-chirurgie-bariatrique-2/> (consulté le 22 août 2023)
72. Haute Autorité de Santé. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel. Juillet 2005. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/diabete_gestationnel_synth.pdf (consulté le 22 février 2023)
73. Courbière B, Carcopino X. Gynécologie Obstétrique. 2022 éd. VG Éditions ; 2021. p644-654. (iKB) (consulté le 2 septembre 2023)
74. Association des utilisateurs de dossiers informatisés en pédiatrie, obstétrique et gynécologie (Audipog) ; Réseau national d'information sur la naissance (France Périnat). La santé périnatale en 2004-2005 : évaluation des pratiques médicales. 2007. Disponible sur : https://www.audipog.net/pdf/santePerinatale/rapports/cahier_2004_2005.pdf (consulté le 2 septembre 2023)
75. Regnault N, Salanave B, Castetbon K, Cosson E, Vambergue A, Barry Y, et al. BEH. Diabète gestationnel en France en 2012 : dépistage, prévalence et modalités de prise en charge pendant la grossesse. 2015. Disponible sur : http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2016/9/2016_9_2.html (consulté le 2 septembre 2023)
76. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees). Enquête nationale périnatale 2016. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/rapports/enquete-nationale-perinatale-2016-les-naissances-et-les-etablissements> (consulté le 2 septembre 2023)

77. Deruelle P, Vambergue A. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Obésité et grossesse. Elsevier-Masson. 2019. Disponible sur : <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/obesite-et-grossesse> (consulté le 20 août 2023)
78. Sebire N, Jolly M, Harris J et al. Maternal obesity and pregnancy outcome : a study of 287213 pregnancies in London. 2001; Int J Obes 25:1175-82 (consulté le 20 août 2023)
79. Regnault N, Salanave B, Castetbon K, Cosson E, Vambergue A, Barry Y, et al. Diabète gestationnel en France en 2012. Revue Biologie Médicale. Disponible sur : https://www.revuebiologiemedicale.fr/images/Infos_bio/336_INFOBIO_BEH_DIABETE%20GESTIONNEL.pdf (consulté le 29 septembre 2023)
80. Institut National de la statistique et des études économiques (Insee). Âge moyen de la mère à l'accouchement. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381390#tableau-figure1> (consulté le 10 octobre 2023)
81. Sauvanet JP. L'étude HAPO : en bref ! Médecine Mal Métaboliques. 1 janv 2009;3(1):76-9 (consulté le 10 octobre 2023)
82. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2005;34(5):513 (consulté le 2 novembre 2023)
83. Mills G, Badeghiesh A, Suarathana E, Baghlah H, Dahan MH. Polycystic ovary syndrome as an independent risk factor for gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study on 9.1 million pregnancies. Hum Reprod. 1 juill 2020;35(7):1666-74 (consulté le 30 novembre 2023)
84. Puder J, Pralong F. Syndrome des ovaires polykystiques et résistance à l'insuline. Rev Med Suisse. 8 avr 2009;198(14):779-82 (consulté le 30 novembre 2023)
85. Chu SY, Abe K, Hall LR, Kim SY, Njoroge T, Qin C. Gestational diabetes mellitus: all Asians are not alike. Prev Med. 2009;49(2-3):265-8 (consulté le 10 décembre 2023)
86. Fédération Française des Diabétiques. Diabète gestationnel. Symptômes du diabète gestationnel. Disponible sur : <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete-gestationnel> (consulté le 10 décembre 2023)
87. Deruelle P., Graesslin O., Bonneau C., Huissoud C., Robin G., Fauvet R. Gynécologie Obstétrique. 5^e éd. Elsevier Masson; 2021. (Les référentiels des Collèges) p567-574 (consulté le 2 novembre 2023)
88. Université Médicale Virtuelle Francophone. Modifications physiologiques de la grossesse. 2011. Disponible sur : <https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2015/UNF3Smiroir/mae/SGF/SGF-Campus/cours-modifphysio.pdf> (consulté le 12 décembre 2023)
89. Catalano PM, Tyzbit ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. Am J Obstet Gynecol. déc 1991;165(6 Pt 1):1667-72 (consulté le 13 décembre 2023)
90. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Recommandations pour la pratique clinique. Diabète et grossesse. 1996. Disponible sur : <http://www.cngof.net/E-book/GO-2016/44-ch37-469-476-9782294715518-nutrition-G.html> (consulté le 13 décembre 2023)

91. Jacovetti C, Regazzi R. Adaptations métaboliques au cours de la grossesse. Médecin des Maladies Métaboliques. Volume 6, Issue 4. Septembre 2012. p279-287. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1957255712704157> (consulté le 13 décembre 2023)
92. Bessagnet F, Desmoulières A. Physiologie de la grossesse. Actualités Pharmaceutiques. Volume 62, Issue 628. Septembre 2023. p18-21. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S051537002300304X> (consulté le 21 décembre 2023)
93. Société Francophone du diabète (SFD). Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Le diabète gestationnel. Extrait de Médecine des Maladies Métaboliques. Décembre 2010. Disponible sur : https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_2011_diab_gestationnel.pdf (consulté le 21 décembre 2023)
94. Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, coordonné par Chevalier N. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 5^e éd. Elsevier Masson; 2021. (Les référentiels des Collèges) p377-388 (consulté le 22 décembre 2023)
95. Société Française d'Endocrinologie (SFE). Item 255 - Diabète gestationnel. 2022. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/item-255-diabete-gestationnel/> (consulté le 22 décembre 2023)
96. Beucher G, Viaris de Lesegno B, Dreyfus M. Complications maternelles du diabète gestationnel. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 déc 2010;39(8, Supplement 2):S171-88 (consulté le 13 décembre 2023)
97. Bryson CL, Ioannou GN, Rulyak SJ, Critchlow C. Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension. Am J Epidemiol. 15 déc 2003;158(12):1148-53 (consulté le 30 novembre 2023)
98. Saidi A, Delaporte V, Lechevallier E. Problèmes urologiques rencontrés au cours de la grossesse. Prog En Urol. 2005 (consulté le 10 décembre 2023)
99. Janssen PA, Rothman I, Schwartz SM. Congenital malformations in newborns of women with established and gestational diabetes in Washington State, 1984-91. Paediatr Perinat Epidemiol. janv 1996;10(1):52-63 (consulté le 21 décembre 2023)
100. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, et al. Diabetes mellitus and birth defects. Am J Obstet Gynecol. sept 2008;199(3):237.e1-9 (consulté le 10 octobre 2023)
101. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, Songster G, Montoro M, Kjos SL. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. févr 2000;182(2):313-20 (consulté le 30 novembre 2023)
102. Société Francophone du Diabète (SFD). Recommandations de bonnes pratiques. Nutrition et diabète gestationnel. 2021. Disponible sur : https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/reco_nutrition_diabete_gestationnel_2022.pdf (consulté le 3 janvier 2024)

103. Haute Autorité de Santé. Prescription d'activité physique et sportive pendant la grossesse et le post-partum. Juillet 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/app_329_ref_aps_grossesse_vf.pdf (consulté le 3 janvier 2024)
104. Haute Autorité de Santé. Indications et prescription d'une autosurveillance glycémique chez un patient diabétique. Médecine Mal Métaboliques. sept 2008;2(4):443-6 (consulté le 21 décembre 2023)
105. Haute Autorité de Santé : L'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2 : une utilisation très ciblée. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-04/autosurveillance_glycemique_diabete_type_2_fiche_de_bon_usage.pdf (consulté le 21 décembre 2023)
106. LifeScan Europe. Lecteur de glycémie OneTouch Select® Plus. Disponible sur : <https://www.gammeonetouch.fr/produits/lecteurs-de-glycemie/lecteur-de-glycemie-onetouch-select-plus> (consulté le 27 décembre 2023)
107. LifeScan Europe. Bandelettes réactives OneTouch Select® Plus. Disponible sur : <https://www.gammeonetouch.fr/produits/accessoires/bandelettes-reactives-onetouch-select-plus> (consulté le 27 décembre 2023)
108. LifeScan Europe. Stylo autopiqueur et lancettes OneTouch® Delica® Plus. Disponible sur : <https://www.gammeonetouch.fr/produits/accessoires/stylo-autopiqueur-et-lancettes-onetouch-delica-plus> (consulté le 27 décembre 2023)
109. DASTRI. Illustration contenants. Disponible sur : https://www.dastri.fr/wp-content/uploads/2021/06/BAA_1-5L_profil_couleur.png (consulté le 27 décembre 2023)
110. Senat MV. Antidiabétiques oraux et grossesse. Médecine Mal Métaboliques. 1 oct 2017;11(6):510-7 (consulté le 3 janvier 2024)
111. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP, MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med. 8 mai 2008;358(19):2003-15 (consulté le 5 janvier 2024)
112. Bertini AM, Silva JC, Taborda W, Becker F, Lemos Beber FR, Zucco Viesi JM, et al. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. J Perinat Med. 2005;33(6):519-23 (consulté le 5 janvier 2024)
113. Fédération française des Diabétiques. Hypoglycémie : taux dangereux de glycémie. Disponible sur : <https://www.federationdesdiabetiques.org/diabete/glycemie/hypoglycemie> (consulté le 30 novembre 2023)
114. OMEDIT Centre Val de Loire. Bon Usage des Insulines : les règles générales. Décembre 2014. Mis à jour en septembre 2023. Disponible sur : http://www.omedit-centre.fr/stylo/co/6_conservation_de_l_insuline.html (consulté le 27 décembre 2023)
115. Diabète 66. Lipodystrophie et diabète Prévention et prise en charge. Disponible sur : <https://www.diabete66.fr/lipodystrophie-et-diabete-prevention-et-prise-en-charge/> (consulté le 27 décembre 2023)
116. myDiabby Healthcare France. Le Diabète Gestationnel. Disponible sur : <https://www.mydiabby.com/patientes-diab%C3%A8te-gestationnel> (consulté le 3 janvier 2024)

117. Deruelle P, Graesslin O, Bonneau C, Huissoud C, Robin G, Fauvet R. Gynécologie Obstétrique. 5^e édition. Elsevier Masson; 2021. (Les référentiels des Collèges) p362-369 (consulté le 15 janvier 2024)
118. Courbière B, Carcopino X. Gynécologie Obstétrique. 2022 éd. VG Editions; 2021. (iKB). p72-87 (consulté le 15 janvier 2024)
119. Inserm. Pré-éclampsie. 2017. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/pre-eclampsie/> (consulté le 20 janvier 2024)
120. Friel L. Hypertension pendant la grossesse. Manuel MSD. Révisé en septembre 2023. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%20cologie-et-obst%20trique/grossesse-complic%20e-par-une-maladie/hypertension-pendant-la-grossesse> (consulté le 12 janvier 2024)
121. Ameli. Pré-éclampsie: définition et causes. Mai 2022. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/devenir-parent/grossesse/difficultes-et-maladies-pendant-la-grossesse/preeclampsie/definition-causes> (consulté le 17 janvier 2024)
122. Saucedo M, Tessier V, Leroux S, Almeras A, Deneux-Tharoux C. Mortalité maternelle en France, mieux comprendre pour mieux prévenir. Sages-Femmes. sept 2021;20(5):36-42 (consulté le 17 janvier 2024)
123. Santé Publique France. Hypertension artérielle. Mai 2023. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/hypertension-arterielle> (consulté le 12 janvier 2024)
124. Vincent-Rohfritsch A, Le Ray C, Anselem O, Cabrol D, Goffinet F. Grossesse à 43 ans et plus : risques maternels et périnataux. Rev Sage-Femme. 1 nov 2012;11(5):226-33 (consulté le 17 janvier 2024)
125. Jensen DM, Damm P, Sørensen B, Mølsted-Pedersen L, Westergaard JG, Ovesen P, et al. Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women. Am J Obstet Gynecol. juill 2003;189(1):239-44 (consulté le 20 janvier 2024)
126. Merviel P, Touzart L, Deslandes V, Delmas M, Coicaud M, Gondry J. Facteurs de risque de la prééclampsie en cas de grossesse unique. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 sept 2008;37(5):477-82 (consulté le 15 janvier 2024)
127. Goffinet F. Épidémiologie. Ann Fr Anesth Réanimation. 1 mars 2010;29(3):e7-12 (consulté le 25 janvier 2024)
128. Ros HS, Cnattingius S, Lipworth L. Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. Am J Epidemiol. 1 juin 1998;147(11):1062-70 (consulté le 25 janvier 2024)
129. Marcoux S, Brisson J, Fabia J. The effect of cigarette smoking on the risk of preeclampsia and gestational hypertension. Am J Epidemiol. nov 1989;130(5):950-7 (consulté le 25 janvier 2024)
130. VIDAL. Les symptômes et les complications de la prééclampsie. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/preeclampsie/symptomes-complications.html> (consulté le 12 janvier 2024)

131. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Trophoblaste. Version 2024. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=trophoblaste> (consulté le 28 janvier 2024)
132. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Physiopathologie de la prééclampsie. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. Volume 37, Issue 1. 2008. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/162365/physiopathologie-de-la-preeclampsie> (consulté le 2 février 2024)
133. ResearchGate. Figure 9: Anomalie de la placentation au cours de la prééclampsie. Disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Anomalie-de-la-placentation-au-cours-de-la-preeclampsie-26-Lr-ischemie-placentaire_fig5_340679118 (consulté le 2 février 2024)
134. Landau R, Irion O. Données récentes sur la physiopathogénie de la pré-éclampsie et recommandations pour la prise en charge. Rev Med Suisse. 26 janv 2005;004:290-5 (consulté le 8 février 2024)
135. George EM, Bidwell GL. STOX1: A new player in preeclampsia? Hypertension. Mars 2013;61(3):561-3 (consulté le 25 janvier 2024)
136. Perrine A-L, Lecoffre C, Blacher J, Olié V. L'hypertension artérielle en France : prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolution depuis 2008. BEH. Disponible sur : http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/10/pdf/2018_10_1.pdf (consulté le 8 février 2024)
137. Mounier-Vehier C. Hypertensions artérielles de la grossesse : un nouveau consensus. Bull Académie Natl Médecine. 1 sept 2016;200(7):1453-63 (consulté le 19 février 2024)
138. Denolle T, Asmar R, Bobrie G, Boivin JM, Girerd X, Antakly-Hanon Y, et al. Mesure de la pression artérielle. 2018 (consulté le 24 février 2024)
139. Ameli. Les bons gestes santé : prendre sa tension artérielle à domicile. Février 2023. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/bons-gestes/soins/prendre-tension-arterielle-domicile> (consulté le 24 février 2024)
140. ANSM. Dossier thématique - Appareils d'automesure tensionnelle. Octobre 2020. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/appareils-dautomesure-tensionnelle> (consulté le 24 février 2024)
141. Hartmann. Tensiomètre de poignet Veroval® compact +. Disponible sur : <https://www.hartmann-direct.fr/tensiometre-de-poignet-veroval-compact--/4710953421895> (consulté le 24 février 2024)
142. Hartmann. Tensiomètre de bras Veroval® compact. Disponible sur : <https://www.hartmann-direct.fr/tensiometre-de-bras-veroval-compact/4052199292076> (consulté le 24 février 2024)
143. Ameli. Relevé d'automesure tensionnelle. Disponible sur : https://www.ameli.fr/sites/default/files/2018403_releve_amt_accompagnement_hta-v2.pdf (consulté le 26 février 2024)
144. VIDAL. Les tests de dépistage des cystites. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/infection-urinaire-cystite/depistage.html> (consulté le 3 mars 2024)

145. Direct Médical. Bandelettes urinaires Multistix 8 SG. Disponible sur : <https://www.directmedical.fr/diagnostic/contrôle-des-urines-test-de-grossesse/bandelettes-urinaires-multistix-8-sg> (consulté le 3 mars 2024)
146. CMIT FC. Chapitre 42 Infections urinaires. In: EPILLY. 26e Edition. ALINEA Plus Ed; 2018. p. pp 244-245 (consulté le 3 mars 2024)
147. Ameli. Comment se préparer à l'ECBU et lire ses résultats ? Octobre 2022. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/examen/analyse/preparer-ecbu-lire-resultats> (consulté le 5 mars 2024)
148. Laboratoire Bio-Val. Protocole de prélèvement urinaire en vue d'un ECBU. Disponible sur : <https://www.bio-val.fr/prelevement-urinaire> (consulté le 5 mars 2024)
149. CH de Mouscron. Recueil urines de 24 heures : informations patient. Disponible sur : <https://www.chmouscron.be/sites/default/files/2022-11/Recueil%20urines%20de%2024%20heures%20patient.pdf> (consulté le 5 mars 2024)
150. Bioliance. Protocoles de recueil. Disponible sur : <https://www.bioliance.fr/protocole-de-recueil/> (consulté le 5 mars 2024)
151. SFHTA. Étude PROGNOSIS : Intérêt du rapport sFlt-1:PIGF en cas de suspicion de prééclampsie. 2016. Disponible sur : <https://www.sfhta.eu/etude-prognosis-interet-du-rapport-sflt-1plgf-en-cas-de-suspicion-de-preeclampsie/> (consulté le 14 mars 2024)
152. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 7 janv 2016;374(1):13-22 (consulté le 14 mars 2024)
153. Fischer C. Pré éclampsie sévère. *Prat En Anesth Réanimation*. 1 sept 2022;26(4):198-205 (consulté le 9 mars 2024)
154. Bonnet MP, Garnier M, Keita H, Compère V, Arthuis C, Raia-Barjat T, et al. Guidelines for the management of women with severe pre-eclampsia. *Anaesth Crit Care Pain Med*. oct 2021;40(5):100901 (consulté le 11 mars 2024)
155. Collège des Enseignants de Neurologie. Réflexes ostéo-tendineux vifs, polycinétiques, diffusés. Disponible sur : <https://www.cen-neurologie.fr/fr/files/videos/r%C3%A9flexes-osteo-tendineux-vifs-polycinetiques-diffuses> (consulté le 8 mars 2024)
156. Collinet P, Delemer-Lefebvre M, Dharancy S, Lucot JP, Subtil D, Puech F. Le HELLP syndrome : diagnostic et prise en charge thérapeutique. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 févr 2006;34(2):94-100 (consulté le 23 mars 2024)
157. Bohec C, Collet M. Hématome rétroplacentaire. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. Volume 29, Issue 5. 2010. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/253683/hematome-retroplacentaire> (consulté le 23 mars 2024)
158. Boisramé T, Sanamès N, Fritz G, Boudier E, Viville B, Aissi G et al. Hématome rétroplacentaire. Diagnostic, prise en charge et pronostic materno-fœtal: étude rétrospective de 100 cas. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/723128/hematome-retroplacentaire> (consulté le 23 mars 2024)

- 159.VIDAL. Prééclampsie - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/preeclampsie.html> (consulté le 25 janvier 2024)
- 160.Collange O, Launoy A, Kopf-Pottecher A, Dietemann JL, Pottecher T. Éclampsie. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 avr 2010;29(4):e75-82 (consulté le 30 janvier 2024)
- 161.Ollié V, Lailier G, Martin A, Gabet A, Chatignoux E, Grave C et al. Les accidents vasculaires cérébraux et syndromes coronaires aigus de la grossesse et du post-partum en France, l'étude nationale Conception. Disponible sur : http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/17/2023_17_2.html (consulté le 25 mars 2024)
- 162.Geyl C, Clouqueur E, Lambert J, Subtil D, Debarge V, Deruelle P. Liens entre prééclampsie et retard de croissance intra-utérin. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 avr 2014;42(4):229-33 (consulté le 8 mars 2024)
- 163.Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Biométrie fœtale. Version 2024. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=biom%C3%A9trie%20f%C5%93tale> (consulté le 28 mars 2024)
- 164.Pillon F, Buxeraud J. Hypertension artérielle et situations particulières. *Actual Pharm*. 1 janv 2014;53(532):30-2 (consulté le 1^{er} avril 2024)
- 165.Mounier-Vehier C, Amar J, Boivin JM, Denolle T, Fauvel JP, Plu-Bureau G, et al. Hypertension artérielle et grossesse. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. *Presse Médicale*. 1 juill 2016;45(7, Part 1):682-99 (consulté le 4 avril 2024)
- 166.Boivin JM, Gonthier D, Chau K. Organiser le parcours de soins de la femme hypertendue enceinte. *Presse Médicale*. 1 juill 2016;45(7, Part 1):646-50 (consulté le 4 avril 2024)
- 167.Base de données publique des médicaments. RCP Aldomet® 250 mg.Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60578560&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques> (consulté le 2 avril 2024)
- 168.CRAT. Méthylodopa – Grossesse. 2021. Disponible sur : <http://www.lecrat.fr/7193/> (consulté le 2 avril 2024)
169. Base de données publique des médicaments. RCP Trandate® 200 mg. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65193337&typedoc=R> (consulté le 2 avril 2024)
- 170.CRAT. Effets néonataux des traitements maternels par bêtabloquants en fin de grossesse. 2021. Disponible sur : <http://www.lecrat.fr/7155/> (consulté le 4 avril 2024)
- 171.Base de données publique des médicaments. RCP Nifédipine viatris® LP 30 mg. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61636187&typedoc=R> (consulté le 4 avril 2024)

172. Base de données publique des médicaments. RCP Loxen® 20 mg. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65984700&typedoc=R> (consulté le 3 avril 2024)

173. Base de données publique des médicaments. RCP Loxen® LP 50 mg. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69198890&typedoc=R> (consulté le 3 avril 2024)

174. CRAT. Nifédipine – Grossesse. 2021. Disponible sur : <http://www.lecrat.fr/7173/> (consulté le 4 avril 2024)

175. CRAT. Nicardipine – Grossesse. 2021. Disponible sur : <http://www.lecrat.fr/7162/> (consulté le 4 avril 2024)

176. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Lond Engl.* 26 mai 2007;369(9575):1791-8 (consulté le 28 mars 2024)

177. Inserm. L'étude Épipage 2. Disponible sur : <https://epipage2.inserm.fr/index.php/fr/l-etude/199-qu-est-ce-qu-epipage-2> (consulté le 27 mars 2024)

178. Rivière P. Inserm. La survie des enfants grands prématurés en France s'améliore : premiers résultats de l'étude EPIPAGE 2. 2015. Disponible sur : <https://presse.inserm.fr/la-survie-des-enfants-grands-prematures-en-france-sameliore-premiers-resultats-de-letude-epipage-2/17643/> (consulté le 27 mars 2024)

179. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Surfactant pulmonaire. Version 2024. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=surfactant%20pulmonaire#> (consulté le 3 avril 2024)

180. Base de données publique des médicaments. RCP Celestene chronodose® 5,70 mg/ml, suspension injectable. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68791304&typedoc=R> (consulté le 2 avril 2024)

181. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 1 juin 2002;359(9321):1877-90 (consulté le 28 mars 2024)

182. Bonnet MP, Garnier M, Keita H, Compere V, Arthuis C, Raia-Barjat T, et al. Republication de : recommandations formalisées d'experts. Prise en charge de la patiente avec une pré-éclampsie sévère – RFE communes Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR) – Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CGNOF). *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* janv 2022;50(1):2-25 (consulté le 25 mars 2024)

183. VIDAL. Diagnostic et traitement de la prééclampsie. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/preeclampsie/diagnostic-traitement.html> (consulté le 8 mars 2024)

184. CRAT. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) – Grossesse. 2021. Disponible sur : <http://www.lecrat.fr/7302/> (consulté le 4 avril 2024)

185. Tromeur C, Le Mao R, Leven C, Couturaud F, Théreaux J, Lacut K. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la maladie veineuse thromboembolique chez le patient obèse. *Rev Mal Respir.* 1 avr 2020;37(4):328-40 (consulté le 10 avril 2024)
186. Kabrhel C, Varraso R, Goldhaber SZ, Rimm EB, Camargo CA. Prospective Study of BMI and the Risk of Pulmonary Embolism in Women. *Obesity.* 2009;17(11):2040-6 (consulté le 6 avril 2024)
187. Dictionnaire de français Larousse. Fibrinolyse. Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/fibrinolyse/33539> (consulté le 14 avril 2024)
188. Blokhin IO, Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr Opin Hematol.* sept 2013;20(5):437-44 (consulté le 6 avril 2024)
189. Deruelle P. Complications liées à l'obésité au cours de la grossesse. *Rev Médecine Périnatale.* 2016;8(4):176-9 (consulté le 5 avril 2024)
190. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Maladie thromboembolique veineuse et grossesse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* sept 2005;34(5):513. Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2010_GO_169_benhamou.pdf (consulté le 5 avril 2024)
191. VIDAL. Grossesse et insuffisance veineuse. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/jambes-lourdes/grossesse.html> (consulté le 14 avril 2024)
192. VIDAL. Les bas de contention contre la thrombose veineuse. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/thrombose-veineuse-phlebite/bas-contention.html> (consulté le 11 avril 2024)
193. Sigvaris. Prise de mesures : mode d'emploi. Disponible sur : <https://www.sigvaris.com/fr-fr/info-sante/comment/prise-de-mesures> (consulté le 11 avril 2024)
194. Mahé I, Parent F, Sanchez O. Quelles sont les particularités thérapeutiques de la maladie veineuse thrombo-embolique au cours de la grossesse et du post-partum ? *Rev Mal Respir.* avr 2021;38:e145-52 (consulté le 14 avril 2024)
195. CRAT. Héparines (HBPM et HNF) – Grossesse. 2021. Disponible sur : <http://www.lecrat.fr/6614/> (consulté le 11 avril 2024)
196. Bianchi Vincent El Anbassi Sarah. Anticoagulants d'action immédiate. In: *Médicaments.* 2e éd. De Boeck Supérieur; 2018. p. p75-78. (Prépa Pharma) (consulté le 5 avril 2024)
197. Base de données publique des médicaments. RCP Lovenox® 8000 UI (80mg/0,8 ml), solution injectable en seringue préremplie. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67464342&typedoc=R#RcpPrecE mpl> (consulté le 8 avril 2024)
198. Beauverd Y, Louis-Simonet M, Boehlen F, Fontana P. Surveillance biologique des héparines et du fondaparinux. *Rev Med Suisse.* 19 oct 2011;313(37):2014-7 (consulté le 8 avril 2024)
199. Base de données publique des médicaments. RCP Orgaran® 750 UI anti Xa/0,6 ml solution injectable en ampoule. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69449143&typedoc=R#RcpFertGro ssAllait> (consulté le 11 avril 2024)

200. CRAT. Fondaparinux – Grossesse. 2021. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/6146/> (consulté le 11 avril 2024)
201. Agence Européenne des Médicaments. EMA. RCP Arixtra® 1,5mg/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240216161907/anx_161907_fr.pdf (consulté le 11 avril 2024)
202. Bouchet P, Foulhy C. Le déclenchement des femmes enceintes obèses. *Sages-Femmes*. 1 mars 2020;19(2):20-2 (consulté le 15 avril 2024)
203. Conseil national de l'Ordre des sages-femmes. Surpoids maternel et échographie fœtale : les bonnes pratiques. Disponible sur : <https://www.ordre-sages-femmes.fr/actualites/surpoids-maternel-et-echographie-foetale-les-bonnes-pratiques/> (consulté le 16 avril 2024)
204. Rousseau B, Mihai A, Fischer C. Prise en charge anesthésique de la parturiente obèse. *Prat En Anesth Réanimation*. 1 juin 2022;26(3):127-32 (consulté le 15 avril 2024)
205. Jong AD, Verzilli D, Pouzeratte Y, Millot A, Chanques G, Jaber S. Anesthésie-réanimation du grand obèse. 2018 (consulté le 15 avril 2024)
206. Rousset J, Bataille A. Intubation difficile en obstétrique. *Prat En Anesth Réanimation*. 1 oct 2013;17(5):253-9 (consulté le 15 avril 2024)
207. Base de données publique des médicaments. RCP Prostine E2® 1mg/3g gel vaginal. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60621264&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques> (consulté le 15 avril 2024)
208. Base de données publique des médicaments. RCP oxytocine panpharma® 5 UI/1 ml solution injectable. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60613673&typedoc=R> (consulté le 15 avril 2024)
209. Haute Autorité de Santé. Déclenchement artificiel du travail : fiche d'information destinée aux femmes enceintes. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-09/declenchement_artificiel_du_travail_-_fiche_dinformation.pdf (consulté le 16 avril 2024)
210. Hamon C, Fanello S, Catala L, Parot E. Conséquences de l'obésité maternelle sur le déroulement du travail et l'accouchement : À l'exclusion des autres pathologies pouvant modifier la prise en charge obstétricale. *Rev Sage-Femme*. 1 sept 2005;4(4):172-7 (consulté le 12 avril 2024)
211. Wolfe KB, Rossi RA, Warshak CR. The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor. *Am J Obstet Gynecol*. août 2011;205(2):128.e1-7 (consulté le 12 avril 2024)
212. Martres-Plard C, Parant O. Accouchement de la femme obèse. *Rev Sage-Femme*. 1 mai 2015;14(2):58-64 (consulté le 12 avril 2024)
213. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français. Recommandations pour la pratique clinique : grossesse prolongée et terme dépassé. Disponible sur : https://cngof.fr/app/pdf/ANCIENNES%20JOURN%C3%89ES//2011/2011_GO/recommandation_pour_la_pratique_clinique/Grossesse_prolongee_et_terme_depasse.pdf?x55732# (consulté le 15 avril 2024)

214. Moldenhauer J. Manuels MSD. Rupture prématurée des membranes (RPDM). Juillet 2021. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/problèmes-de-santé-de-la-femme/complications-du-travail-et-de-l'accouchement/rupture-prématurée-des-membranes-rpdm> (consulté le 19 avril 2024)
215. Moynihan AT, Hehir MP, Glavey SV, Smith TJ, Morrison JJ. Inhibitory effect of leptin on human uterine contractility in vitro. *Am J Obstet Gynecol.* août 2006;195(2):504-9 (consulté le 15 avril 2024)
216. Dictionnaire de français Larousse. Césarienne. Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/c%C3%A9sarienne/14333> (consulté le 18 mars 2024)
217. Madar H, Brun S, Coatleven F, Chabanier P, Gomer H, Nithart A et al. Grossesse et utérus cicatriciel. 2016. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/1051996/tableaux/grossesse-et-uterus-cicatriciel> (consulté le 18 mars 2024)
218. Santé Publique France. Accouchement par césarienne et mortalité maternelle du postpartum, France, 1996-2000. Publié en décembre 2006 et mis à jour en août 2019. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/accouchement-par-cesarienne-et-mortalite-maternelle-du-postpartum-france-1996-2000.-numero-thematique.-la-mortalite-maternelle-en-france-bilan> (consulté le 18 mars 2024)
219. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Macrosomie fœtale. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* sept 2005;34(5):513 Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/1995_GO_159_treisser.pdf (consulté le 22 avril 2024)
220. Goffinet F, Anselem O, Barrois M, Girault A, Grangé G, Lepercq J, et al. 39 - Macrosomie. *Protocoles Cliniques de Port-Royal en Obstétrique (6^e Édition)*. Elsevier Masson; 2023 Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229478205300039X> (consulté le 18 avril 2024)
221. Johnson JW, Longmate JA, Frentzen B. Excessive maternal weight and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* août 1992;167(2):353-70; discussion 370-372 (consulté le 18 avril 2024)
222. Haute Autorité de Santé. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel/ Juillet 2005. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/diabete_gestationnel_rap.pdf (consulté le 18 avril 2024)
223. Mitanchez D. Complications fœtales et néonatales du diagnostic gestationnel : mortalité périnatale, malformations congénitales, macrosomie, dystocie des épaules, traumatisme obstétrical, complications néonatales. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 déc 2010;39(8, Supplement 2):S189-99 (consulté le 22 avril 2024)
224. Deruelle P. Obésité et grossesse. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 1 févr 2011;39(2):100-5 (consulté le 8 mars 2024)
225. Deneux-Tharoux C, Delorme P. Épidémiologie de la dystocie des épaules. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 déc 2015;44(10):1234-47 (consulté le 18 avril 2024)
226. Lopez E, de Courtivron B, Saliba E. Complications néonatales de la dystocie des épaules : facteurs de risque et prise en charge. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 déc 2015;44(10):1294-302 (consulté le 18 avril 2024)

227. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Hydramnios. Version 2024. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=hydramnios> (consulté le 18 avril 2024)
228. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Oligoamnios. Version 2024. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=oligoamnios> (consulté le 18 avril 2024)
229. Cleveland Clinic. Adnexal Mass (Tumor): Symptoms, Causes & Treatment. Disponible sur: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22015-adnexal-mass-tumors> (consulté le 18 avril 2024)
230. Goffinet F, Anselem O, Barrois M, Girault A, Grangé G, Lepercq J, et al. 13 - Hydramnios. Protocoles Cliniques de Port-Royal en Obstétrique (6^e Édition). Elsevier Masson; 2023. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294782053000133> (consulté le 19 avril 2024)
231. Sentilhes L. Chapitre 27 - Hydramnios. Le diagnostic prénatal en pratique. Elsevier Masson; 2011. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294709623000276> (consulté le 19 avril 2024)
232. Organisation Mondiale de la Santé. Naissances prématurées. Mai 2023. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (consulté le 22 avril 2024)
233. Courbière B, Carcopino X. Gynécologie Obstétrique. 2022 éd. VG Editions; 2021. p89-102 p. (iKB) (consulté le 22 avril 2024)
234. Base de données publique des médicaments. RCP Tractocile 37,5 mg/5ml solution à diluer pour perfusion. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61710552#> (consulté le 22 avril 2024)
235. Sentilhes L. Chapitre 28 - Oligoamnios. Le diagnostic prénatal en pratique. Elsevier Masson; 2011. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294709623000288> (consulté le 18 avril 2024)
236. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* juin 2009;200(6):672.e1-4 (consulté le 24 avril 2024)
237. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Polyglobulie. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=polyglobulie> (consulté le 11 avril 2024)
238. Mitanchez D. Le nouveau-né de mère diabétique. *Néonatalogie : bases scientifiques.* Elsevier. Février 2017. Disponible sur : <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/le-nouveau-ne-de-mere-diabetique> (consulté le 8 mars 2024)
239. Lattari Balest A. Nourrisson grand pour l'âge gestationnel - Pédiatrie. Novembre 2023. Disponible sur : <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/pediatrie/problèmes-perinataux/nourrisson-grand-pour-l-âge-gestationnel> (consulté le 22 avril 2024)
240. Mitanchez D. Le nouveau-né de mère obèse. *Rev Médecine Périnatale.* 2016;8(4):192-8 (consulté le 18 avril 2024)

- 241.Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* févr 2004;103(2):219-24 (consulté le 24 avril 2024)
- 242.Courbière B, Carcopino X. *Gynécologie-Obstétrique*. 2022 éd. VG Editions; 2021. p 329-343. (iKB). (consulté le 22 avril 2024)
- 243.Poujade P, Mougel L, Ceccaldi P-F. *Gynécologie Obstétrique*. 2e éd. Ellipses; 2014. p 289-294. (Réussir l'ECN) (consulté le 22 avril 2024)
- 244.Deneux-Tharaux C, Bonnet MP, Tort J. Épidémiologie de l'hémorragie du post-partum. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2014;43(10):936-50 (consulté le 13 avril 2024)
- 245.Stones RW, Paterson CM, Saunders NJ. Risk factors for major obstetric haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* janv 1993;48(1):15-8 (consulté le 13 avril 2024)
- 246.Rostan V. Anémie du post-partum : facteurs prédisposants et prévention. *Rev Sage-Femme.* 1 sept 2005;4(4):165-71 (consulté le 24 avril 2024)
- 247.Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* août 2001;25(8):1175-82 (consulté le 18 avril 2024)
- 248.Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Lochie. Version 2024. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=lochie> (consulté le 28 avril 2024)
- 249.Deruelle P., Graesslin O., Bonneau C., Huissoud C., Robin G., Fauvet R. *Gynécologie-Obstétrique*. 5^e éd. Elsevier Masson; p537-538 p. (Les référentiels des Collèges) (consulté le 28 avril 2024)
- 250.Faure K, Dessein R, Vanderstichele S, Subtil D. Endométrites du post-partum. *RPC infections génitales hautes CNGOF et SPILF. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 1 mai 2019;47(5):442-50 (consulté le 24 avril 2024)
- 251.Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 23 mai 2009;373(9677):1773-9 (consulté le 1^{er} mai 2024)
- 252.Vambergue A. Devenir à long terme après un diabète gestationnel : impact pour les mères et les enfants. *Médecine Mal Métaboliques.* 1 mars 2024;18(2):105-12 (consulté le 1^{er} mai 2024)
- 253.Lailler G, Grave C, Gabet A, Regnault N, Fosse-Edorh S, Lebreton E, et al. Risque de diabète après un désordre hypertensifs de la grossesse : la cohorte CONCEPTION. *J Epidemiol Popul Health.* 1 mars 2024;72:202273 (consulté le 3 mai 2024)
- 254.Lailler G, Grave C, Gabet A, Deneux-Tharaux C, Regnault N, Kretz S, et al. Récidive des désordres hypertensifs de la grossesse. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* 1 mars 2023;71:101435 (consulté le 3 mai 2024)
- 255.Milgrom J, Skouteris H, Worotniuk T, Henwood A, Bruce L. The Association Between Ante- and Postnatal Depressive Symptoms and Obesity in Both Mother and Child: A Systematic Review of the Literature. *Womens Health Issues.* 1 mai 2012;22(3):e319-28 (consulté le 26 mars 2024)

256. Deruelle P., Graesslin O., Bonneau C., Huissoud C., Robin G., Fauvet R. Gynécologie-Obstétrique. 5^e éd. Elsevier Masson; p545-550 p. (Les référentiels des Collèges) (consulté le 26 avril 2024)
257. Sitarik AR, Havstad SL, Johnson CC, Jones K, Levin AM, Lynch SV, et al. Association between cesarean delivery types and obesity in preadolescence. *Int J Obes* 2005. oct 2020;44(10):2023-34 (consulté le 3 mai 2024)
258. Fédération Française des Diabétiques. Le diabète gestationnel : un risque de surpoids pour la descendance. Disponible sur : <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/recherche-innovations-diabete/actualites/le-diabete-gestationnel-un-risque-de-surpoids-pour-la-descendance> (consulté le 1^{er} mai 2024)
259. Kubo A, Ferrara A, Windham GC, Greenspan LC, Deardorff J, Hiatt RA, et al. Maternal hyperglycemia during pregnancy predicts adiposity of the offspring. *Diabetes Care*. nov 2014;37(11):2996-3002 (consulté le 26 avril 2024)
260. Blotsky AL, Rahme E, Dahhou M, Nakhla M, Dasgupta K. Gestational diabetes associated with incident diabetes in childhood and youth: a retrospective cohort study. *CMAJ*. 15 avr 2019;191(15):E410-7 (consulté le 26 avril 2024)
261. Courbière B, Carcopino X. Gynécologie Obstétrique. 2022 éd. VG Editions; 2021. p309-319 p. (iKB) (consulté le 27 mars 2024)
262. Armstrong J, Reilly JJ, Child Health Information Team. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet Lond Engl*. 8 juin 2002;359(9322):2003-4 (consulté le 28 avril 2024)
263. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of Breastfeeding and Risk of Overweight: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 1 sept 2005;162(5):397-403 (consulté le 28 avril 2024)
264. Hankard R. Obésité maternelle et allaitement. *Arch Pédiatrie*. 1 juin 2009;16(6):565-7 (consulté le 28 avril 2024)
265. Rowe-Murray HJ, Fisher JRW. Baby friendly hospital practices: cesarean section is a persistent barrier to early initiation of breastfeeding. *Birth Berkeley Calif*. juin 2002;29(2):124-3 (consulté le 28 avril 2024)
266. Organisation mondiale de la santé. Infertilité. Avril 2023. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility> (consulté le 1^{er} mai 2024)
267. Institut national d'études démographiques. Le délai pour concevoir un enfant. Disponible sur : https://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/248/delai_conception_2010.fr.pdf (consulté le 1^{er} mai 2024)
268. Courbière B, Carcopino X. Gynécologie Obstétrique. 2022 éd. VG Editions; 2021. (iKB) (consulté le 1^{er} mai 2024)
269. Base de données publique des médicaments. RCP Fertifol® 400 microgrammes. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66831230&typedoc=R> (consulté le 2 mai 2024)

270. Base de données publique des médicaments. RCP Tardyferon® 80 mg. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68269288&typedoc=R> (consulté le 2 mai 2024)

271. Santé Publique France. Manger bouger. Brochure 50 petites astuces pour manger mieux et bouger plus. Disponible sur : https://www.mangerbouger.fr/content/show/1501/file/Brochure_50_petites_astuces.pdf (consulté le 1er mai 2024)

272. Marre-Fournier Françoise. Cours de Nutrition Humaine. 2018 (consulté le 1^{er} mai 2024)

273. Brunet B. Autosurveillance glycémique et injection d'insuline. Disponible sur : <https://slideplayer.fr/slide/12463205/> (consulté le 5 mai 2024)

274. Ameli. Bien utiliser les bas ou collants de compression (ou contention). Disponible sur : <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/bons-gestes/quotidien/utiliser-bas-collants-compression> (consulté le 5 mai 2024)

275. Base de données publique des médicaments. RCP Leeloo® 0,1 mg/0,02mg. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66819566&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques> (consulté le 3 mai 2024)

276. Base de données publique des médicaments. RCP Cerazette® 0,075 mg. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61452187&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques> (consulté le 3 mai 2024)

277. Courbière B, Carcopino X. Gynécologie Obstétrique. 2022 éd. VG Editions; 2021. p379 p. (iKB) (consulté le 3 mai 2024)

278. Ameli. Prendre sa tension artérielle à domicile. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/bons-gestes/soins/prendre-tension-arterielle-domicile> (consulté le 5 mai 2024)

Annexes

Annexe 1 : Fiche conseil « mode de vie équilibré ».....	103 (271)
Annexe 2 : Fiche conseil sur les bon usage de l'insuline.....	104 (273)
Annexe 3 : Fiche conseil sur les bonnes pratiques d'autosurveillance glycémique.....	105 (273)
Annexe 4 : Fiche conseil sur la mise en place de la compression.....	106 (274)
Annexe 5 : Fiche conseil sur l'entretien des produits de compression veineuse.....	107 (274)
Annexe 6 : Fiche conseil relative aux bonnes pratiques d'automesure tensionnelle.....	108 (278)

Pour un mode de vie plus équilibré, commencez par

Augmenter ↗



Les fruits et légumes



Les légumes secs :
lentilles, haricots,
pois chiches, etc.



Les fruits à coque :
noix, noisettes, amandes
non salées, etc.



Le fait maison



L'activité physique

Aller vers ↗



Le pain complet
ou aux céréales, les pâtes,
la semoule et le riz complets



Les poissons gras
et maigres en alternance



L'huile de colza,
de noix, d'olive



Une consommation
de produits laitiers
suffisante mais limitée



Les aliments de saison
et les aliments produits
localement



Les aliments bio

Réduire ↘



L'alcool



Les produits sucrés
et les boissons sucrées



Les produits salés



La charcuterie



La viande : porc, bœuf, veau,
mouton, agneau, abats



Les produits avec
un Nutri-Score D et E



Le temps passé assis

DT0521720B

Chaque petit pas compte et finit par faire une grande différence.

MANGERBOUGER.FR

Annexe 2. Fiche conseil sur le bon usage de l'insuline (273)

- ◇ Lavage des mains à l'eau et au savon 
- ◇ Réchauffer entre les mains le stylo d'insuline 
- ◇ Retirer le capuchon et insérer une aiguille neuve 
- ◇ Purger l'aiguille 
- ◇ Programmer la dose à injecter
- ◇ Injecter l'insuline jusqu'au « clic » et maintenir quelques secondes 
- ◇ Jeter l'aiguille dans une boîte DASRI 

Annexe 3. Fiche conseil sur les bonnes pratiques d'autosurveillance glycémique (273)

◇ Lavage des mains au savon et à l'eau chaude, rinçage et séchage (≠ gel hydroalcoolique)



◇ Insérer une lancette stérile dans le stylo autopiqueur



◇ Insérer une bandelette réactive dans le lecteur de glycémie



◇ Piquer un doigt (hors pouce et index) sur le côté en évitant les piqûres répétées au même endroit



◇ Presser/masser pour obtenir une goutte de sang assez grosse (ne pas l'utiliser si elle est étalée)

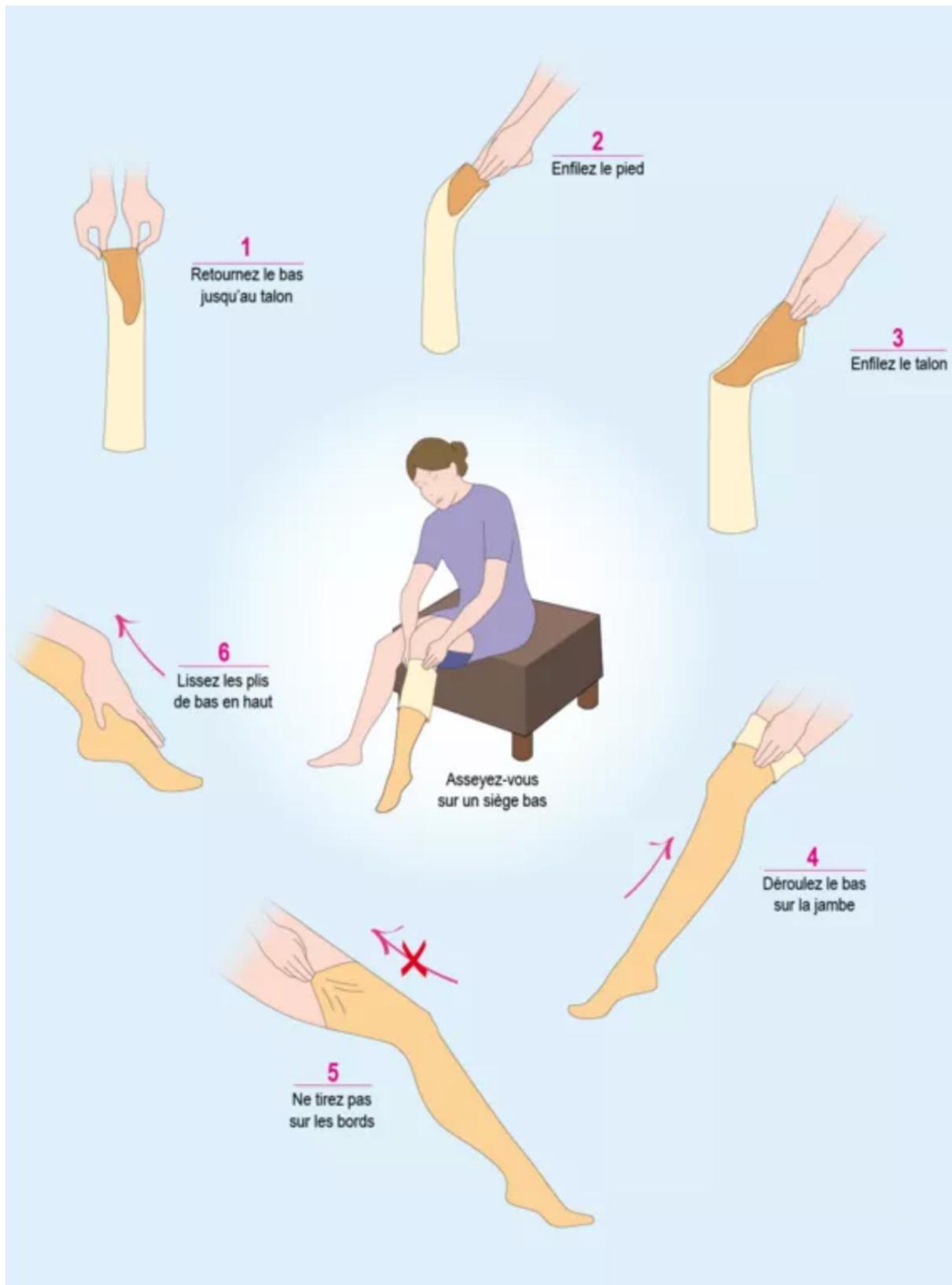


◇ Aligner la bandelette avec la goutte de sang qui doit remplir complètement le sillon



◇ Éjecter la lancette et la jeter dans une boîte DASRI

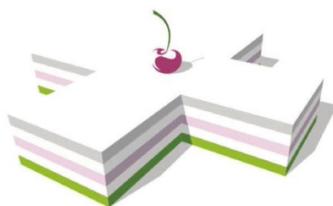
Annexe 4. Fiche conseil sur la mise en place de la compression (274)



Conseils d'entretien

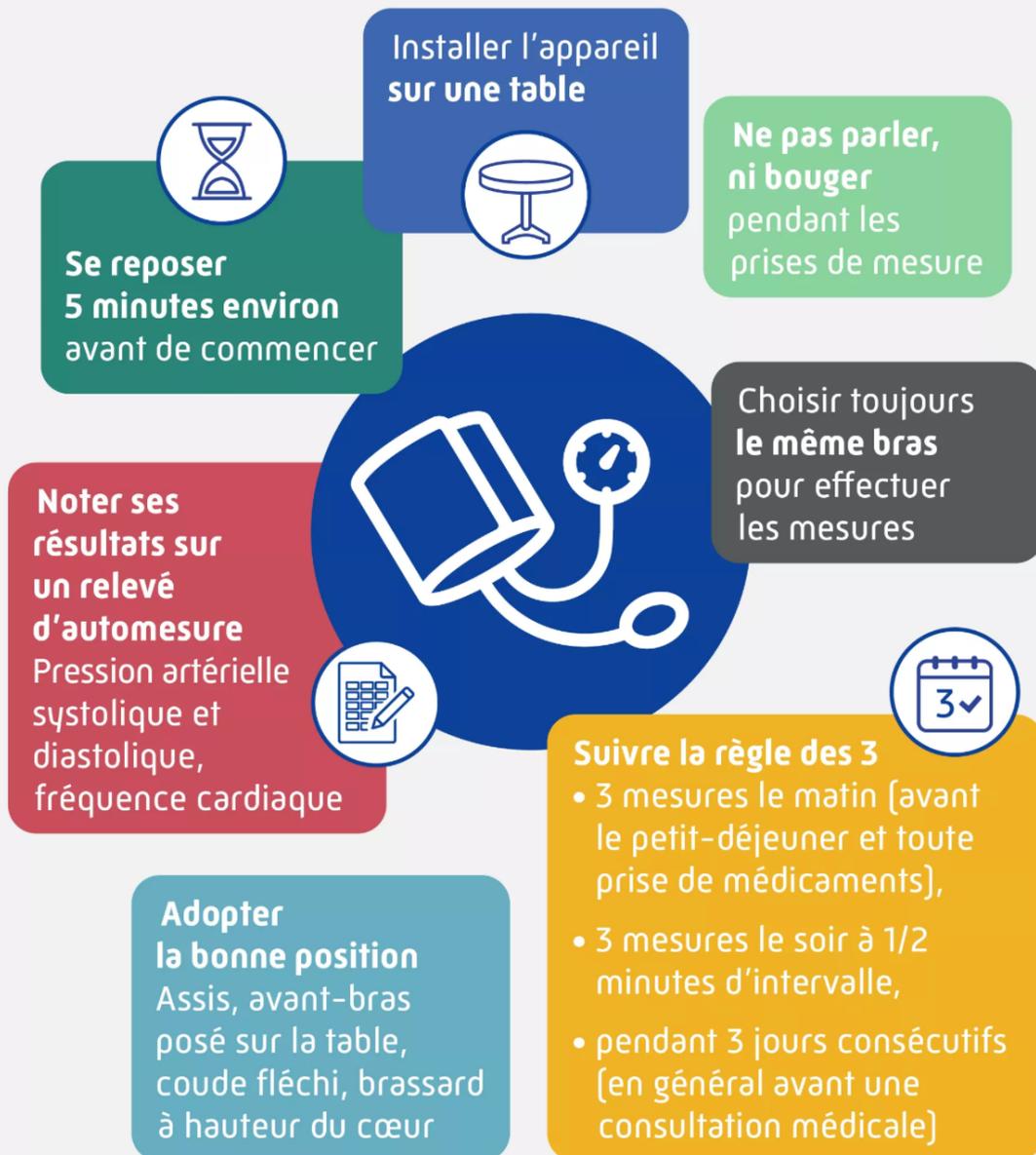
Afin de garantir une qualité optimale pour vos produits de compression, votre pharmacie vous conseille:

- Un **lavage** quotidien
 - A la main
 - Sur l'envers
 - Et sans ajout d'assouplissant
- Un **séchage** à plat
 - Eloigné des sources de chaleur
 - Radiateur, sèche-linge...
- D'éviter l'utilisation de corps gras



PHARMACIE
DU MAS CERISE
Le goût du service en 
 Fabrice Lépine 

Conditions de l'automesure tensionnelle



Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté 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, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

Obésité et grossesse : obstacles, enjeux, et prise en charge pharmaceutique

L'obésité, nouveau fléau mondial, est un problème majeur de santé publique. Cette maladie chronique caractérisée par un excès de tissus adipeux nuit au maintien en bonne santé. La grossesse, est une étape importante qui se distingue par une multitude de bouleversements physiologiques nécessaires à la croissance d'un fœtus et à sa naissance. La combinaison d'une grossesse chez une patiente obèse représente une situation complexe qui débute dès le désir de concevoir un enfant, où l'excès pondéral constitue déjà un obstacle. Après un parcours parfois long, entrecoupé d'efforts, de traitements médicamenteux ou chirurgicaux, la période gestationnelle débute enfin. Celle-ci est fréquemment semée d'embûches liées à l'obésité comme le diabète gestationnel, l'hypertension artérielle gravidique, la prééclampsie, ou encore les anomalies thromboemboliques. Les complications materno-fœtales continuent lors de l'accouchement et de la période du post-partum. Le devenir de ces mères et leurs bébés reste marqué par l'obésité maternelle et ses répercussions parmi lesquelles un plus grand risque de pathologies métaboliques chez la mère et une obésité à craindre chez l'enfant. Le pharmacien, professionnel de santé de proximité, est le témoin de ces grossesses à risque et démontre l'étendue de son rôle d'accompagnement et de conseil auprès de ces patientes.

Mots-clés : obésité, grossesse, prise en charge, complications materno-fœtales, pharmacien, diabète gestationnel, hypertension artérielle gravidique, prééclampsie, anomalies thromboemboliques, post-partum, conséquences futures

Obesity and pregnancy : obstacles, issues, and pharmaceutical treatment

Obesity, a new global scourge, is a major public health problem. This chronic disease characterized by excess adipose tissue is detrimental to maintaining good health. Pregnancy is an important stage described as many physiological upheavals necessary for the growth of a fetus and at his birth. The combination of pregnancy in an obese patient represents a complex situation which begins with the desire to conceive a child, where excess weight already constitutes an obstacle. After a sometimes long journey, interspersed with efforts, medical or surgical treatments, the gestational period finally begins. This is frequently strewn with pitfalls linked to obesity such as gestational diabetes, pregnancy-related hypertension, preeclampsia, or even thromboembolic anomalies. Maternal-fetal complications continue during delivery and the postpartum period. The future of these mothers and their babies remains marked by maternal obesity and its repercussions, including a greater risk of metabolic pathologies in the mother and obesity to be feared in the child. The pharmacist, a local health professional, witnesses these high-risk pregnancies and demonstrates the extent of his role in supporting and advising these patients.

Keywords : obesity, pregnancy, treatment, maternal-fetal complications, pharmacist, gestational diabetes, pregnancy-related hypertension, preeclampsia, thromboembolic anomalies, postpartum, future consequences

