

Workshop de l'Association suisse de pharmacologie périnatale (ASPP), Zurich, 19 mars 2015

Fatigue, épuisement et troubles du sommeil pendant la grossesse et l'allaitement

Barbara Lardi

Les nombreux changements physiologiques qui surviennent durant la grossesse peuvent modifier la structure du sommeil et entraîner une fatigue. Ces troubles affectent une majorité de femmes enceintes (de 66 à 94 % selon les études). Le dernier workshop organisé par l'ASPP a été consacré à leur prise en charge par des mesures non médicamenteuses, mais aussi des stratégies de traitement phytothérapeutiques et pharmacologiques.

La fatigue augmente très fortement au cours du 1^{er} trimestre de grossesse. Elle peut être une conséquence directe des changements hormonaux liés à la grossesse ou un symptôme secondaire. D'où l'importance d'une bonne anamnèse et de l'évaluation clinique.

La fatigue liée à la grossesse peut entraîner une hypotonie de l'utérus à l'accouchement: les contractions sont alors inefficaces et le travail s'en trouve prolongé. Si la fatigue est due à une maladie de fond, elle devra si nécessaire être traitée. Sinon, il est possible d'améliorer la situation en agissant sur le style de vie

(pratique du sport et situation au travail notamment). La qualité du conseil et de l'accompagnement pendant la grossesse et l'accouchement est également importante. Quelques causes fréquentes de la fatigue sont examinées plus en détail ci-après.

(Conférence de la Dr méd. Hösli)

Carence en fer

Les besoins de fer augmentent fortement durant la grossesse; jusqu'à 40 % des femmes enceintes, y compris en Suisse, manquent de fer ou souffrent même

d'anémie ferriprive. Une baisse de la concentration d'hémoglobine à moins de 9 g/dl est associée à un risque accru de fausse couche, de retard de croissance et de prématurité. Elle peut même être suivie de la mort intra-utérine du fœtus. C'est pourquoi l'OMS recommande la prise quotidienne de 60 mg de fer avant la conception, durant la grossesse et pendant la période d'allaitement (jusqu'à 3 mois post-partum) pour prévenir l'anémie ferriprive.

Les préparations orales de composés de fer(II) et de fer(III) ont une efficacité à peu près équivalente, mais le complexe polymaltose-fer(III) est généralement mieux toléré. Les préparations orales sont peu efficaces contre les insuffisances en fer sévères. Le fer doit alors être administré par voie intraveineuse.

(Conférence du Prof. Breymann)

Tableau 1. Traitement du syndrome des jambes sans repos pendant la grossesse et l'allaitement.

Groupe de principes actifs	Principe actif	Posologie	Utilisation pendant la grossesse	Utilisation en période d'allaitement
Oligo-élément	Fer	Per os: sulfate de fer, min. 65 mg 1-2 fois/jour	Traitement oral si le taux de ferritine est < 75 µg/l pendant la grossesse (ou < 50 µg/l en dehors de la grossesse) Traitement i.v. pendant les 2 ^e et 3 ^e trimestres de grossesse si le traitement oral est sans effet et le taux de ferritine < 30 µg/l	Oral ou i.v.
Benzodiazépines	Clonazépam	0.25-1 mg	Pendant les 2 ^e et 3 ^e trimestres de grossesse	Autorisés
Ligands α-2-δ	Gabapentine	300-900 mg	Non	Autorisés
Dopaminergiques	Carbidopa/lévodopa CR	25-50 mg/jour / 50-200 mg/jour	Eviter d'associer la lévodopa et le bensérazide	Ne pas utiliser en période d'allaitement (inhibiteurs de la prolactine!)
Opioides	Oxycodone	A faible dose (5-20 mg)	A réserver au traitement du RLS très sévère et réfractaire, et pas avant les 2 ^e et 3 ^e trimestres de grossesse	Non autorisé
	Tramadol	A faible dose (max. 50-100 mg/jour)	Non	A réserver au traitement du RLS très sévère et réfractaire Pas de traitement prolongé par des opioides en période d'allaitement, cesser l'allaitement d'un nourrisson sous sédation! Mise en garde: la composante sérotoninergique peut aggraver le RLS
Inhibiteur sélectif de la recapture des catécholamines (noradrénaline et dopamine)	Bupropion	150 mg/jour	Si comorbidité de dépression Pas d'ISRS à cause de leur composante sérotoninergique	Si comorbidité de dépression Pas d'ISRS à cause de leur composante sérotoninergique

12 Syndrome des jambes sans repos

Le syndrome des jambes sans repos (ou «Restless Legs Syndrome», RLS) est aussi fréquent chez les femmes de moins de 35 ans que chez les hommes, mais sa fréquence double après l'âge de 35 ans et pendant la grossesse. Dans la plupart des cas, les symptômes disparaissent au plus tard dans le mois qui suit l'accouchement, mais un RLS transitoire pendant la grossesse multiplie par quatre le risque de RLS chronique.

Les facteurs déclencheurs incluent entre autres une carence en fer, une immobilisation prolongée, la prise d'antidépresseurs sérotoninergiques et probablement aussi celle d'antihistaminiques et d'antagonistes de la dopamine. Des médicaments peuvent être utilisés lorsqu'une mobilisation modérée ou des massages ne suffisent pas à atténuer les symptômes (cf. tableau 1).

(Conférence de la D^r méd. Flügel)

Carence en vitamine D

Des douleurs musculaires et une fatigue peuvent être les premiers signes non spécifiques d'une carence en vitamine D. Des

études nationales et internationales montrent qu'environ la moitié de la population, enfants et femmes enceintes compris, ont un déficit en vitamine D (taux de 25-hydroxy-vitamine D < 50 nmol/l ou < 20 ng/ml). De plus, 10–30 % des femmes enceintes en Europe souffrent d'une carence sévère en vitamine D (taux de 25-hydroxy-vitamine D < 25 nmol/l ou < 10 ng/l), cette proportion passant à 59–84 % chez les femmes enceintes issues de l'immigration.

En conséquence, les dernières recommandations de l'OFSP classent les femmes enceintes comme un groupe à haut risque de carence en vitamine D. Une telle carence a été associée à un risque accru de pré-éclampsie, d'accouchement prématuré et de diabète gestationnel chez la mère et à un risque accru de faible poids de naissance, de densité osseuse réduite, de rachitisme et de maladies auto-immunes chez l'enfant.

Alors que la vitamine D était autrefois contre-indiquée dans la grossesse (ces données ont été invalidées), on recommande aujourd'hui une supplémentation par 600 UI de vitamine D₃ par jour (OFSP 2012). Compte tenu de la longue demi-vie (3–6 semaines) de la vitamine D,

les prises quotidienne, hebdomadaire et mensuelle peuvent toutes être considérées comme physiologiques.

Le niveau maximum de sécurité lors de la grossesse est de 4000 UI par jour (OFSP 2012). Il n'y a pas lieu de craindre un surdosage si l'on suit la recommandation de 600 UI pour prévenir les carences en vitamine D pendant la grossesse. Dans son rapport d'experts de 2012, l'OFSP recommande de mesurer les taux de 25-hydroxy-vitamine D chez les femmes enceintes qui refuseraient la supplémentation standard de 600 UI/jour.

Les autres sources de supplémentation en vitamine D sont l'exposition au soleil (le spectre UVB de la lumière solaire induit la production endogène de vitamine D par la peau) ou les aliments riches en vitamine D. Il est important de retenir que ces deux sources alternatives ne sont pas fiables. Dans toute l'Europe, l'intensité du soleil ne suffit pas à assurer la production nécessaire de vitamine D durant les mois de novembre à mai. A cela s'ajoute que le port indispensable d'une protection solaire diminue la production de vitamine D par la peau à partir d'un facteur de protection de 6. Quant aux sources alimentaires de vitamine D, elles

Tableau 2. La phytothérapie dans le traitement des problèmes de sommeil chez la femme enceinte

Plante	Effets	Exemple de préparation	Remarques
Bryophyllum pinnatum	Tocolytique	Bryophyllum comprimés à mâcher 50 %	Schéma posologique avec saturation (cf. monographie sur Bryophyllum, www.SAPPinfo.ch)
	Effet sédatif en particulier sur l'abdomen agité	350 mg, poudre 50 %	En journée, 1 comprimé 3–4 fois par jour, la nuit 2 comprimés avant le coucher La nuit, 2 comprimés avant le coucher, 1 comprimé durant la nuit si nécessaire
Piscidia erythrina	Anxiolytique et sédatif	Gouttes soporifiques du D ^r Ritzmann, Piscidia erythrina comp. RM (LS)	Piscidia erythrina 30 ml, Passiflora incarnata 10 ml, Melissa officinalis 10 ml. Prendre 2 à 20 gouttes le soir ou 2 à 5 gouttes la nuit. En journée, prendre 3 fois 2 gouttes en cas de contractions prématurées.
	Analgésique, en particulier lors de dysménorrhée, de migraine et de névralgie (effet des isoflavones)		
	Spasmolytique bronchique et utérin		
Humulus lupulus	Sédatif et légèrement anxiolytique (inhibition de la GAD par les substances amères)	Dans Redormin®	Prendre Redormin® en association avec Relaxane® 30 minutes avant le coucher; médicament de première intention.
	Analgésique (inhibition de la COX2 par les substances amères lipophiles)		
Melissa officinalis	Anxiolytique, relaxant, améliore le sommeil (influence des triterpènes sur le GABA)	Dans Relaxane®	Relaxane® peut aussi être pris comme calmant à raison de 3 comprimés pendant la journée.
	Myorelaxant, calme l'intestin		
Valeriana officinalis	Sédatif, anxiolytique, myorelaxant, spasmolytique (activation du GABA par les valépotriates et l'hespéridine)	Dans Redormin®	Utilisation empirique de longue date, pas observé de tératogénicité ni de fétotoxicité N'est efficace que dans les troubles du sommeil à composante anxieuse A prendre 1 heure avant le coucher; début d'action en général après un mois (données fournies par Ana Paula Simões-Wüst et Dorin Ritzmann et tirées de monographies)

sont malheureusement très limitées. Seuls les poissons gras en contiennent des doses notables.

(Conférence de la Prof. Dr méd.

Heike A. Bischoff-Ferrari, DrPH)

Hypothyroïdie

Une grossesse est l'équivalent d'un «stress test» pour la glande thyroïde. La production de thyroxine et de triiodothyronine est augmentée de 50 %. Les femmes présentant des facteurs de risque (p. ex. antécédent de dysthyroïdie, symptômes d'hypothyroïdie, âge > 30 ans, obésité, fausse couche ou accouchement prématuré) devraient par conséquent bénéficier d'un examen de dépistage (simple et de bon rapport coût-efficacité!) durant le 1^{er} trimestre.

Une carence en iode légère à modérée pendant la grossesse est associée à l'apparition d'un struma (tératome) ovarien chez la mère et à un développement cognitif défavorable avec risque de Trouble de Déficit d'Attention et/ou Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant. Une carence sévère en iode peut être à l'origine d'un crétinisme avec trouble auditif, retard mental et rigidité musculaire.

D'après les recommandations 2011 de l'ATA («American Thyroid Association»), on parle d'hypothyroïdie subclinique si la thyroxine libre (FT4) est normale et la thy-

réostimuline (TSH) est >2,5 à 10,0 mU/l; et d'hypothyroïdie si la FT4 est diminuée et la TSH est >2,5 mU/l ou si la TSH est >10,0 mU/l. Ces valeurs sont cependant jugées trop élevées par de nombreux spécialistes, qui instaurent un traitement dès que la TSH dépasse 4,0 mU/l.

Même si l'état des données sur les effets d'une hypothyroïdie subclinique lors de la grossesse est sujet à controverse, des complications sont à craindre. Une hypothyroïdie subclinique doit donc être surveillée.

En cas de test positif aux auto-anticorps chez une patiente présentant une hypothyroïdie subclinique, le traitement par la thyroxine doit être instauré et la TSH et la FT4 doivent être contrôlées toutes les quatre semaines. Chez une patiente déjà traitée par la thyroxine, les besoins accrus lors de la grossesse nécessitent presque toujours un accroissement de la dose.

A retenir

Apport total d'iode pendant la grossesse: 250 µg/jour (OMS 2005)

Evaluation de la TSH

au 1^{er} trimestre: 0,1–2,5 mU/l

au 2^e trimestre: 0,2–3,0 mU/l

au 3^e trimestre: 0,3–3,0 mU/l

(Conférence du Dr méd. Faulenbach)

Phytothérapie et problèmes de sommeil pendant la grossesse

Les douleurs, les soucis ou l'agitation sont des causes fréquentes de troubles du sommeil pendant la grossesse. Il est donc important que la femme enceinte puisse se rendormir la nuit mais aussi faire des petits sommeils pendant la journée. Malheureusement, beaucoup d'employeurs ne tolèrent pas cette période si importante de récupération, ce qui conduit tôt ou tard à un arrêt maladie. Dans bien des cas, la phytothérapie rend de bons services (cf. tableau 2). Son usage a permis de constater que de nombreuses plantes agissaient nettement mieux lorsqu'elles étaient combinées entre elles.

Bryophyllum pinnatum et Piscidia erythrina permettent par exemple de calmer un abdomen agité. Leur effet tocolytique, ou spasmolytique sur l'utérus, s'accompagne d'une légère sédation qui peut être mise à profit pour traiter des troubles du sommeil d'étiologie diverse. Dans deux études d'observation, une préparation de Bryophyllum pinnatum (sous forme de comprimés composés à 50 % de jus de pressage de feuilles, Weleda SA) a effectivement amélioré plusieurs composantes de la qualité du sommeil chez des patientes enceintes et non enceintes.

Humulus lupulus et Melissa officinalis sont utilisées pour traiter des troubles non physiologiques de l'endormissement et du sommeil continu. Crataegus oxyacantha (surtout en cas d'hypertension artérielle), Matricaria chamomilla, Passiflora incarnata, Petasites hybridus et Valeriana officinalis sont d'autres plantes indiquées dans les troubles du sommeil. A noter que la valériane utilisée seule est peu efficace, sauf pour traiter un trouble du sommeil d'origine anxieuse.

(Conférences de la Dr Ana Paula

Simões-Wüst et de la Dr méd.

Dorin Ritzmann)

Stratégies pharmacologiques pour le traitement des troubles du sommeil lors de la grossesse

Le traitement adéquat d'un trouble du sommeil nécessite au préalable une recherche soigneuse des causes possibles (tableau 3). La dépression et les troubles du sommeil sont intimement liés et s'influencent mutuellement. Les troubles du sommeil sont en outre associés à des perturbations dans le déroulement et l'is-

Tableau 3. Les troubles du sommeil pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Troubles du sommeil liés à la grossesse		
Changements hormonaux	Œstrogène:	Diminution du sommeil REM
	Progestérone:	Augmentation du sommeil non-REM
	Oxytocine:	Pic de libération la nuit, provoque une activité utérine en fin de grossesse
Mictions plus fréquentes pendant la nuit		
Dorsalgies		
Mouvements du fœtus		
Douleurs abdominales, aigreurs		
Crampes des mollets		
Troubles du sommeil d'origine pathologique		
Dépression		
Troubles du sommeil préexistants		
Apnée obstructive du sommeil		
Syndrome des jambes sans repos (Restless Legs Syndrome, RLS)		
Troubles du sommeil du post-partum		
Dépression		
Réveils nocturnes pour l'allaitement/les soins du bébé		

sue de la grossesse, de sorte qu'un traitement pharmacologique est impératif dans certaines indications (tableau 4).

Ces traitements sont prescrits «off label». Les barbituriques, le zolpidem, la zopiclone, la zaléplone, l'hydrate de chloral et le clométhiazole doivent être évités en raison de leurs effets tératogènes ou autres effets indésirables (EI) sur le nourrisson. L'Académie américaine de Pédiatrie (AAP) estime toutefois que le zolpidem est compatible avec l'allaitement vu qu'il ne passe pratiquement pas dans le lait maternel (0,004–0,019 % de la dose reçue par la mère).

(Conférence de la D^r méd. Antje Heck)

Troubles du sommeil liés au stress et à la dépression pendant la grossesse et le post-partum

Les dépressions de l'antépartum sont au moins aussi fréquentes que celles du post-partum et sont un facteur de risque de dépression en post-partum. Toutefois, il est rare qu'une femme soit dépressive pendant toute sa grossesse. L'axe hormonal du stress (axe hypothalamo-pituitaire-surrénal, axe HPA) se modifie durant le péripartum. Pendant la grossesse, la corticotropine (ACTH = hormone adrénocorticotrope) et le cortisol augmentent sous l'effet de l'hormone de libération de la corticotropine (CRH) placentaire et du feed-back positif, alors que la CRH centrale est régulée à la baisse.

Tableau 4. Stratégies pharmacologiques pour le traitement des troubles du sommeil pendant la grossesse et la période d'allaitement.

Principes actifs	Remarques
Anti-dépresseurs sédatifs	Amitriptyline Attention aux EI anticholinergiques; antidépresseur utilisé en première intention dans la grossesse en psychiatrie avant l'emploi des ISRS, possède en plus un effet inducteur du sommeil
	Mirtazapine Possède aussi un effet antiémétique; inducteur du sommeil à faibles doses, antidépresseur si fortement dosé
Anti-histaminiques	Diphénhydramine Pour l'induction du sommeil au 1 ^{er} et au 2 ^e trimestres de grossesse; contre-indiqué au 3 ^e trimestre de grossesse et en période d'allaitement Attention aux associations avec les benzodiazépines ou les ISRS (allongement du QT)
Benzodiazépines en dose unique	Suspicion de bec-de-lièvre non confirmée, mais malformations gastro-intestinales, syndrome du «floppy infant», symptômes de sevrage Mise en garde: pas d'alprazolam (Xanax®), même en dose unique!
Anti-psychotiques atypiques	Quétiapine Dans des cas exceptionnels justifiés, notamment quand des effets stabilisateurs de l'humeur sont souhaités Substitution d'acide folique: 4 mg d'acide folique/jour Inducteur du sommeil à faible dose Peut être utilisé sous surveillance étroite pendant la grossesse et l'allaitement

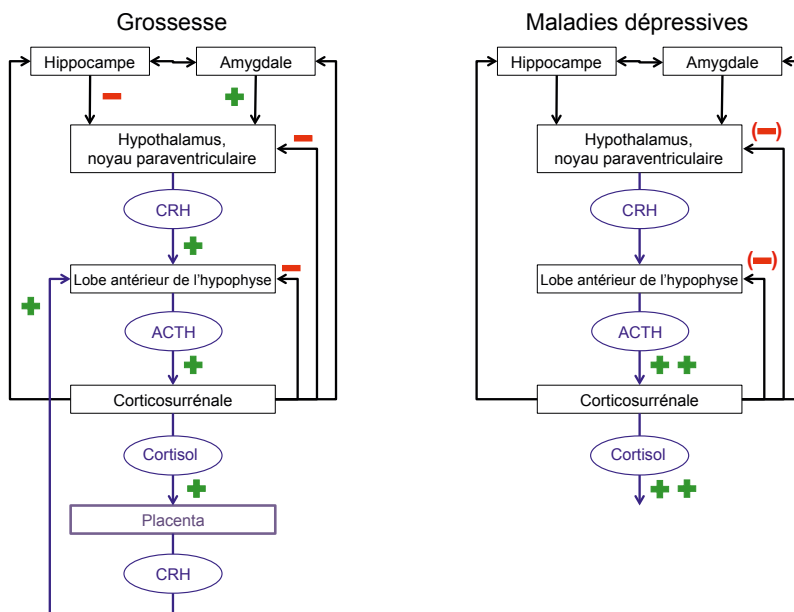


Figure 3. Modifications de l'axe HPA dans la grossesse comparées à ses modifications dans les maladies dépressives: pendant la grossesse, l'ACTH et le cortisol augmentent sous l'effet de la CRH formée dans le placenta et du feed-back positif, tandis que la CRH centrale est régulée à la baisse. Dans les maladies dépressives, les taux de cortisol connaissent également une forte hausse mais le feed-back négatif est réduit.

CRH: hormone de libération de la corticotropine, ACTH: corticotropine ou hormone adrénocorticotrope

Après expulsion du placenta, la réponse du cortisol au stress est retardée car l'axe HPA reste réfractaire pendant des mois. Dans la dépression du post-partum, le taux de cortisol au réveil est augmenté et la hausse du cortisol sous l'effet du stress est diminuée (cf. figure 3). Ce schéma

présente des similitudes avec un trouble post-traumatique (ESPT), la fatigue chronique ou le burn-out.

Plus le sommeil subjectif est de mauvaise qualité, plus les facteurs de stress sont élevés, et plus une dépression du post-partum est probable et sera sévère. Inversement, plus la patiente est dépressive, plus son temps de sommeil total sera bref. Les phases de repos et le sommeil doivent par conséquent être stimulés, notamment par une activité de conseil et de soutien aux parents afin de réduire les facteurs de stress.

(Conférence du D^r méd. Mikoteit) ■

Adresse de correspondance

D^r sc. nat. Barbara Lardi-Studler
Seeblickstrasse 11
8610 Uster
E-mail: barbara.lardi@gmail.com

8^e journée annuelle de l'ASPP 2015

La prochaine journée annuelle de l'ASPP aura lieu le 15 octobre 2015 à Zurich. Thème: «Les femmes enceintes, les femmes allaitantes et les enfants: des parents pauvres de la pharmacothérapie?». Programme et inscriptions sur le site www.sappinfo.ch