

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE



ANNEE 2011

N° 54

MÉDICAMENTS, GROSSESSE ET TÉRATOGENICITÉ

THESE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(DIPLÔME D'ETAT)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
Le 24 juin 2011

PAR

M. Hicham TAZI

Né le 07 Octobre 1986 à Casablanca (MAROC)

MEMBRES DU JURY

PRESIDENT :	<i>M. Issa</i>	<i>LO</i>	<i>: Professeur titulaire</i>
MEMBRES :	<i>M. Bara</i>	<i>NDIAYE</i>	<i>: Maitre de conférences agrégé</i>
	<i>M. Matar</i>	<i>SECK</i>	<i>: Maitre de conférences</i>
	<i>M. Alassane</i>	<i>WELE</i>	<i>: Maitre de conférences agrégé</i>
DIRECTEUR DE THESE:	<i>M. Issa</i>	<i>LO</i>	<i>: Professeur titulaire</i>
CO-DIRECTEUR DE THESE :	<i>M. Alioune Badara</i>	<i>DIOP</i>	<i>: Docteur en pharmacie</i>

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR



**FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTO – STOMATOLOGIE**

DECANAT & DIRECTION

DOYEN

M. ABDARAHMANE DIA

PREMIER ASSESSEUR

AMADOU DIOUF

DEUXIEME ASSESSEUR

M. MALICK SEMBENE

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

M. SEYBATOU MAGATTE NDAW

DAKAR, LE 07 FEVRIER 2011

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE

ANNEE UNIVERSITAIRE 20010–2011

I. MEDECINE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. José Marie	AFOUTOU	Histologie-Embryologie
M. Mamadou	BA	Pédiatrie
M. Mamadou	BA	Urologie
M. Serigne Abdou	BA	Cardiologie
M. Moussa	BADIANE	Radiologie
M. Seydou Boubakar	BADIANE	Neurochirurgie
M. Cheikh Ahmed Tidiane	CISSE	Gynécologie-Obstétrique
M. Fallou	CISSE	Physiologie
M. Moussa Fafa	CISSE	Bactériologie-Virologie
§ M. Jean Marie	DANGO	Anatomie et Cytologie Patho.
M. Abdarahmane	DIA	Anatomie-Chirurgie Générale
Mme Anta TAL	DIA	Médecine Préventive
M. Baye Assane	DIAGNE	Urologie
*M. Mame Thierno	DIENG	Dermatologie
M. Amadou Gallo	DIOP	Neurologie
M. Bernard Marcel	DIOP	Maladies Infectieuses
*M. EL Hadj Malick	DIOP	O-R-L
Mme Thérèse MOREIRA	DIOP	Médecine Interne
M. Alassane	DIOUF	Gynécologie-Obstétrique
M. Boucar	DIOUF	Néphrologie
M. Raymond	DIOUF	O.R.L
M. Souvasin	DIOUF	Orthopédie-Traumatologie
M. Babacar	FALL	Chirurgie Générale
M. Ibrahima	FALL	Chirurgie Pédiatrique
Mme Sylvie SECK	GASSAMA	Biophysique
Mme Gisèle WOTO	GAYE	Anatomie Pathologique
M. Oumar	GAYE	Parasitologie
§ M. Lamine	GUEYE	Physiologie
M. Momar	GUEYE	Psychiatrie
*M. Serigne Maguèye	GUEYE	Urologie
M. Abdoul Almamy	HANE	Pneumophtisiologie
+*M. Mamadou Mourtalla	KA	Médecine Interne
M. Abdoul	KANE	Cardiologie
M. Assane	KANE	Dermatologie
M. Victorino	MENDES	Anatomie Pathologique
M. Jean Charles	MOREAU	Gynécologie-Obstétrique
M. Abdoulaye	NDIAYE	Anatomie-Orthopédie-Trauma
*M. Madoune Robert	NDIAYE	Ophtalmologie
M. Mouhamadou	NDIAYE	Chirurgie Thoracique&Cardio-vasculaire
M. Mouhamadou Mansour	NDIAYE	Neurologie
*M. Abdou	NIANG	CM / Néphrologie

Mme Mbayang	NDIAYE	NIANG	Physiologie
M. Issa		NDIAYE	O.R.L
M. Ousmane		NDIAYE	Pédiatrie
M. Papa Amadou		NDIAYE	Ophtalmologie
M. Alain Khassim		NDOYE	Urologie
*M. Mamadou		NDOYE	Chirurgie Infantile
*M. Youssoupha		SAKHO	Neurochirurgie
M. Mohamadou Guélaye		SALL	Pédiatrie
M. Niama	DIOP	SALL	Biochimie Médicale
M. Abdoulaye		SAMB	Physiologie
M. Mamadou		SARR	Pédiatrie
M. Moustapha		SARR	Cardiologie
§Mme Awa Marie	COLL	SECK	Maladies Infectieuses
M. Seydina Issa Laye		SEYE	Orthopédie-Traumatologie
M. EL Hassane		SIDIBE	Endocrinologie-Métabolisme
			Nutrition-Diabétologie
M. Cheickna		SYLLA	Urologie
*M. Masserigne		SOUMARE	Maladies Infectieuses
M. Ahmad Iyane		SOW	Bactériologie-Virologie
M. Housseyn Dembel		SOW	Pédiatrie
M. Mamadou Lamine		SOW	Médecine Légale
*M Papa Salif		SOW	Maladies Infectieuses
Mme.Haby	SIGNATE	SY	Pédiatrie
M. Mouhamadou Habib		SY	Orthopédie-Traumatologie
*M. Cheikh Tidiane		TOURE	Chirurgie Générale
M. Meïssa		TOURE	Biochimie Médicale

+ Disponibilité

* Associé

§ Détachement

MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

Mme Mariame GUEYE	BA	Gynécologie-Obstétrique
M. Momar Codé	BA	Neurochirurgie
M. Mamadou Diarrah	BEYE	Anesthésie-Réanimation
M. Boubacar	CAMARA	Pédiatrie
M. Ahmadou	DEM	Cancérologie
+ *M Ibrahima	DIAGNE	Pédiatrie
M. Bay Karim	DIALLO	O.R.L
M. Djibril	DIALLO	Gynécologie-Obstétrique
*+M. Issakha	DIALLO	Santé Publique
M. Maboury	DIAO	Cardiologie
M. Alassane	DIATTA	Biochimie Médicale
M. Charles Bertin	DIEME	Orthopédie-traumatologie
M. Madieng	DIENG	Chirurgie Générale
M. Yémou	DIENG	Parasitologie
M. El Hadj Ibrahima	DIOP	Orthopédie-Traumatologie
M. Ibrahima Bara	DIOP	Cardiologie
M. Mamadou	DIOP	Anatomie
M. Saïd Norou	DIOP	Médecine Interne
M. Saliou	DIOP	Hématologie
Mme. Sokhna BA	DIOP	Radiologie
Mme. Elisabeth	DIOUF	Anesthésiologie-
Réanimation		
M. Mamadou Lamine	DIOUF	Hépatologie / Gastro-Entérologie
M. Saliou	DIOUF	Pédiatrie
Mme Awa Oumar TOURE	FALL	Hématologie Clinique
M. Pape Ahmed	FALL	Urologie
§ Mme. Mame Awa	FAYE	Maladies Infectieuses
M. Oumar	FAYE	Parasitologie
M. EL Hadj Fary	KA	Néphrologie
M. Oumar	KANE	Anesthésie-Réanimation
Mme Fatimata	LY	Dermatologie
*M. Mouhamadou	MBENGUE	Hépatologie / Gastro-Entérologie
§ M. Mamadou	MBODJ	Biophysique
*M. Claude	MOREIRA	Pédiatrie
*M. Cheikh Tidiane	NDOUR	Maladies Infectieuses
M. Oumar	NDOYE	Biophysique
M. Gabriel	NGOM	Chirurgie Pédiatrique
M. El Hadji	NIANG	Radiologie
Mme Suzanne Oumou	NIANG	Dermatologie
M. Abdoulaye	POUYE	CM / Médecine Interne
Mme Fatou Samba D. NDIAYE	SENE	Médecine Interne
M. Moussa	SEYDI	Maladies Infectieuses
M. Omar	SYLLA	Psychiatrie
M. Abdourahmane	TALL	O.R.L
M. Mamadou Habib	THIAM	Psychiatrie

+ Disponibilité

* Associé

§ Détachement

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

§ Mme Hassanatou TOURE	SOW	Biophysique
M. Oumar	FAYE	Histologie-Embryologie

MAITRES-ASSISTANTS

Mme Fatou Diallo	AGNE	Biochimie Médicale
M. Abdoulaye	BA	Physiologie
Mme Aïssata LY	BA	Radiologie
M. EL Hadj Amadou	BA	Ophtalmologie
Mme Ndèye Méry DIA	BADIANE	Maladies Infectieuses
M. El Hadj Souleymane	CAMARA	Orthopédie-Traumatologie
Mme. Mariama Safiétou KA	CISSE	Médecine Interne
M. Mamadou Lamine	CISSE	Gynécologie-Obstétrique
M. André Vauvert DANSOKHO		Orthopédie-Traumatologie
M. Daouda	DIA	Hépatologie / Gastro-Entérologie
Mme Ndèye Ramatoulaye	DIAGNE	Pédiatrie
M. Abdoulaye Séga	DIALLO	Histologie-Embryologie
M. Saïdou	DIALLO	Rhumatologie
* M. Babacar	DIAO	Urologie
M. Sylvie Audrey G.	DIOP	Maladies Infectieuses
*M. Oumar	DIARRA	Chirurgie Thoracique & Cardio-Vasculaire
M. Ansoumana	DIATTA	Pneumophtisiologie
M. Amadou Lamine	FALL	Pédiatrie
Mme Mame Coumba GAYE	FALL	Médecine du Travail
M. Babacar	FAYE	Parasitologie
*M. Serigne Modou Kane	GUEYE	Gynécologie-Obstétrique
M. Ousmane	KA	Chirurgie Générale
M. Adama	KANE	Cardiologie
Mme Yacine Dia	KANE	Pneumophtisiologie
*M. Abdoul Aziz	KASSE	Cancérologie
M. Ibrahima	KONATE	Chirurgie Générale
M. Abdoulaye	LEYE	Clinique Médicale / Médecine Interne
M. Noël Magloire	MANGA	Maladies Infectieuses
Mme Aminata DIACK	MBAYE	Pédiatrie
Mme Ndèye Maïmouna NDOUR	MBAYE	Médecine Interne
M. Philipe Marc	MOREIRA	Gynécologie
M. Amadou Koura	NDAO	Neurologie
M. Assane	NDIAYE	Anatomie
M. Jean Louis Abdourahim	NDIAYE	Parasitologie Médicale
* M. Malick	NDIAYE	O.R.L.
M. Mor	NDIAYE	Médecine du Travail
M. Moustapha	NDIAYE	Neurologie
*M. Papa	NDIAYE	Médecine Préventive
*M. Souhaïbou	NDONGO	Médecine Interne
M. Jean Marc Ndiaga	NDOYE	Anatomie

Mme Marie	DIOP	NDOYE	Anesthésie-Réanimation
M. Ndaraw		NDOYE	Neurochirurgie
M. Lamine		NIANG	Urologie
Mme Paule Aïda	NDOYE	ROTH	Ophtalmologie
M. André Daniel		SANE	Orthopédie-Traumatologie
Mme Anne Aurore		SANKALE	Chirurgie plastique et reconstructive
Mme Anna		SARR	Médecine Interne
M. Ndéné Gaston		SARR	Biochimie Médicale
M. Amadou Makhtar		SECK	Psychiatrie
M. Gora		SECK	Physiologie
*M. Ibrahima		SECK	Médecine Préventive
Mme Aïda		SYLLA	Psychiatrie
M. Assane		SYLLA	Pédiatrie
M. Kamadore		TOURE	Santé Publique
Mme Nafissatou Oumar		TOURE	Pneumologie
M. Silly		TOURE	Stomatologie
Mme Aïssatou Magatte		WANE	Ophtalmologie
M. Issa		WONE	Médecine Préventive

ASSISTANTS

* M. Mady		BA	Médecine Préventive
Mme Nafissatou Ndiaye		BA	Anatomie Pathologique
M. Boubacar Samba		DANKOKO	Médecine Préventive
M. Mouhamadou Lamine		DIA	Bactériologie-Virologie
M Sidy Akhmed		DIA	Médecine du Travail
M. Chérif Mohamed M.		DIAL	Anatomie Pathologique
Mme. Mama SY		DIALLO	Histologie-embryologie
Mme. Marie Joseph		DIEME	Anatomie Pathologique
M. Dialo		DIOP	Bactériologie-Virologie
M. Blaise Félix		FAYE	Hématologie Médicale
Mme Roughyatou		KA	Bactériologie – Virologie
M.Aïnina		NDIAYE	Anatomie
M. Boucar		NDONG	Biophysique
Mme Fatou Bintou	SAR	SARR	Physiologie
Mme. Abibatou	SALL	FALL	Hématologie
M. Moussa		SECK	Hématologie
M. Mohamed Maniboliot		SOUMAH	Médecine légale
M. Roger Clément Kouly		TINE	Parasitologie Médicale

CHEFS DE CLINIQUE-ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

M.	Idrissa	BA	Pédopsychiatrie
Mlle.	Marie Louise	BASSENE	Hépatogastroentérologie
M.	Malick	BODIAN	Cardiologie
M.	Amadou Gabriel	CISS	Chirurgie Thoracique & Cardio. Vasc.
M.	Mamadou	CISSE	Chirurgie Générale
M.	Mouhamadou Moustapha	CISSE	Néphrologie
M.	Mamadou	COUME	Médecine Interne
Mme	Ndèye Fatou	COULIBALY	Orthopédie-Traumatologie
M.	Abdoulaye	DANFA	Psychiatrie
M.	Richard Edouard Alain	DEGUENONVO	O-R-L
M.	Mohamed Tété Etienne	DIADHIOU	Gynécologie-Obstétrique
M.	Moussa	DIALLO	Dermatologie
M.	Demba	DIEDHIOU	Médecine Interne II
Mme	Mame Salimata	DIENE	Neurochirurgie
*M.	Mamadou Moustapha	DIENG	Cancérologie
M.	Pape Adama	DIENG	Chirurgie Thoracique & Cardio-Vasculaire
Mme.	Seynabou FALL	DIENG	Médecine Interne I
*Mme	Marie Edouard Faye	DIEME	Gynécologie Obstétrique
Melle.	Evelyne Siga	DIOM	O.R.L.
M.	Abdoulaye Ndoye	DIOP	Radiodiagnostic
M.	Pape Saloum	DIOP	Chirurgie Générale
M.	Rudolph	DIOP	Stomatologie
M.	Assane	DIOUF	Maladies Infectieuses
M.	Doudou	DIOUF	Cancérologie
M.	Lamine	FALL	Pédopsychiatrie
M.	Mohamed Lamine	FALL	Anesthésie-réanimation
Mm.	Anna Modji Basse	FAYE	Neurologie
M.	Papa Lamine	FAYE	Psychiatrie
*M.	Papa Moctar	FAYE	Pédiatrie
M.	Louise	FORTES	Maladies Infectieuses
M.	Pape Macoumba	GAYE	Cancéro-radiothérapie
M.	Aly Mbara	KA	Ophtalmologie
M.	Amadou Ndiassé	KASSE	Orthopédie-Traumatologie
M.	Yakham Mohamed	LEYE	Médecine Interne
M.	Alassane	MBAYE	Cardiologie
M.	Magatte	MBAYE	Gynécologie-Obstétrique
M.	Lamine	NDIAYE	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M.	Mouhamadou Bamba	NDIAYE	Cardiologie
M.	Papa Ibrahima	NDIAYE	Anesthésie Réanimation
Mme	Ndèye Dialé Ndiaye	NDONGO	Psychiatrie
M.	Oumar	NDOUR	Chirurgie Pédiatrique
Mme	Marguerite Edith D.	QUENUM	Ophtalmologie
M.	Jean Claude François	SANE	Orthopédie-Traumatologie
Mme	Lala Bouna	SECK	Neurologie
Mme.	Marième Soda	DIOP SENE	Neurologie

Melle Adjaratou Dieynabou
M. Alioune Badara
*M. Amath
M. Mbaye

SOW
THIAM
THIAM
THIOUB

Neurologie
Neurochirurgie
Urologie
Neurochirurgie

ATTACHE

M. El Hadji Amadou Lamine

BATHILY

Biophysique

+ Disponibilité
* Associé
§ Détachement

II. PHARMACIE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. Emmanuel	BASSENE	Pharmacognosie et Botanique
M. Cheikh Saad Bouh	BOYE	Bactériologie-Virologie
*M. Aynina	CISSE	Biochimie Pharmaceutique
Mme Aïssatou Gaye	DIALLO	Bactériologie-Virologie
Mme Aminata SALL	DIALLO	Physiologie Pharmaceutique
M. Mounibé	DIARRA	Physique Pharmaceutique
M. Alioune	DIEYE	Immunologie
* M. Amadou Moctar	DIEYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Pape Amadou	DIOP	Biochimie Pharmaceutique
M. Amadou	DIOUF	Toxicologie
M. Babacar	FAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
*M. Souleymane	MBOUP	Bactériologie-Virologie
* M. Omar	NDIR	Parasitologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Mounirou	CISS	Toxicologie
M. Tandakha Ndiaye	DIEYE	Immunologie
M. Yérém Mbagnick	DIOP	Chimie Analytique
M. Djibril	FALL	Pharmacie Chimique & Chimie Orga.
M. Mamadou	FALL	Toxicologie
M. Bara	NDIAYE	Chimie Analytique
Mme. Philomène LOPEZ	SALL	Biochimie Pharmaceutique
M. Matar	SECK	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
M. Guata yoro	SY	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Oumar	THIOUNE	Pharmacie Galénique
M. Alassane	WELE	Chimie Thérapeutique

MAITRES-ASSISTANTS

Melle Issa Bella	BAH	Parasitologie
Mme. Rokhaya Ndiaye	DIALLO	Biochimie Pharmaceutique
Melle Thérèse	DIENG	Parasitologie
M. Pape Madièye	GUEYE	Biochimie Pharmaceutique
M. Modou Oumy	KANE	Physiologie
M. Modou	LO	Botanique
M. Gora	MBAYE	Physique Pharmaceutique
Mme Aïssatou GUEYE	NDIAYE	Bactériologie-Virologie
*M. Augustin	NDIAYE	Physique Pharmaceutique
M. Daouda	NDIAYE	Parasitologie
*M. Mamadou	NDIAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
Mme. Maguette D.SYLLA	NIANG	Immunologie
Mme Rita B.	NONGONIERMA	Pharmacognosie

M. Mamadou
Mme. Awa Ndiaye

SARR
SY

Physiologie Pharmaceutique
Pharmacologie

ASSISTANTS

Mme Aïda Sadikh	BADIANE	Parasitologie
M. Makhtar	CAMARA	Bactériologie-virologie
M. William	DIATTA	Botanique
M. Amadou	DIOP	Chimie Analytique
M. Ahmédou Bamba K.	FALL	Pharmacie Galénique
M. Alioune Dior	FALL	Pharmacognosie
*M. Babacar	FAYE	Chimie Générale
M. Macoura	GADJI	Hématologie
M. Babacar	MBENGUE	Immunologie
*Mme Halimatou Diop	NDIAYE	Bactériologie - Virologie
M. Idrissa	NDOYE	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
Mme. Mathilde M. P. Cabral	NDIOR	Toxicologie
M. Serigne Omar	SARR	Chimie Analytique & Bromatologie
M. Abdoulaye	SECK	Bactériologie -Virologie
M. Papa Diogoye	SENE	Parasitologie

ATTACHES

Mme Kady Diatta	BADJI	Botanique
M. Adama	DIEDHIOU	Chimie Thérapeutique & Organique
M. Louis Augustin D.	DIOUF	Physique Pharmaceutique
M. Djiby	FAYE	Pharmacie Galénique
Mlle. Arame	NDIAYE	Biochimie Médicale

* Associé

II. CHIRURGIE DENTAIRE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. Boubacar	DIALLO	Chirurgie Buccale
M. Papa Demba	DIALLO	Parodontologie
Mme Ndioro	NDIAYE	Odontologie Préventive et Sociale
M. Malick	SEMBENE	Parodontologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Henri Michel	BENOIST	Parodontologie
*M. Falou	DIAGNE	Orthopédie Dento-Faciale
M. Abdoul Wakhabe	KANE	Odontologie Cons. Endodontie
§ Mme Charlotte FATY	NDIAYE	Chirurgie Buccale
Mme Fatou gaye	NDIAYE	Odontologie Conservatrice Endodontie
* M. Pape Ibrahima	NGOM	Orthopédie Dento-Faciale
M. Babacar	TOURE	Odontologie Conservatrice Endodontie

CHARGE D'ENSEIGNEMENT

M. Abdoul Aziz	YAM	Pédodontie-Prévention
----------------	-----	-----------------------

MAITRES ASSISTANTS

Mme Aïssatou TAMBA	BA	Pédodontie-Prévention
Mme Khady DIOP	BA	Orthopédie Dento-Faciale
M. Daouda	CISSE	Odontologie Prév. et Sociale
Mme Adam Marie SECK	DIALLO	Parodontologie
Mme Fatou	DIOP	Pédodontie-Prévention
M. Babacar	FAYE	Odontologie Cons. Endodontie
M. Daouda	FAYE	Odontologie Préventive et Sociale
M. Malick	FAYE	Pédodontie
M. Cheikh Mouhamadou M.	LO	Odontologie Prév. Sociale
*M. Malick	MBAYE	Odontologie Cons. Endodontie
M. El Hadj Babacar	MBODJ	Prothèse Dentaire
M. Paul Débé	NIANG	Chirurgie Buccale
Mme Farimata youga DIENG	SARR	Matières Fondamentales
M. Mohamed	SARR	Odontologie Cons. Endodontie
*M. Mohamed Talla	SECK	Prothèse Dentaire
Mme Soukèye DIA	TINE	Chirurgie Buccale

ASSISTANTS

M. Abdou	BA	Chirurgie Buccale
M. Alpha	BADIANE	Orthopédie Dento-Faciale
M. Khaly	BANE	O.C.E.
Mme Binetou C. GASSAMA	BARRY	Chirurgie Buccale
*M. Khalifa	DIENG	Odontologie Légale
*M. Lambane	DIENG	Prothèse Dentaire
M. Abdoulaye	DIOUF	Parodontologie
M. Massamba	DIOUF	Odontologie Prév. et Sociale
M. Joseph Samba	DIOUF	Orthopédie Dento-Faciale
*M. Moctar	GUEYE	Prothèse Dentaire
M. Alpha	KOUNTA	Chirurgie Buccale
M. Papa Abdou	LECOR	Anatomo- Physiologie
Mme Fatou	LEYE	O.C.E.
M. Edmond	NABHANE	Prothèse Dentaire
M. Cheikh	NDIAYE	Prothèse Dentaire
M. Oumar Harouna	SALL	Matières Fondamentales
M. Babacar	TAMBA	Chirurgie Buccale
M. Saïd Nourou	TOURE	Prothèse Dentaire

* Associé

§ Détachement

Dédicaces

Au nom d'ALLAH l'unique, le clément et le miséricordieux,

A notre prophète Mohamed prière sur lui et à toute la oumma islamique.

A la mémoire de ma très chère mère Cherif Idrissi Kaitouni Zahra

Je ne saurais témoigner de mon grand et profond chagrin en votre absence.

J'estime que nulle dédicace ne saurait exprimer mon regret de vous avoir vu partir si tôt.

J'aurais voulu que vous soyez présente en ce moment mais Dieu en a décidé autrement en vous rappelant à lui. Ce modeste travail vous est entièrement dédié.

Votre souvenir restera vivace dans mon cœur brisé.

Que Dieu le tout puissant vous accueille dans son paradis éternel.

A la mémoire de mes grands-parents paternels Mohamed Tazi et son épouse Cherif Idrissi Kaitouni Aicha

Aujourd'hui vos prières sont exaucées.

Vous resterez pour toujours gravés dans notre mémoire.

Que les portes du paradis vous soient grandes ouvertes

A la mémoire de mes grands-parents maternels Cherif Idrissi Kaitouni Mohamed et son épouse Zoubida Rais

Puisse le bon Dieu vous accueillir dans son paradis et vous accorde sa clémence et sa miséricorde.

A la mémoire de notre amis et frère Anass Abouzaid

Paix à ton âme

Nous ne t'oublierons jamais cher confrère

A mon père Mohamed Fayçal Tazi

Combien long a été ce chemin dont j'ai atteint le but aujourd'hui

Un grand merci

A ma sœur Kenza Tazi

J'espère de tout mon cœur que nous rattraperons dans le futur proche le temps perdu.

Ne voie pas en moi l'exemple à suivre mais plutôt à dépasser.

Je te souhaite tout le bonheur du monde.

A mon frère Adil Tazi

A ma Tante Nezha Tazi et son époux Cherif Idrissi Kaitouni Ali.

A mon cousin Mamoune Idrissi Kaitouni, son épouse Hind et leurs enfants Lina et Inès.

A ma cousine Zineb Idrissi Kaitouni, son époux Anas Bouhmouch et leurs enfants Amine et Kamil

A ma cousine Yasmine Idrissi Kaitouni, son époux Souhail et leur fille Kenza.

A mon cousin Yassine Idrissi Kaitouni

A mon Oncle Omar Tazi et son épouse Lamia Alami

Je ne vous remercierai jamais assez pour votre sympathie et votre soutien moral indéfectible.

C'est pour moi l'occasion de vous exprimer ma profonde affection et ma grande estime.

A ma cousine Mirale Tazi

A ma cousine Aya Tazi

J'espère que tu trouveras ici l'expression de mes profonds sentiments fraternels et ma profonde affection.

Puisse Allah te protéger et t'accorder bonheur, prospérité et réussite.

A mon Oncle Saad Tazi, son épouse Amal et leurs enfants Rita et Sami.

A ma tante Souad Tazi

A ma cousine Karima Alami, son époux Ali Berrada et leurs enfants Rania et Ghali.

A ma cousine Maria Alami.

A mon cousin Moncef Lahlou, son épouse Yasmine Idrissi Kaitouni et leurs enfants.

A mon cousin Yassine Lahlou, son épouse Caroline Saunier et leurs enfants Nasser et Souleymane.

A ma cousine Sihame Lahlou, son époux Youssef Chraïbi et leur fille Chanez.

A mes camarades de promotion

En souvenir des années passées ensemble.

A tout mes ami(e)s au Sénégal et au Maroc

A mon ami et frère Nabil Elmezah

Trouve ici l'expression d'une amitié sincère et de ma profonde estime.

A L'ensemble de la famille Thioune

Sincères remerciements et profonde reconnaissance.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réussite de ce travail.

*A nos Maîtres
et Juges*

A notre Président et directeur de thèse,

Le Professeur Issa LO

Nous vous remercions de nous avoir guidé et donné conseils pour l'élaboration de ce travail malgré vos nombreuses obligations.

Votre disponibilité et votre sens du travail bien fait sont connu de tous.

Notre souhait, au moment de présenter ce travail, est que la compétence et la rigueur dont vous nous avez fait preuve tout au long de notre cursus universitaire puisse encore nous inspirer pendant longtemps.

Nous vous prions de trouver ici, l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre sincère estime.

A notre maître et juge,

Le professeur Bara NDIAYE

Vous nous avez accordé un grand privilège en acceptant de siéger dans notre jury de thèse.

Vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Veillez trouver dans cet ouvrage, le témoignage de notre haute considération et de notre sincère respect.

A notre maître et juge,

Le Professeur Matar SECK

Vous avez accepté avec beaucoup de courtoisie et de spontanéité de juger ce travail.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre riche enseignement ainsi que de vos qualités intellectuelles au cours de ces années de formation.

Soyez assuré de l'expression de notre profonde gratitude

A notre maître et juge,

Le Professeur Alassane WELÉ

Nous sommes très sensibles au fait que vous ayez accepté de siéger dans notre jury de thèse.

Votre généreuse disponibilité et vos qualités intellectuelles font de vous un maître estimé et respecté de tous.

Permettez nous de vous exprimer en cette occasion notre respect et notre profonde estime.

« Par délibération, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation ».

Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
---------------------------	----------

PREMIERE PARTIE: GENERALITES SUR LA GROSSESSE ET RISQUE TERATOGENE LIE AUX MEDICAMENTS

4

Chapitre I : Généralités sur la grossesse et devenir des médicaments chez la femme enceinte

5

1. Grossesse et déroulement	5
2. Placenta et ses fonctions	9
3. Pharmacocinétique des médicaments chez la femme enceinte.....	12

Chapitre II: Risque tératogène lié aux médicaments

20

1. Effet tératogène	20
2. Mécanismes de l'effet tératogène	28
3. Tératogenèse comportementale	31
4. Mutagenèse et tératogénèse	32
5. Pharmacovigilance et tératovigilance	35
6. Aspects pratiques	39

DEUXIEME PARTIE : MEDICAMENTS A RISQUE PENDANT LA GROSSESSE ET ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PREVENTION. 43

Chapitre I : Médicaments à risque pendant la grossesse

44

1. Antidiabétiques oraux	44
2. Antihypertenseurs	46
3. Antalgiques	48
4. Psychotropes	52
5. Anti-épileptiques	59

6.	Anticoagulants.....	66
7.	Vaccins	66
8.	Antipaludiques	68
9.	Médicaments du tractus digestif	71
10.	Médicaments de la sphère respiratoire.....	79
11.	Antibiotiques	86
12.	Antituberculeux.....	94
13.	Médicaments antiviraux.....	95
14.	Anticancéreux et immunosuppresseurs.....	100
15.	Complexes vitaminiques	107
16.	Médicaments divers	111

Chapitre II : Prescriptions médicamenteuses et rôle du pharmacien dans la prévention..... 116

1.	Prescriptions médicamenteuses.....	116
2.	Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention	120
2.1.	Rôle d'éducateur sanitaire.....	120
2.2.	Hygiène de la grossesse	121
2.3.	Rôle du pharmacien lors de la délivrance d'un médicament à risque chez la femme enceinte.....	122
2.3.1.	Délivrance du médicament sur prescription médicale.....	122
2.3.2.	Problématique de l'automédication chez la femme enceinte	124

CONCLUSION..... 126

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 129

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

DES : Diethyl stilbestrol

ENTS : European network of teratology information services

GH : Growth hormon

HPL : Hormone placentaire lactogène

HTA : Hypertension artérielle

OTIS : American organization of teratology information services

PGH : Hormone de croissance placentaire

SNC : Système nerveux central

TCK : Temps de céphaline kaolin

TP : Taux de prothrombine

TSH : Thyroid stimulating hormone

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES
--

Figure 1 : Schéma d'un fœtus dans la cavité utérine	5
Figure 2 : Phocomélie	22
Figure 3 : Schéma de l'être humain en développement d'après MOORE 1974	26
Figure 4 : Encéphalocèle frontal	49
Figure 5 : Gastroschisis	49
Figure 6 : Fente labio-palatine	53
Figure 7 : Ankyloblépharon	55
Figure 8 : Spina bifida.....	60
Figure 9 : Trigonocéphalie	61
Figure 10 : Plagiocéphalie.....	61
Figure 11 : Pied bot	73
Figure 12 : Anophtalmie	107
Figure 13 et 13 bis : Hydrocéphalie.....	109
Figure 14 : Dysmorphie faciale	114
Tableau I : Caractéristiques comparées de la mutagénèse et de la tératogénèse	35
Tableau II : Différentes situations possibles	40
Tableau III : Médicaments déconseillés.....	117
Tableau IV : Médicaments et grossesse	119

INTRODUCTION

L'état de grossesse n'est pas une maladie. il s'agit au contraire d'un processus tout à fait naturel qui nécessite un suivi régulier afin de prévenir d'éventuelles complications.

En dépit de leurs bienfaits avérés, les médicaments peuvent révéler un facteur de risque important. Il est ainsi prouvé que certains produits ont un effet néfaste aussi bien chez la mère que chez le fœtus.

En effet, certains médicaments sont strictement interdits, d'autres ne seront utilisés qu'à un certain moment de la grossesse ou en cas d'urgence, notamment lorsque la santé de la future maman est menacée.

On qualifie de tératogène tout médicament, substance chimique, virus ou polluant qui perturbe le développement normal de l'embryon et du fœtus.

Le risque tératogène doit être bien présent à l'esprit des médecins, des pharmaciens et du public. En général beaucoup d'inconnues subsistent encore et par conséquent quelques principes sont à respecter pour minimiser les risques :
[14]

- ✓ Toute prise de médicaments pendant la grossesse, représente un risque potentiel ou seul un état pathologique défini et déclaré devra nécessiter un traitement, le prescripteur devra donc faire l'exercice d'évaluer correctement la mise en balance du bénéfice escompté et des risques encourus.
- ✓ Certains traitements sont impératifs (surtout dans le cas des maladies chroniques), il faut alors veiller à minimiser les risques et à bien surveiller la grossesse, d'autres par contre sont hautement tératogènes et nécessitent alors une contraception efficace et rigoureuse.
- ✓ Il faut absolument éviter certaines thérapeutiques notamment vitaminiques et de placebothérapie qui sont le plus souvent inutiles et très fréquemment dangereuses.

Le pharmacien est régulièrement confronté au problème que pose l'action des toxiques et des médicaments chez la femme enceinte lors du conseil ou de la délivrance des médicaments.

Le but de notre travail est de mettre l'accent sur les risques liés à l'administration des médicaments au cours de la grossesse en raison des conséquences dramatiques que peut avoir une prise médicamenteuse non raisonnée. Le pharmacien devra s'efforcer d'empêcher toute automédication chez la femme enceinte, notamment durant la période de sensibilité tératogène maximale (du 8^{ème} jour à la 8^{ème} semaine). Il devra également assumer pleinement son rôle d'éducateur sanitaire vis-à-vis de la femme enceinte en l'éclairant sur ces problèmes qui demeurent peu connus du grand public.

C'est dans ce sens que nous avons réalisé ce travail qui est divisé en deux parties:

Dans la première nous nous intéressons au déroulement de la grossesse et la pharmacocinétique des médicaments durant cette période. Les facteurs intervenants dans la tératogénicité d'une substance et la mise en pratique des données de pharmacovigilance y sont également évoqués.

La deuxième partie passe en revue les principaux médicaments à risque au cours de la grossesse avant de mettre l'accent sur le rôle primordial du pharmacien qui devra veiller au bon déroulement de celle-ci.

PREMIERE PARTIE :

**Généralités sur la grossesse et risque
tératogène lié aux médicaments**

CHAPITRE I :

Généralités sur la grossesse et devenir des médicaments chez la femme enceinte

1. GROSSESSE ET DEROULEMENT [136]

La grossesse est le processus physiologique au cours duquel la progéniture vivante d'une femme se développe dans son corps, depuis la conception jusqu'à ce qu'elle puisse survivre hors du corps de la mère. Une femme en état de grossesse est dite enceinte ou gravidique. Elle commence avec la fécondation de l'ovocyte par le spermatozoïde, d'où résulte la création d'une cellule œuf, qui va se diviser jusqu'à devenir un embryon, puis un fœtus. Elle se poursuit jusqu'à la naissance, ou à son interruption par un avortement artificiel ou naturel (fausse couche).

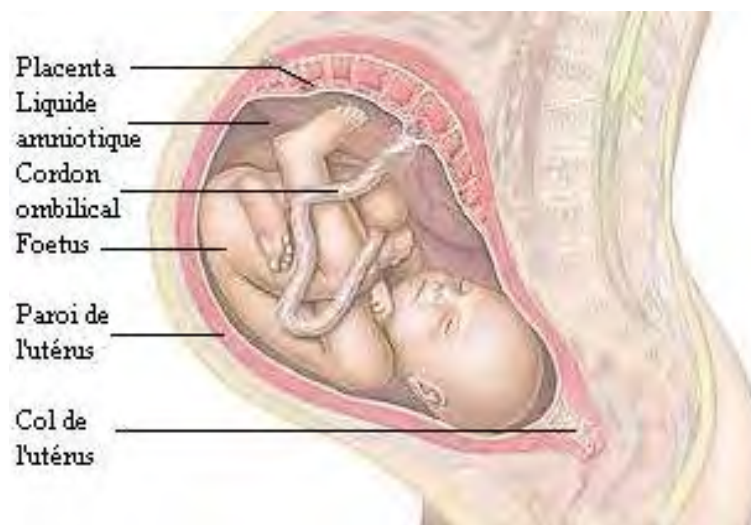


Figure1: Schéma d'un fœtus dans la cavité utérine [92]

Chez les humains, la grossesse dure environ 39 semaines, entre la fécondation et l'accouchement. Elle se divise en trois périodes de trois mois chacune, communément appelées trimestres.

Pour des raisons de convention on parle en semaines d'aménorrhée soit 41 semaines (correspondant à 39 semaines de gestation plus 2 semaines entre le

premier jour des dernières règles et la fécondation), ou encore en mois de grossesse.

1.1. Fécondation

L'ovocyte est la cellule œuf haploïde femelle. Son rôle est de fusionner avec un spermatozoïde devenant ainsi un zygote fertilisé qui croîtra ensuite dans l'utérus et deviendra embryon puis fœtus. L'ovule est créé par méiose dans l'ovaire de la femelle, elle demeure dans un état de suspension jusqu'à ce que les fluctuations hormonales du cycle menstruel (pic hormonal au 14^e jour du cycle chez la femme, plus communément appelé ovulation) provoquent sa libération et son émission dans la trompe de Fallope.

Lors de l'ovulation, la frange (fimbriae) des trompes de Fallope couvre l'ovaire pour recevoir l'ovule libéré. En cas de fécondation, le sperme rencontre l'ovule d'habitude dans la trompe de Fallope, au niveau de son tiers externe ; les spermatozoïdes doivent alors traverser le vagin supérieur, le col utérin, l'utérus et la trompe de Fallope avant de rencontrer l'ovule.

Les spermatozoïdes qui y parviennent essaient de fertiliser l'ovule. Chaque spermatozoïde porte à son extrémité céphalique, contenu dans une vacuole, des enzymes lytiques qu'il utilise pour dissoudre une partie de la couche extérieure de l'ovule. Une fois l'ovule fusionné avec un spermatozoïde, sa paroi cellulaire change de composition, permettant ainsi d'inhiber la pénétration d'un autre spermatozoïde.

La fusion des noyaux de l'ovule et du spermatozoïde crée une cellule diploïde complétant la première étape de la grossesse.

1.2. Développement

1.2.1. Période de pré-implantation

À ce moment le zygote est une seule cellule souche totipotente avec la capacité de créer un organisme entier. La division cellulaire par mitose est le prochain processus : chaque cellule se dédouble pour produire une autre cellule diploïde. Le zygote se divise pour produire deux cellules plus petites, dites blastomères, environ toutes les 20 heures. Ces cellules se redivisent environ 3 fois (16 cellules). Cet amas de cellules, dit la morula, quitte la trompe de Fallope et entre dans l'utérus.

1.2.2. Post implantation

Les cellules développantes se distribuent autour du blastocèle, une cavité liquidienne au milieu des cellules. Les cellules deviennent, au fur et à mesure de leurs divisions par mitose, de plus en plus petites. Cette structure comprenant les cellules zygotiques et le blastocèle s'appelle le blastocyste. Les cellules commencent à se différencier entre les cellules intérieures et extérieures au blastocyste. En 24 à 48 heures, la paroi du blastocyste, la zone pellucide, se rompt. Les cellules extérieures du blastocyste commencent alors à sécréter une enzyme qui érode l'épithélium de l'utérus et crée un site pour l'implantation. Le blastocyste sécrète aussi la gonadotrophine chorionique (HCG), une hormone qui stimule le corps jaune de l'ovaire de la mère à produire de la progestérone, qui maintient le revêtement intérieur de l'utérus pour nourrir l'embryon. Les glandes dans le revêtement utérin grandissent en réponse au blastocyste, et la croissance des capillaires est stimulée dans la région, assurant la provision de nutriments vitaux et d'oxygène au blastocyte.

1.2.3. Système circulatoire du placenta

Les cellules autour du blastocyste commencent à détruire des cellules du revêtement utérin, produisant de petites flaques de sang et stimulant ainsi la production de nouveaux capillaires. C'est la première étape dans le développement du placenta. Les cellules intérieures du blastocyste croissent rapidement et forment deux couches. La couche supérieure deviendra l'embryon et la cavité amniotique, et la couche inférieure créera un petit « sac », la vésicule vitelline.

Quelques jours plus tard, des villosités choriales placentaires ancrent le blastocyste dans l'utérus. Un système sanguin se développe en regard du placenta; la future zone d'échange entre la circulation maternelle et la circulation fœtale se met en place. La vésicule vitelline dans le blastocyste commence alors à produire les premières hématies. Pendant les 24 heures qui suivent, du tissu conjonctif se développe entre le placenta et le fœtus, ce qui deviendra plus tard le cordant ombilicale, reliant la face ventrale de l'embryon au placenta.

1.2.4. Différenciation cellulaire

Ensuite, une mince couche de cellules se développe à la surface de l'embryon, signalant le début de la gastrulation. C'est un processus au cours duquel les trois feuillets du fœtus, l'ectoblaste, le mésoblaste et l'endoderme, se développent. La couche de cellules commence par stimuler la croissance de l'endoblaste et du mésoblaste ; l'ectoblaste commence à croître rapidement grâce à des substances chimiques stimulatrices produites par le mésoblaste sus-jacent. Ces trois couches se développeront pour former toutes les structures du corps de l'embryon.

Environ 18 jours après la fécondation, l'embryon a produit la plupart des formes du tissu dont il aura besoin. Le système nerveux est l'une des premières structures à se développer à partir du neur ectoblaste. Le système sanguin se met en place à partir du mésoderme. Des vaisseaux secondaires se développent autour et

dans le placenta pour pourvoir aux besoins croissants de l'embryon en nutriments. Le blastocèle produit des cellules sanguines et des cellules qui deviendront des vaisseaux sanguins. Des cellules endocardiales se développent au sein du mésoderme pour former les couches internes du cœur.

2. PLACENTA ET FONCTIONS [137]

Le placenta est un organe généralement arrondi ou ovalaire dont le diamètre moyen est d'environ 22 cm et dont le poids est d'environ 450 g qui connecte physiquement et biologiquement la mère et l'embryon via le cordon ombilical.

Bien plus qu'un simple organe protecteur, il assure grâce au cordon ombilical et le liquide amniotique plusieurs fonctions essentielles pour le développement fœtal. Ces fonctions évoluent au fil du temps en réponse à l'évolution du fœtus

2.1. Fonction nutritive

C'est par l'intermédiaire du placenta que l'eau, les sucres, les acides aminés, les peptides et les minéraux sont apportés à l'embryon (les protéines sont par contre trop grosse pour passer la barrière placentaire), la diffusion de l'eau est permise par une différence de pression osmolaire, l'embryon extrait du sang de sa mère jusqu'à 3,5 litres/jour (à 35 semaines). Les nutriments sont transférés sous le contrôle d'hormones dont GH et TSH qui présentent une concentration 2 à 3 fois plus élevée chez le fœtus que chez la mère. Les lipides et les triglycérides qui franchissent la barrière sont décomposés dans le placenta qui synthétise selon ses besoins et ceux de l'embryon de nouvelles molécules lipidiques. Le cholestérol traverse la barrière placentaire ainsi que ses dérivés (dont les hormones stéroïdes). Pour les vitamines, seules celles qui sont hydrosolubles traversent facilement la membrane placentaire à la différence des vitamines A, D, E, K (liposolubles) qui sont peu présent dans le sang fœtal.

2.2. Fonction respiratoire

Le placenta joue un rôle de « poumon fœtal ». Il est 15 fois moins efficace (à poids tissulaire équivalent) que le poumon d'un adulte, mais ne nécessite pas la même consommation d'énergie (pas de cycle musculaire inspiration/expiration comparable) et l'embryon n'a pas à brûler de calories pour maintenir sa température, de plus l'hémoglobine fœtale (Hbf) diffère légèrement de l'hémoglobine adulte par une plus grande affinité pour l'oxygène.

2.3. Fonction excrétrice ou de recyclage

Le métabolisme embryonnaire produit des déchets (urée, acide urique, créatinine, CO₂, acide carbonique...) qui sont exportés via le sang de la mère et pris en charge par les poumons, le foie, les reins et les globules blancs de l'organisme maternel.

2.4. Fonction endocrine (hormonale)

Le placenta produit des hormones, dont la progestérone qui contrôle la contractilité de l'utérus en la réduisant. Il reçoit les hormones produites par le fœtus ou l'embryon mais aussi celles apportées par la mère. Durant la grossesse normale, le placenta humain commence à sécréter ses propres hormones de croissance dès la 10^{ème} semaine de grossesse et atteint 1 à 3 g/jour en fin de grossesse. Parmi les hormones placentaires, on peut signaler :

- Hormones stéroïdes: progestérone et les œstrogènes (œstriol, œstradiol et œstrone).
- l'hCG: Gonadotrophine chorionique ou hormone chorionique gonadotrope.
- L'hormone lactogène placentaire (HPL) ou PL, sécrétée entre la 24ème et la 28ème semaine d'aménorrhée
- La leptine,

- L'hormone de croissance (PGH), qui guide la croissance du placenta au fur et à mesure des besoins de l'embryogenèse, et qui joue aussi un rôle dans la préparation de la lactation.

Ces hormones diminuent aussi la sensibilité tissulaire de la mère à l'insuline (jusqu'à 80 % de diminution), ce qui permet à son organisme de faire circuler plus de sucre, ce qui est nécessaire à l'embryon, mais aussi à la préparation de la lactation. Ceci est l'effet d'antagonistes spécifiques de l'insuline (principalement l'HPL).

2.5. Fonction immunitaire et immunologique

Le placenta forme en quelque sorte à la fois une barrière immunologique et un filtre biochimique vis à vis de l'extérieur. Il laisse passer les anticorps de la mère vers le fœtus. Il crée une sorte de no man's land immunitaire où l'organisme de la mère tolère le corps immunologiquement semi-étranger qu'est le fœtus en particulier.

2.6. Fonction écotonale générale

Le placenta est l'interface entre le sang et les flux fœtal et maternel, apportés par les vaisseaux sanguins des deux individus, mais qui ne sont jamais en contact direct car séparés par la barrière dite « hémato-placentaire ».

2.7. Barrière placentaire

Elle protège l'embryon puis le fœtus d'une grande partie des toxiques et pathogènes (bactéries, virus) auxquels la mère est exposée. Par exemple, *Mycobacterium tuberculosis* (agent de la tuberculose), ne passe pratiquement pas la barrière placentaire.

Mais cette barrière ne peut être étanche puisque c'est au travers du placenta que se font les échanges de substances entre mère et embryon. En fonction de leur poids moléculaire et plus ou moins grande solubilité dans le sang, certaines substances toxiques (alcool, drogue, médicaments, toxines microbiennes, virus, parasites) peuvent traverser la barrière et causer des malformations chez l'embryon.

Le placenta produit également des hormones qui préparent l'organisme de la mère à l'accouchement et à la lactation.

3. Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments chez la femme enceinte

Les modifications physiologiques et métaboliques de la grossesse influencent les propriétés pharmacocinétiques des médicaments; notamment l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des médicaments.

3.1. Méthodes d'étude [60]

Les données pharmacologiques dont on dispose sont souvent parcellaires. Il est en effet très difficile d'étudier la cinétique d'un médicament chez la femme enceinte qui change dans le temps, les études réalisées au premier trimestre sont rares. Ces méthodes dépendent de la période de grossesse:

Au premier trimestre : on peut aborder la question de la cinétique en étudiant les concentrations sur les produits d'avortement.

Au deuxième trimestre: on peut étudier la cinétique des médicaments sur les prélèvements ovulaires, ou lors d'actes faits chez le fœtus (amniocentèse ou cordocentèse).

Au troisième trimestre: on a étudié la cinétique dans le liquide amniotique après rupture prématurée des membranes

Beaucoup d'études ont été faites lors de l'accouchement et notamment lors des

césariennes. On peut alors, après injection à la mère d'un produit, étudier au moment de l'extraction du fœtus sa concentration dans le liquide amniotique et dans le sang fœtale.

En dehors des études de pharmacocinétique, on a étudié le transfert placentaire grâce à des techniques de perfusion placentaire "ex-vivo".

3.2. Résultats [6]

Il faut tenir compte des modifications physiologiques de la grossesse, d'autre part des modifications induites par la pathologie de la grossesse.

3.2.1. Absorption

- ✓ L'absorption intestinale est augmentée au cours de la grossesse par diminution de la motilité gastrique et intestinale. La sécrétion d'acide gastrique diminue de 40% pendant la grossesse.
- ✓ L'absorption pulmonaire des gaz, des solutions aqueuses et des aérosols dépend de la ventilation alvéolaire et de la perfusion pulmonaire qui augmentent dès les premières phases de grossesse, induisant des concentrations plus élevées dans l'utérus et dans le placenta.
- ✓ L'absorption intramusculaire est irrégulière dans les membres inférieurs du fait de la stase veineuse, elle est plus efficace au niveau des membres supérieurs.
- ✓ L'absorption cutanée et muqueuse sont très augmentées en raison de la vasodilatation de la peau et de toutes les muqueuses, notamment vaginale.
- ✓ L'absorption épidurale de certains médicaments comme la péthidine peut être comparable à une administration intraveineuse.

3.2.2. Distribution

Les médicaments administrés à la mère se distribuent dans son organisme, dans le placenta, dans le fœtus et dans le liquide amniotique. Du côté maternel, il faut considérer:

- L'augmentation du volume plasmatique ainsi que la diminution relative de la concentration des globules rouges et de l'hémoglobine.
- L'augmentation des liquides intra et extra cellulaires qui entraîne une dilution des médicaments hydrosolubles.
- L'augmentation de la masse du tissu adipeux qui entraîne la persistance de l'effet des médicaments liposolubles tels que le diazépam ou les anesthésiques généraux.
- L'hypoalbuminémie avec augmentation de la fraction libre des médicaments et donc l'efficacité thérapeutique et la toxicité (diazépam, phénytoïne, acide valproïque). Cet effet rend souvent nécessaire une modification des protocoles thérapeutiques au cours de la grossesse.
- L'augmentation des alpha-1 et des alpha-2 bêta-lipoprotéines et la diminution des alpha-1glycoprotéines auxquelles se lient certains médicaments.
- L'augmentation du débit cardiaque de 1,5 l/min avec augmentation de la fréquence cardiaque de 15 battements/min et de la fraction d'éjection systolique.

Tous ces phénomènes modifiant la pharmacocinétique au cours de la grossesse, généralement en augmentant le volume de distribution des médicaments et en diminuant les concentrations maximales.

3.2.3. Métabolisme

Le métabolisme des médicaments est peu modifié au cours de la grossesse que ce soit qualitativement ou quantitativement, ces modifications sont mal connues.

Le métabolisme hépatique est fondamental et dépend du lien du médicament avec les protéines plasmatiques, de la clairance et de la perfusion hépatique. La diminution du lien avec les protéines plasmatiques entraîne une augmentation de la fraction métabolisée du médicament. Les dimensions et la perfusion hépatique ne semblent pas être modifiées au cours de la grossesse, alors que la clairance est pour sa part augmentée sous l'action du système réticuloendothélial et de l'activité microsomiale. L'effet choléstatique des œstrogènes diminue l'élimination biliaire des médicaments.

3.2.4. Excrétion

Les médicaments sont excrétés par voie rénale, biliaire et pulmonaire.

L'excrétion rénale est la plus importante, car elle s'accroît dès la 10^{ème} SA par augmentation du flux plasmatique, et de la filtration glomérulaire. Le lien avec les protéines plasmatiques peut avoir des conséquences sur la clairance rénale et entraîne des fuites importantes des médicaments dans les urines.

La pathologie de la grossesse peut modifier ces phénomènes dont l'exemple est la pré éclampsie caractérisée par des lésions placentaires associées à une diminution du débit utéro placentaire du produit.

3.3. Mécanismes du transfert transplacentaire [132]

3.3.1. Le transfert passif

Il s'agit d'une perméabilité libre, dans les deux sens, elle tend à égaliser les concentrations des substances de part et d'autre de la membrane. Ce mécanisme est prédominant, il est soumis à certaines conditions:

- Il ne s'applique qu'aux molécules de faibles poids moléculaire sans liaison avec les protéines circulantes, il dépend de la liposolubilité de la substance.
- Il fait intervenir le niveau de dissociation ionique plus que la simple

concentration pondérale.

La molécule échangée doit être inerte sur le plan enzymatique et ne doit pas interférer avec l'homéostasie fœtale ou maternelle.

3.3.2. Diffusion facilitée

Le taux de transfert est plus élevé et fait intervenir un mécanisme métabolique permettant de vaincre un gradient de pression négatif; il y a saturation du système pour les hautes concentrations.

3.3.3. Transfert par les molécules porteuses

Il nécessite une dépense d'énergie qui peut vaincre les différences de concentration. La molécule porteuse agit au niveau de la membrane cellulaire, elle permet l'entrée dans le cytoplasme de la substance qui diffuse ensuite passivement. Le transport d'ions comme Na^+ , crée une différence de potentiel membranaire. Ce type de transfert est limité à quelques substances.

3.3.4. Pinocytose

Il s'agit du prélèvement d'une petite quantité de liquide extracellulaire contenant entre autre des macromolécules par repli de la membrane cellulaire villositaire.

3.3.5. Transfert par effraction membranaire

Il semble de plus en plus évident à l'heure que le placenta présente par endroits ou dans certaines circonstances des pertuis permettant les passages directes d'un compartiment à l'autre de substances et de cellules, le transfert obéit alors à la loi de diffusion simple.

3.3.6. Produits exclus du transfert

C'est le cas de stimulines hypophysaires, de l'insuline, de la TSH et de

l'ACTH et des héparines de haut poids moléculaire. Les lipides quant à eux, sont transférables sous la forme de micelles.

3.4. Passage transplacentaire des médicaments pendant la grossesse

La barrière hémato-placentaire assure de nombreuses fonctions physiologiques, parmi lesquelles celles de filtre, de nutrition, d'épuration et de respiration.

Ces fonctions reposent fondamentalement sur la notion d'échange transplacentaire de la mère au fœtus et vice versa. Cette grande surface d'échange diminue d'épaisseur en fin de grossesse (2 μ au lieu de 25 μ en début de grossesse), ce qui contribue à l'augmentation croissante tout au long de la grossesse, du passage des molécules vers le compartiment fœtal. [132]

L'étude du passage transplacentaire est difficile en raison des différences entre les différentes espèces animales. La plupart des médicaments (99%) traversent le placenta par simple diffusion par effet du gradient de concentration (loi de Fick), la notion de barrière placentaire doit être donc abandonnée car elle est trompeuse.

Le passage placentaire par diffusion dépend du lien avec les protéines plasmatiques, du poids moléculaire, du gradient de concentration, de la surface d'échange, de l'épaisseur de la membrane basale (âge gestationnel), des caractéristiques de liposolubilité ou d'hydrosolubilité et du PH sanguin. Les substances de poids moléculaire inférieur à 600 daltons traversent le placenta plus rapidement, tandis qu'au dessus de cette valeur la liposolubilité de la molécule devient le paramètre principal. [6]

Le passage des vitamines se fait en général par transport actif. Le lithium diffuse passivement, mais le calcium, le zinc et l'iode, qui sont très importants sur le plan nutritionnel pour le fœtus, sont transportés activement.

Le passage du mercure est entravé ainsi que, du moins en partie, celui du

plomb, alors que le cadmium ne passe pas et que le fluor diffuse librement. Le processus de pinocytose explique le passage des grosses molécules telles que les anticorps. Les concentrations atteintes dans le sang foetal, pour la plupart des médicaments, ne dépassent généralement pas 50 à 80% de la concentration maternelle. [6]

3.5. Paramètres influençant le transfert trans-placentaire des médicaments [6]

- L'âge gestationnel joue un rôle important parce qu'il influe sur l'épaisseur de la membrane basale et sur la surface des villosités.
- Le lien avec les protéines plasmatiques : qui empêche le passage placentaire alors que cet effet est moins prononcé pour les molécules liposolubles en raison de leur rapide dissociation.
- Le flux placentaire qui influe sur le transfert des médicaments.
- L'activité contractile intense qui peut limiter la diffusion des médicaments en influençant le flux utérin.
- Les pathologies maternelles et foetales telles que la pré éclampsie, le diabète, les dysthyroidies, l'hypertension artérielle et l'hydrops foetal.

CHAPITRE II :

Risque tératogène lié aux médicaments

La complexité et la précision des mécanismes de l'embryogénèse ainsi que l'immaturité enzymatique fœtale ont pour conséquence la grande vulnérabilité du produit de conception.

Tout agent physique, chimique ou infectieux, administré à la femme enceinte et atteignant la circulation générale, peut nuire au fœtus et avoir un effet tératogène ou toxique.

1. EFFET TERATOGENE

1.1. Définition

La fragilité particulière d'un organisme en développement tient au fait que les structures en cours de formation présentent un certain degré d'indétermination, elles peuvent alors facilement dévier de leur destination normale par des facteurs divers, leur ensemble étant ainsi plus ou moins perturbé, c'est l'étude de ces perturbations qui constitue la tératologie.

La tératologie dérivé des mots grecs : **τέρας** (monstre) et **λόγος** (récit) a été définie par un groupe d'experts de l'OMS comme étant l'étude des déviations du développement qu'elles soient structurales, fonctionnelles ou biochimiques. [62]

1.2. Historique

Ce terme a été utilisé pour la première fois en 1832 par Geoffroy saint-hilaire dans son livre histoire générale et particulière des anomalies de l'organisation chez l'homme et les animaux, sous titré de tératologie.

Au début du 19^{ème} siècle, la tératologie considérée comme faisant partie de l'anatomie et de l'embryologie était largement descriptive car on ne pouvait ni prévenir ni traiter. De nombreux ouvrages aux illustrations réalistes furent entièrement consacrés aux monstruosités et aux malformations congénitales.

Dès le début du 20^{ème} siècle, en grande partie du fait du développement de la bactériologie et de la découverte ultérieure de la cause des infections, l'intérêt passa de la tératologie à la recherche sur les maladies infectieuses.

Lors d'une épidémie de rubéole en 1941, on observa que les embryons exposés au virus de la rubéole présentaient souvent des malformations telles que des cataractes, malformations cardiaques, surdité et arriération mentale. On découvrit alors bientôt qu'un protozoaire, le toxoplasme pouvait induire des malformations chez le fœtus. Ces observations démontraient de façon indéniable que le placenta n'était pas une barrière absolue contre les influences extérieures. [118]

Au début des années 60, un sédatif léger, la thalidomide, apparut comme responsable de malformations réductionnelles des membres, allant de l'hypoplasie d'un ou de plusieurs doigts à l'absence totale de membres. Un exemple d'embryopathie due à la thalidomide est la phocomélie (figure 2), dans laquelle les structures des mains et des pieds peuvent être réduites à un petit doigt unique ou apparaître virtuellement normales s'insérant directement sur le tronc comme les nageoires d'un phoque. [116,118]



Figure 2 : Phocomélie [87]

Cependant le terrain d'études s'étant progressivement affiné, le terme de tératologie s'est maintenant élargi afin de désigner l'étude des anomalies du développement, des pathologies morphologiques, pour aller aux troubles fonctionnels dus à des perturbations des processus de différenciation et de maturation pendant la vie intra-utérine, voire les troubles de comportement. [50]

1.3. Fréquence

La fréquence exacte des malformations est difficile à apprécier pour deux raisons :

- L'imprécision des limites de la notion de malformation
- La difficulté du diagnostic précoce de nombreuses anomalies viscérales.

Néanmoins, des études dans des pays industrialisés montrent que la consommation médicamenteuse est loin d'être négligeable en cours de la grossesse (4 à 11 médicaments en moyenne par grossesse avec une automédication élevée). [53]

L'évaluation du risque en cours de grossesse est difficile car elle se heurte à des obstacles éthiques et méthodologiques. Par ailleurs, un certain nombre de données générales nécessitent une présence d'esprit : 2 à 3% des enfants sont malformés à la naissance dans la population générale, le plus souvent l'étiologie est inconnue et les étiologies médicamenteuses ne sont retrouvées que dans 4 à 5% des cas. De plus les produits tératogènes actuellement connus ne provoquent jamais 100% de malformations, au pire celles-ci apparaissent dans 20 à 30% des cas.

D'autres conséquences d'expositions intra-utérines doivent être prises en compte d'où l'importance de la notion de période d'exposition au cours de la grossesse.

En effet, si le risque morpho-tératogène est maximum au cours de la période embryonnaire c'est-à-dire les deux premiers mois de la grossesse, les répercussions sur la vie fœtale c'est à dire du début du 3^{ème} mois à l'accouchement sont quant à elle différentes à savoir que le risque malformatif est nettement moindre et qu'en revanche les conséquences fonctionnelles sont prédominantes. [53,56,73,134]

1.4. Différents paramètres intervenant sur l'effet tératogène d'une substance

Ces paramètres déterminent la fréquence et la gravité des accidents tératogènes. Leur connaissance pourra d'une part, permettre dans certains cas d'établir une corrélation entre un médicament absorbé par la femme enceinte et la constatation d'une malformation chez l'enfant et d'autre part être un des critères

d'évaluation du risque tératogène pesant sur l'embryon. L'action d'une substance exogène sur l'organisme en voie de développement, dépend non seulement de ses caractéristiques chimiques et pharmacologiques mais également du stade de développement de l'embryon, de sa sensibilité génétique et de l'état physiopathologique de la mère. [91,109]

1.4.1. Stades de vulnérabilité

a) Gamétogenèse

A ce stade des substances très toxiques engendrent la stérilité, d'autres substances moins toxiques peuvent diminuer la fertilité sans être tératogène.

b) Période de segmentation (du 1^{er} au 15^{ème} jour de gestation)

Pendant cette phase une agression de forte intensité entraîne la mort de l'embryon alors qu'une agression de faible intensité ne provoque pas de lésion en général car les blastomères auraient encore leur totipotentialité.

c) Embryogénèse (de l'implantation au 60^{ème} jour de gestation)

Pendant cette phase à lieu l'édification de la majorité des organes ou l'organogenèse, dans laquelle interviennent des mécanismes inducteurs complexes qui peuvent être facilement perturbés entraînant des malformations importantes, ou embryopathies, c'est la période de sensibilité tératogène maximale.

La formation de chaque organe de chaque système passe par « une période critique », période pendant laquelle il est le plus sensible à l'action tératogène, il faut noter que des atteintes de plusieurs organes sont possibles. [23,24,52,139]

Au cours de cette période où les risques d'atteintes morphologiques sont les plus importants, la survenue d'une malformation dépend de l'interférence de plusieurs facteurs : la nature de l'agent responsable, la facilité d'accès, le moment

même, la durée d'exposition, la posologie et enfin les particularités génétiques. [50]

d) Période fœtale

Elle couvre une période qui commence à la fin du 2^{ème} mois et se poursuit jusqu'à l'accouchement. La morphogénèse étant pratiquement achevée, on assiste au cours de cette longue phase à des phénomènes de croissance, de maturation histologique et enzymatique des organes en place (système nerveux central, organes génitaux, reins). [10,15]

Une agression pendant la vie fœtale peut se traduire par : une atteinte de la croissance (concernant tout une partie de l'organisme), de la maturation histologique (système nerveux central, organes génitaux...), des anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives et une cancérogenèse à distance.

e) Risque néonatal

Le risque néonatal concerne l'« environnement » de la naissance. Il s'agit d'un risque pharmacologique, le plus souvent direct par la toxicité du médicament chez le nouveau-né venant d'une mère traitée.

On observe chez la mère en fin de grossesse une augmentation importante de la distribution et de l'excrétion des médicaments. Le volume plasmatique est augmenté de 50% vers les 30-34^{ème} semaines d'aménorrhée ; la concentration plasmatique des protides est diminuée. [50]

La fraction libre de beaucoup de médicaments est de ce fait augmentée, et par conséquent leur activité voire leur toxicité. [50]

		Période embryonnaire (en semaines)						Période fœtale (en semaines)				Terme
1	2	3	4	5	6	7	8	9	16	20-30	38	
Période de segmentation des zygotes et de l'embryon didermique		Indique le lieu habituel d'action du tératogène										
Habituellement non sensible aux agents tératogènes		Système nerveux central										
		Coeur										
		Membres supérieurs										
		Membres inférieurs						Yeux				
		Dents										
		Palais										
		Organes génitaux externes										
		Oreille										

Mort prénatal

Malformations majeures

Anomalies physiologiques et malformations mineures

1.4.2. Dose tératogène chez l'animal

Expérimentalement, la dose à laquelle est administrée une substance à l'animal a un rôle déterminant dans l'apparition et l'importance de la malformation. Pour produire une malformation congénitale, la substance tératogène doit agir à une concentration précise, ni trop forte car elle serait embryoléthale, ni trop faible car elle serait en dessous du seuil efficace. [4,80,110]

1.4.3. Sensibilité génétique

La constitution génétique intervient dans la réaction d'un embryon face à l'agression par une substance exogène. On a pu constater que les réactions à l'égard d'un même agent tératogène sont différentes selon les espèces. [24]

La thalidomide qui provoque un fort pourcentage de malformation chez le lapin n'est pas tératogène pour le rat. La différence de réaction à l'égard d'une substance tératogène pourrait être liée à des variations de la désintégration métabolique de cette substance selon les espèces ou à la nature du métabolite formé (toxique pour une espèce et pas pour une autre). [85,101,145]

A l'intérieur même de l'espèce humaine, il existe certainement des différences de sensibilité vis-à-vis des agents tératogènes. Parmi les femmes qui avaient absorbé de la thalidomide pendant les périodes critiques de l'organogenèse, 25% seulement ont eu des enfants malformés. D'autre part, on a constaté que des populations sont plus sujettes à certaines malformations congénitales. [85,157]

1.4.4. Sensibilité de l'embryon

L'embryon est plus sensible que l'adulte à l'action des médicaments du fait de l'immaturité de ses systèmes enzymatiques chargés de la détoxification des substances chimiques, les médicaments peuvent donc atteindre une forte concentration dans le sang et les tissus de l'embryon. [52]

D'autre part, les systèmes enzymatiques fœtaux peuvent être stimulés ou inhibés par certains médicaments. Ainsi, ils peuvent être stimulés par l'administration à la mère de certains barbituriques comme le phénobarbital, ou la chloroquine. Il faut ajouter à ces facteurs de sensibilité du fœtus au médicament, l'immaturité fonctionnelle du rein qui limite l'élimination des métabolites toxiques. [57,97,115]

1.4.5. Etat physiopathologique de l'organisme maternel

a) Conditions physiologiques [66]

› L'âge : les risques de malformation et mortalité périnatale sont plus grandes chez les femmes très jeunes (moins de 16ans) et très âgées (35-40ans).

› L'état nutritionnel : les carences en vitamines, en substances minérales et en acides aminés essentiels peuvent perturber l'organogenèse.

b) Conditions pathologiques [45,89]

Des maladies chroniques ou métaboliques comme l'épilepsie, le diabète, l'obésité ou l'hypertension artérielle peuvent favoriser l'apparition de malformations congénitales.

2. MECANISMES DE L'EFFET TERATOGENE

Un premier point est établi, c'est l'importance du stade de développement où intervient le facteur exogène (voir figure 3). Les différents mécanismes d'action de l'agent tératogène sur l'embryon interviennent semble-t-il selon la nature du médicament.

2.1. Action au niveau des cellules fœtales

- Certaines substances peuvent empêcher la division cellulaire, les anti tumoraux par exemple. [27]
- D'autres empêchent la formation de l'ARN messager lors de la synthèse des protéines en se fixant sur la molécule d'ADN les bases puriques et pyrimidiques peuvent fausser alors le codage génétique par leur action sur l'ARNm. [98]
- Certains produits ont une action sur les ribosomes (tétracyclines, rifampicine, chloramphénicol ou la streptomycine par exemple). [98]

- Enfin les systèmes enzymatiques de la cellule fœtale peuvent être affectés par un certain nombre de substances. [18]

2.2. Action sur le métabolisme maternel

Les médicaments qui modifient le métabolisme maternel comme les hypo et hyperglycémisants ainsi que les hypo et hypocholestérolémisants sont capables de produire des malformations chez l'enfant. Elles peuvent être dues soit à l'absence d'élaboration par l'organisme maternel d'un constituant chimique essentiel au développement embryonnaire soit au passage transplacentaire d'un métabolite toxique ou d'une protéine anormale. [15]

2.3. Mécanisme immunologique

Des anticorps spécifiques fabriqués par l'organisme maternel, en traversant la barrière placentaire détermineraient des troubles chez le fœtus. [31,101]

On pense que la quinine agit par ce mécanisme, des anticorps élaborés par la mère contre la quinine seraient responsables de l'apparition chez le fœtus de purpuras et thrombocytopénie. [92]

2.4. Action directe sur l'embryon [32,85,147]

Les substances administrées à la mère franchissent le placenta et agissent directement sur l'embryon. Selon leur nature chimique, certains médicaments passent chez le fœtus sans modification de structure ou après transformation.

On a trouvé dans les tissus fœtaux certains médicaments comme la thalidomide et les sulfamides sans pour autant connaître exactement leur mécanisme d'action tératogène. Dans ce mécanisme pourraient être impliqués l'immaturation enzymatique de l'embryon et l'insuffisance de son excrétion rénale.

2.5. Action indirecte sur l'embryon

Dans certains cas, l'agent tératogène agit sur le développement embryonnaire sans passer la barrière placentaire. Certains médicaments peuvent modifier les transferts placentaires, ainsi la sérotonine exercerait une action tératogène par ce mécanisme. [10,14,21]

2.6. Manifestation de l'effet tératogène [56]

Les principaux types de malformations que l'on peut observer sont :

- Des agénésies : qui correspondent à l'absence partielle ou totale d'une partie du corps (phocomelie, anencéphalie)
- Des arrêts du développement : et qui représentent les types de malformations les plus fréquentes, ils peuvent conduire à :

√ Une hypoplasie de l'organe (microphthalmie par exemple)

√ Une absence de fusion de deux structures (fente palatine, Spina-bifida qui est une absence de fermeture des arcs vertébraux postérieurs et qui siège surtout dans la région lombo-sacrée).

√ Une absence de division de deux organes (syndactylie par exemple ...)

√ La persistance d'une structure provisoire (imperforation anale, sillon interdigital..).

- Un développement excessif comme la polydactylie qui se définit comme la présence d'un ou plusieurs doigts supplémentaire(s) au niveau de la main ou d'un ou plusieurs orteils au niveau du pied.
- Une différenciation anormale (néoplasme congénitaux par exemple).

3. TERATOGENESE COMPORTEMENTALE

Il existe d'autres anomalies du développement moins spectaculaires que les malformations visibles ou décelables, elles respectent la forme mais sont peut être plus inquiétantes car latentes et toujours compatibles avec la vie et peuvent donc se manifester bien après la naissance. [10,145]

Les premières expérimentations dans cette nouvelle voie eurent lieu en 1940 avec le bromure de sodium chez le rat, mais on doit la terminologie de la tératogenèse du comportement à WERBOFF et GOOTLIEB qui testèrent plusieurs fonctions comportementales expérimentalement après avoir administré des traitements chez la mère en fin de grossesse.

Depuis quelques années, de nombreuses études ont permis d'affiner les méthodes d'exploration du comportement, en particulier chez l'animal et surtout dans le cadre de la toxicologie pharmaceutique. La stratégie de recherche vers des tests de dépistage globaux et standardisés ont permis de recenser les facteurs environnementaux pouvant agir sur le conceptus, parmi ces facteurs les agents iatrogènes doivent évidemment être pris en compte. [10]

Une enquête rétrospective a montré que l'administration largement répandue il y a trente ans du diéthylstilboestrol (D.E.S) chez la femme enceinte entraînait des troubles importants de la spermatogénèse chez les hommes issus de ces grossesses ainsi qu'une augmentation du risque de carcinose vaginale ou cervicale chez les femmes. [10]

Plus subtils, mais tout aussi préoccupants sont les troubles des fonctions nerveuses succédant à des agressions inapparentes et qui se traduisent par des troubles mentaux sensoriels ou moteurs affectant globalement le comportement de l'individu exposé.

Certaines femmes enceintes ayant consommé du poisson contaminé par le méthylemercure des rejets industriels mirent au monde des enfants qui indemnes

de toute malformation présentèrent ultérieurement une débilité mentale liée à une encéphalopathie dégénérative et à un hypo-développement cérébral. [10,116]

Enfin la tératogénèse du comportement ouvre sur une perspective beaucoup plus large notamment celle de la qualité optimum du conceptus et des facteurs qui la déterminent.

4. MUTAGENESE ET TERATOGENESE

La tératogénèse est la production de malformations congénitales. La mutagenèse est la formation de mutations, événements qui altèrent le matériel génétique et donnent à la cellule touchée des caractères nouveaux transmissibles à sa descendance. [27]

La détection du potentiel mutagène des substances chimiques s'effectue habituellement à l'aide de tests ayant pour cible des cellules somatiques, à ce niveau les changements opérés s'apparentent aux premiers stades du processus de cancérogenèse ce qui permet de rechercher le risque cancérigène. Cependant des mutations peuvent atteindre des cellules germinales, la nature héréditaire concerne alors l'individu qui peut devenir l'hôte de certains défauts de développement et les transmettre à sa descendance. Dans ce cas précis, mutagenèse et tératogénèse ont un pont de rencontre. [27]

4.1. Facteurs génétiques

La plupart des travaux ont révélé une fréquence élevée de caryotypes anormaux dans les produits d'avortement humains en donnant l'importance aux techniques cytogénétiques ce qui a confirmé l'existence de mutation d'origine indéterminée, survenant soit durant la maturation des ovocytes avant la fécondation soit au cours des premiers stades de divisions de l'œuf fécondé. [149]

4.1.1. Anomalies de la gamétogénèse

Les cellules germinales de chacun des parents peuvent être la cible de mutation au niveau des chromosomes d'un gène. [149]

4.1.2. Aberrations chromosomiques

Ce sont des altérations qui touchent un grand nombre de gènes et qui affectent le phénotype du sujet de façon marquée, elles peuvent concerner aussi bien le nombre que la structure des chromosomes. [101]

4.1.3. Mutations génétiques

Elles s'observent le plus souvent dans les cellules germinales et le gène muté est alors transmis à la génération suivante. [149]

4.2. Anomalies des premières divisions de l'œuf fécondé

De nombreuses mutations peuvent se produire au cours de la segmentation du zygote. Elles peuvent consister en la perte d'un chromosome, en la non disjonction des chromatides ou en un réarrangement de leur structure. Au cours des divisions successives, des cellules normalement équipées voisineront avec des cellules à caryotype modifié pour former ce qu'on appelle des « mosaïques ». Un bon nombre de ces zygotes ne survivront pas à ces mutations. [101,123,149]

4.3. Mutations induites par des substances chimiques et tératogènes

De nombreuses tentatives ont été faites pour déterminer le rôle éventuel des mutations induites chimiquement vis-à-vis de la genèse des malformations. Certains auteurs ont montré que l'administration de cyclophosphamide (tératogène très connu) à la souris durant le 12^{ème} jour de gestation provoquait simultanément des malformations variées ainsi qu'un effet mutagène (micronoyaux et échange de chromatides-sœurs) dans les hépatocytes du fœtus. [70]

Les auteurs suggèrent que ces effets mutagènes peuvent contribuer indirectement à la présence de malformations. L'expression des deux causalités chez le même individu n'implique pas obligatoirement une causalité de l'un à l'autre [70,153]. Il faut remarquer que ces résultats sont obtenus avec une catégorie de substances bien particulières, celle des agents alkylants qui sont des antiméiotiques puissants, il faut donc éviter de généraliser ces observations à d'autres classes de produits et ne pas extrapoler de la mutagenèse vers la tératogenèse dans l'état actuel des connaissances.

Il convient donc d'évaluer le risque de chaque activité potentielle en tenant compte de ses modalités propres. (tableau I)

Tableau I : Caractéristiques comparées de la mutagenèse et de la tératogenèse [149]

	MUTAGENESE	TERATOGENESE
Cible	Une cellule (gamète ou zygote)	Nombreuses cellules (ébauche de tissus, organes)
Agents	Alkylants chez l'animal	
Périodes	Division cellulaire (méioses/mitose)	Organogenèse, foetogenèse
Mécanismes	Altération sur gène/chromosome	Ensemble complexe morphologique et biochimique
Effets	Malformations et/ou anomalies fonctionnelles	Malformations et/ou anomalie fonctionnelles
Nature	Défaut héréditaire (dominant/récessif)	Non héréditaire
Risque	Toute exposition même faible	Dose seuil multifactorielle

5. PHARMACOVIGILANCE ET TERATOLOGIE [33,37,114]

5.1. Définitions

La pharmacovigilance est « la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et de tout autre problème lié aux médicaments ou produits de santé ».

La pharmacovigilance est aussi définie comme un ensemble de techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effets indésirables des médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

La tératovigilance est une unité de la pharmacovigilance. C'est une partie de la toxicologie clinique qui s'intéresse à l'étude des malformations morphologiques, physiologiques, ainsi qu'aux troubles du comportement coïncidant avec la prise d'un médicament durant la grossesse.

5.2. Objectifs

La pharmacovigilance a pour but d'actualiser en permanence l'évaluation des risques et d'identifier les effets éventuels inattendus. Elle répond ainsi à un objectif de prévention et de réduction des risques liés aux médicaments.

Les centres régionaux de pharmacovigilance en France ont pour missions de recueillir et enregistrer les informations relatives à la grossesse et l'allaitement, assurer le suivi de tout signalement d'une prise de médicament ou produit lors de la grossesse ou de l'allaitement afin d'en connaître l'issue, et si nécessaire, effectuer un suivi des enfants exposés in utero.

Depuis la tragédie de la thalidomide, l'exposition à un agent extérieur pendant la grossesse suscite de vives inquiétudes au sein du corps médical. C'est la raison pour laquelle les professionnels de la santé, les couples qui désirent un enfant et les

femmes enceintes ont tous besoin d'être informés sur les médicaments dont l'innocuité est démontrée et sur les risques d'une exposition aux produits chimiques.

La prévention primaire des troubles de développement est un des objectifs essentiels de santé publique, elle peut être définie comme l'utilisation de méthodes destinées à prévenir l'origine d'un trouble de développement par opposition à la prévention secondaire qui prévient la naissance d'un enfant atteint d'un trouble de développement.

Les services d'informations sur les tératogènes tels que l'AOTIS (American organization of teratology information services), ENTIS (european network of teratology information services) et autres fournissent des renseignements sur l'innocuité ou non des produits chimiques adaptés à chaque cas, ce qui permet d'offrir aux professionnels de santé et aux patients une information spécifique sur des situations, maladies et produits chimiques particuliers. Ils réalisent également des études de suivi sur l'évolution des grossesses et la santé des nouveau-nés.

Ces services ont pour but la prévention primaire des malformations congénitales induites par les substances chimiques et se caractérisent par des évaluations « sur mesure » conduisant à une communication efficace des risques.

5.3. Centres de tératovigilance

Né il ya trente ans, la première unité de tératovigilance en Europe est le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) de Saint-Antoine.

Située dans les locaux d'Armand-Trousseau à Paris, elle informe le corps médical pour toute question concernant des patientes enceintes exposées à des agents malformatifs ou fœtotoxiques. Une équipe composée de quatre médecins, un embryologiste responsable de la structure, un pédiatre, un médecin généraliste et un épidémiologiste informent et conseillent gratuitement le corps médical sur les risques dûs aux agents tératogènes et fœtotoxiques en cours de grossesse ou d'allaitement.

Actuellement le CRAT est exclusivement réservé aux professionnels de la santé sans restriction de lieu ou de type d'exercice. Les informations communiquées aux professionnels viennent essentiellement de deux sources à savoir les données publiées qui permettent à l'équipe du centre de faire une synthèse bibliographique mais aussi les données non publiées internes au Crat et qui sont recueillies par le suivi des questions posées. Les informations recueillies constituent par la suite une base de données cliniques informatisée du CRAT qui dénombre aujourd'hui 36 000 observations.

En Suisse, la Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois abrite depuis 1996 le Swiss Teratogen Information Service (STIS). Ce service est né en 1975, en relation avec le réseau Européen de tératovigilance ENTIS. Ce centre assure un service d'information aux professionnels de la santé et de recueil des données d'exposition qui lui sont confiées. Il a pour mission d'informer et de conseiller gratuitement les professionnels de la santé sur les risques liés à l'exposition à des médicaments ou à des produits chimiques en cours de grossesse, pendant la lactation ou en prévision d'une grossesse. Ce service d'information permet d'éviter des interruptions de grossesse abusives, des investigations prénatales coûteuses, des inquiétudes inutilement exagérées, et des malentendus entre prescripteurs et futures mères, elle permet aussi de recueillir dans une base les données les cas d'exposition qui lui sont rapportés par le biais de son service d'information ainsi que les conséquences observées sur l'enfant après sa naissance

. Cette récolte de données contribue à la sécurité d'emploi du médicament en Suisse, dans la mesure où elle permet une surveillance du marché et récolte d'information nécessaire pour améliorer les connaissances liées à l'utilisation des agents thérapeutiques au cours de la grossesse, participer aux efforts de recherche et de dissémination de l'information sur les risques de malformation provoqués par des médicaments et des produits chimiques.

Au Maroc, la pharmacovigilance s'est implantée dès 1985 au niveau académique au sein des laboratoires de pharmacologie des facultés de médecine de Casablanca et de Rabat. En 1989, la création du centre Marocain de pharmacovigilance (CMPV) a été le point de départ de son implantation au niveau du système de santé publique. Ce centre a pu évoluer à l'instar des centres de pharmacovigilance de référence malgré un réel problème de sous notification des effets indésirables de la part des professionnels de santé.

En 1989, il y eut la création du Centre National de Pharmacovigilance (CMPV) qui fonctionne en tandem avec le centre anti poison et dont l'objectif est d'assurer la sécurité sanitaire par le recueil exhaustif des notifications d'effets indésirables des produits de santé. En 1991, une circulaire ministérielle a été établie reconnaissant officiellement le Centre National de Pharmacovigilance comme organisme officiel de la Pharmacovigilance au Maroc et incitant les professionnels de santé et l'industrie pharmaceutique à déclarer les effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé.

En 1992, le CMPV a été le premier centre africain et arabe admis comme 34^{ème} membre du Centre International O.M.S de Pharmacovigilance (UMC). En 2003, il y eut la première édition des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance avec le soutien de l'OMS faisant état de document officiel et ayant reçu l'approbation du ministère de la santé.

6. ASPECTS PRATIQUES [53]

De plus en plus souvent, les prescripteurs interrogent les centres de pharmacovigilance à propos de la coexistence « grossesse et médicament » soit qu'ils envisagent de traiter une patiente enceinte, soit qu'une grossesse apparaît au cours d'un traitement. Parmi les raisons conduisant à cette interrogation, on retient:

- ✓ La multiplication des contre-indications des produits à une femme enceinte;

principe pour tout médicament nouveau mis sur le marché depuis 1976.

- ✓ L'impossibilité de contrôle immédiat de l'effet tératogène d'un produit sur le fœtus et le caractère souvent irrémédiable qu'il présente.
- ✓ L'absence de consensus sur la plupart des informations existant dans ce domaine.
- ✓ L'aspect de plus en plus complexe des connaissances sur le médicament.

Prospectivement, la prescription d'un traitement dont l'absence d'effet tératogène est établie chez la femme enceinte ne se fera qu'en cas de nécessité.

Retrospectivement lorsque le traitement médicamenteux et la grossesse existent déjà, le prescripteur recherche les éléments d'appréciation de la possibilité de survenue de malformations fœtales pouvant le conduire à la proposition d'une interruption de grossesse. Ainsi quelques médicaments connus pour leur tératogénicité potentielle ou pour leur retentissement périnatal ne posent pas de problème, pour les autres le médecin aura trois démarches à suivre.

Tableau II: Différentes situations possibles [14]

A: APRES LE DEBUT DU TRAITEMENT: DEMARCHE PROSPECTIVE	
Une femmes enceinte (ne le sachant pas le plus souvent) a pris des médicaments.	<ul style="list-style-type: none">● Ne pas affoler● Peu de médicaments peuvent entrainer une décision d'interruption de grossesse.● Connaitre précisément le traitement et son motif
Les risques pour l'enfant	<ul style="list-style-type: none">● Analyser les documents disponibles: pharmacologiques, embryologiques. <p>La décision est un acte médical</p>
Thérapeutique à adopter si le traitement est indispensable	<ul style="list-style-type: none">● Le facteur humain est essentiel● Tenir compte du contexte:<ul style="list-style-type: none">- Médical (y compris les habitudes: alcool, tabac)-Gynéco-obstétricale

	-Personnel (psychologique) -antécédent (personnels, familiaux, génétiques)
B: AVANT LE TRAITEMENT OU AVANT LA GROSSESSE: DEMARCHE PREVENTIVE	
<p>Comment envisager la thérapeutique maternelle la moins nocive pour l'enfant en cas de nécessité de traitement d'une femme enceinte</p> <p>Comment envisager la thérapeutique maternelle la moins nocive pour l'enfant chez une femme traitée en long cours (cardiopathie, diabète, épilepsie, maladie rhumatisale)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Poser le problème de l'interaction possible entre la pathologie et la grossesse. • Choisir le médicament le plus connu au cours de la grossesse. • Programmer les éléments d'une surveillance de la mère et de l'enfant. • Assurer une bonne coordination des membres de l'équipe prenant en charge • Si une modification du traitement est nécessaire, la programmer avant le début de la grossesse et s'assurer du bon contrôle thérapeutique de la maladie.
C: APRES LA NAISSANCE: DEMARCHE RETROSPECTIVE	
<p>Une femme donne naissance à un enfant malformé et/ou ayant une pathologie</p> <p>L'anamnèse obstétricale permet de retrouver une prise médicamenteuse. Quel est le lien possible entre l'exposition et la malformation ou la pathologie?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Obtenir un compte rendu spécialisé de la formation ou pathologie (déroulement grossesse, accouchement) • Rechercher une autre cause (génétique, arbre généalogique, consultation spécialisée) • Communiquer ce cas à un système d'enregistrement

Enfin, tant dans un but prospectif que rétrospectif, les prescripteurs peuvent interroger le centre de pharmacovigilance pour confirmer leur décision.

Par ailleurs, la déclaration du cas concerné au centre de pharmacovigilance est nécessaire afin d'avoir le maximum d'informations locales sur des cas similaires permettant à la fois de renforcer la centralisation des malformations et facilitant ainsi la constitution d'une banque de données locales impérative pour une meilleure prévention des risques.

DEUXIÈME PARTIE

Médicaments à risque pendant la grossesse et
rôle du pharmacien dans la prévention

CHAPITRE I :

Médicaments à risque durant la grossesse

L'utilisation des médicaments au cours de la grossesse pose d'énormes problèmes à cause des effets tératogènes qu'encourt le fœtus.

Un médicament ne doit en aucun cas être administré sans intérêt thérapeutique durant la période de grossesse pour éviter de prendre des risques inutiles.

1. ANTIDIABETIQUES ORAUX [46]

Le diabète est une maladie endocrinienne ubiquitaire caractérisée par une élévation de la glycémie.

Lorsqu'il n'est pas équilibré, le diabète est à l'origine d'une augmentation des malformations congénitales et de la mortalité périnatale. Il est indispensable que le diabète soit correctement équilibré pendant la période périconceptionnelle ainsi que durant toute la grossesse.

1.1. Biguanides

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène chez l'animal. En l'absence de ce dernier, un effet malformatif n'est pas attendu dans l'espèce humaine. En clinique, quelques séries portant sur de faibles effectifs n'ont pas montré d'effet malformatif propre à la metformine.

1.2. Sulfamides hypoglycémiants

Les sulfamides hypoglycémiants sont tératogènes chez l'animal à doses élevées. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique lorsqu'ils sont administrés pendant la grossesse.

1.3. Glitazones

Il a été observé que la rosiglitazone traversait la barrière placentaire chez la femme et était détectée dans les tissus fœtaux. Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'administration de la rosiglitazone chez la femme enceinte. Elle ne doit pas être utilisée pendant la grossesse.

1.4. Glinides

Il n'y a pas d'étude sur la prise de répaglinide durant la grossesse ou l'allaitement. En conséquence, la sécurité d'utilisation chez la femme enceinte ne peut être déterminée. Pour ces raisons, elle doit être évitée durant la grossesse.

1.5. Conduite à tenir

Il est recommandé d'effectuer le relais d'un traitement oral par l'insuline dès l'instant où une grossesse est envisagée ou en cas de découverte fortuite d'une grossesse exposée à ces médicaments. En cas de grossesse débutée sous antidiabétiques oraux, il n'y a pas de raisons d'interrompre la grossesse.

Une surveillance néonatale de la glycémie est recommandée.

2. TRAITEMENTS ANTIHYPERTENSEURS

2.1. Inhibiteurs calciques

Il faut éviter l'usage des inhibiteurs calciques sublingual en fin de grossesse. On note la présence de tératogenicit  avec certaines espèces animales. En pratique on préférera la [nifédipine \(Adalate \)](#) quel que soit le terme de la grossesse. [35]

2.2. Diurétiques

Les diurétiques sont contre indiqués pendant la grossesse. Leurs risques tératogènes se manifestent par des troubles ioniques, de diminution de la perfusion placentaire et d'une hypotrophie fœtale. [35]

2.3. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les expériences sur l'espèce animale ont révélé la présence d'une foetotoxicité, une hypotension fœtale et une hypotrophie tandis que chez l'espèce humaine on a noté une anurie fœtale, une hypotension maternelle sévère et des anomalies d'ossification des os du crâne.

En pratique, une interruption thérapeutique de la grossesse chez une femme dont la grossesse a été débutée sous inhibiteurs d'enzyme de conversion n'est pas envisageable. La diurèse fœtale ne débute qu'à la 11^{ème} semaine, on a donc le temps de modifier le traitement. [35]

2.4. β bloquants

Il existe quelques risques pour le bébé à la naissance (troubles de la glycorégulation, petit poids à la naissance, bradycardie prolongée) justifiant une certaine attention, une surveillance du nouveau né s'impose.

On choisira de préférence, quel que soit le terme de la grossesse, [le labétalol \(Trandate®\)](#) bêta-bloquant le mieux connu en cours de grossesse. [35]

2.5. Antihypertenseurs centraux [29,37,94,99,120]

2.5.1. Méthyldopa (Aldomet*)

L'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier. En conséquence, elle peut être prescrite pendant la grossesse.

2.5.2. Clonidine (Catapressan*)

L'expérimentation animale a décelé des effets indésirables pour le fœtus (embryotoxicité, pas de tératogénicité). Chez la femme enceinte, des études ne font toutefois pas état d'une incidence de malformations cliniquement significatives. On ne dispose pas d'études suffisantes sur les suites à long terme d'une exposition prénatale. Dans ces conditions, on n'administrera le Catapressan que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel par rapport au fœtus. On surveillera

attentivement la mère et l'enfant. La clonidine traversant la barrière placentaire, elle peut réduire la fréquence cardiaque chez le fœtus. En période de grossesse, on donnera la préférence au mode d'administration per os du Catapressan en évitant l'administration i.v.

2.6. Vasodilatateurs

2.6.1. Dihydralazine

Pourtant déconseillée au cours des deux premiers trimestres, elle n'a révélé aucun effet foetotoxique particulier au troisième trimestre de la grossesse. [29]

2.6.2. Alpha-bloquants

La sécurité et l'efficacité de la prazosine dans la grossesse ont été démontrées. La doxazosine a l'air d'être sûr, bien que les données soient limitées chez le nouveau-né de mère traitée au cours du troisième trimestre de grossesse. [120]

3. ANTALGIQUES

3.1. Antalgiques non morphiniques

3.1.1. Paracétamol

Le paracétamol traverse la barrière placentaire, son métabolisme par le fœtus est long, il n'a cependant jamais fait preuve d'une action tératogène ou toxique. Cependant il ne faut pas dépasser les doses maximales qui sont de 3g/j en 3 prises. [37]

3.1.2. Aspirine

Les femmes enceintes utilisent beaucoup en automédication les salicylés comme antalgiques [91]. Or l'acide acétylsalicylique franchit rapidement et à forte concentration la barrière placentaire, du fait d'un métabolisme fœtal lent, les taux sériques fœtaux sont élevés.

Récemment une méta-analyse fondée sur 22 études publiée entre 1971 et 2002 a suggéré un risque d'anomalie de fermeture du tube neural (figure n° 4),

gastrochisis (figure n°5), et fente labio-platine après utilisation d'aspirine durant la grossesse. Par ailleurs une large étude cas-témoin basée sur le registre angarien des anomalies congénitales n'a pas trouvé une augmentation du risque de tels malformations congénitales. [111]

Une autre méta-analyse menée en 2000 a démontré que l'aspirine pris durant la grossesse n'augmente pas le risque de malformations congénitales, cependant l'association avec des malformations rares tel que le gastrochisis n'est pas à exclure. [84]



Figure 4: Encéphalocèle frontal [74]



Figure 5: Gastrochisis [128]

3.2. Antalgiques opioïdes faibles

- Paracétamol + Dextropropoxyphène (Di-antalvic*) : Une étude épidémiologique prospective, portant sur quelques centaines de femmes, n'a pas mis en évidence d'effet tératogène du dextropropoxyphène et du paracétamol administrés isolément. En conséquence, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse si besoin, en traitement bref et en respectant les doses préconisées. [46] (retiré du marché en date du 1^{er} mars 2011 par décision de l'Afssaps suite à une nouvelle évaluation de la balance bénéfices/risques jugée défavorable à cause des cas de surdosage et d'arrêt cardiaque).

- Paracétamol + Codéine (Co-doliprane) : la codéine est tératogène chez le hamster (malformations craniofaciales), elle entraîne également un retard d'ossification chez la souris. En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif. Il faudra éviter la codéine au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse. [46]

3.3. Antalgiques opioïdes forts

La morphine est utilisée pour l'analgésie postopératoire de la chirurgie chez la femme enceinte, pour les syndromes douloureux sévères, aucun effet tératogène de la morphine n'a été mis en évidence ; les bébés ayant été exposés in utero à des morphiniques pendant de longues périodes peuvent présenter à la naissance un syndrome de manque ou une dépression respiratoire, ils ne doivent être utilisés chez la femme enceinte que s'ils s'avèrent manifestement nécessaires. [128,37,46]

3.4. Co-analgésiques

Les corticoides peuvent être utilisés chez la femme enceinte à posologie usuelle quels que soient leurs voies d'administration et le terme de la grossesse. [8]

3.5. Atteintes chez le nouveau-né exposé in utero aux AINS [8]

❖ **Fermeture du canal artériel:** vital pour le fœtus, le canal artériel reste ouvert pendant la grossesse sous l'influence des prostaglandines. Les risques de fermeture prématurée du canal artériel et d'une insuffisance ventriculaire droite sont consécutifs à une inhibition de synthèse des prostaglandines fœtales et néonatales. Une étude prospective non contrôlée menée sur des femmes traitées pour une menace d'accouchement prématuré avant la fin de la 32^{ème} semaine par un traitement bref à l'indométacine a eu pour résultat: sur 14 fœtus, 7 début de fermeture du canal artériel, dont 3 avec insuffisance cardiaque.

L'indométacine reste toutefois indiquée en traitement de deuxième intention de la menace d'accouchement prématuré dans les cas où les β mimétiques sont contre-indiqués. L'évaluation du risque doit se faire ainsi dans un cadre hospitalier au cas par cas.

❖ **Toxicité rénale :** Une étude de la fonction rénale menée dans les jours suivant la naissance de 9 prématurés exposés à l'indométacine durant les deux derniers jours de la grossesse comparés à 9 témoins montre une oligurie et des perturbations rénales significatives.

❖ **Risque hémorragique :** Un risque d'anomalie de l'hémostase et d'accident vasculaire cérébral hémorragique a été démontré chez des enfants dont la mère a été exposée à l'aspirine en fin de grossesse.

❖ **Risque ulcéreux :** Démonstré suite à une exposition à l'indométacine chez le nouveau-né.

Leur utilisation est contre-indiquée chez la femme enceinte à partir du début du 6ème mois de grossesse.

L'aspirine obéit aux mêmes règles que les AINS à l'exception de la prescription d'aspirine à faible dose (100mg par jour) préconisée dans le traitement de l'hypertension gravidique et dont l'innocuité sur le fœtus et le nouveau-né peut être considérée comme certaine.

4. PSYCHOTROPES

4.1. Anxiolytiques benzodiazépines

Ce sont des produits largement prescrits ou pris en automédication. Ils franchissent aisément la barrière placentaire. Une analyse récente à partir uniquement des études rétrospectives évoque le risque d'augmentation de survenue de fentes labio-palatines. [51] (Figure n°6).

Malheureusement les biais méthodologiques de ces études n'étant pas pris en compte dans l'analyse globale, des conclusions ne peuvent être suivies, il existe moins de recul pour les molécules plus récentes mais pas d'arguments inquiétants. [51]

Des études prospectives ne trouvent pas de corrélation entre les benzodiazépines prises au cours du premier trimestre de la grossesse et l'apparition de malformations. [13]

Il est possible d'observer à la naissance des signes d'imprégnation aigue ou chronique avec un nouveau-né hypotonique, hypotherme, irritable ou encore

anorexique. Ils peuvent aussi être accompagnés de difficulté de succion, de dépression respiratoire ou bien de syndrome de sevrage avec hyperexcitabilité, agitation du nouveau-né, voire des crises convulsives. [13,19,51]



Figure 6 : Fente labio-palatine [62]

L'association entre le lorazépam et les atrésies anales est significative d'après une étude rétrospective réalisée sur 262 femmes qui avaient pris des benzodiazépines durant l'organogenèse. [19]

Au total et après analyse de la littérature on préférera les benzodiazépines les plus anciennes, il faudra éviter en fin de grossesse les traitements prolongés sans jamais les arrêter brusquement. Le nouveau-né devrait être accueilli par le pédiatre de la maternité pour un examen neurologique, la succion et la courbe pondérale devraient être surveillées durant les premiers jours. [51]

4.2. Carbamates

4.2.1. Méprobamate (Equanil*)

Une légère augmentation de malformations cardiaques et des hypospadias ont été évoqués en 1974. Mais à ce jour, aucun élément n'a permis de confirmer ces risques. Un risque de trémulations et de troubles digestifs sous formes de vomissements ont été signalés. [51]

Les différentes publications restant contradictoires, il ne faudrait envisager de laisser les patientes enceintes sous ce type de traitement que si l'on ne dispose d'aucune alternative thérapeutique. [51,13]

4.2.2. Hydroxyzine (Atarax*) [46,135]

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier de l'hydroxyzine. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

En conséquence, l'utilisation de l'hydroxyzine ne doit être envisagée au cours du premier trimestre de la grossesse que si nécessaire. En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des répercussions possibles des propriétés atropiniques et sédatives de cette molécule pour le nouveau-né.

4.3. Neuroléptiques

Les neuroleptiques sont des médicaments utilisés dans les psychoses parmi lesquelles la schizophrénie occupe une place importante. Leur importance réside dans leur utilité à corriger les troubles de l'humeur.

4.3.1. Neuroleptiques classiques

Qu'il s'agisse de leur utilisation à faibles doses dans un but antiémétique chez la femme enceinte ou à forte dose comme antipsychotique, la plupart des auteurs

concluent à l'absence du risque tératogène pour l'halopéridol et la chlorpromazine. [13,99]

Certaines enquêtes ont toutefois évoqué la possibilité d'augmentation de malformations cardiaques pour les phénothiazines aliphatiques. [51]

4.3.2. Neuroleptiques atypiques

L'association entre la prise de l'olanzapine et l'apparition de méningocèle et ankyloblépharon suggère la possibilité de son interférence avec le développement embryonnaire au premier trimestre de la grossesse. [7] (figure n°7)



Figure 7 : Ankyloblépharon [7]

Bien qu'ils soient largement utilisés pendant la grossesse, l'innocuité des neuroleptiques atypiques n'est pas bien établie. On préconise la prudence lors de leur prescription en raison du manque de recul clinique. [13]

Il convient dans la mesure du possible de préférer la monothérapie ou de diminuer le nombre de médicaments, d'éviter les correcteurs (comme l'Artane qui majore les effets atropiniques), de diminuer progressivement les posologies dans le dernier mois si possible et d'éviter les neuroleptiques injectables pouvant entraîner une souffrance fœtale. L'accueil du nouveau-né devrait être prévu par le pédiatre de maternité ainsi que la mise en place d'une surveillance digestive et neurologique. [51]

4.4. Antidépresseurs

4.4.1. Antidépresseurs tricycliques [13,51]

Malgré la publication de quelques cas isolés de malformations de membres, de nombreuses autres études sur des petits nombres de femmes n'ont pas confirmé ce risque surtout pour les molécules anciennes: imipramine (tofranil*), clomipramine (anafranil*) et amitriptyline (Laroxyl*).

Pour le nouveau-né, le signe prédominant dans le tableau des effets secondaires réside en une possibilité de détresse respiratoire dès la naissance, avec polypnée, acidose, respiration irrégulière, ou encore des signes atropiniques.

Il est vivement conseillé de diminuer progressivement les posologies et de ne pas arrêter brutalement le traitement en fin de grossesse en raison des conséquences fœtales et néonatales (souffrance, convulsions).

4.4.2. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Une analyse récente d'études prospectives comparatives a montré que les nouveaux antidépresseurs n'augmentent pas le risque de malformations congénitales. [71]

a) Fluoxétine (PROZAC*)

Chef de fil de cette classe de médicaments, il a la particularité d'avoir une élimination très lente. On note une absence d'effets tératogènes particuliers sur plusieurs patientes exposées à ce jour. [51]

Un cas de détresse respiratoire et de convulsions chez un nouveau-né à terme dont la mère avait reçu la fluoxétine jusqu'à la naissance a été publié, on notera cependant plus particulièrement que des troubles du sommeil, une agitation et une hyperexcitabilité sont signalées. [51]

En raison de sa demi-vie d'élimination très longue, des modifications sont possibles au cours de l'examen neurologique du nouveau-né. En conséquence, la fluoxétine n'est pas le traitement de choix pour la 2ème partie de la grossesse. [51]

b) Paroxétine (déroxat*)

Sa demi-vie est très variable d'un individu à l'autre et plus courte que celle de la fluoxétine (environ 24h). [51]

Une analyse récente montre une augmentation significative du risque de malformations congénitales cardiaques chez les nouveau-nés de mères traitées par la paroxétine pendant le premier trimestre de grossesse (surtout anomalies du septum inter ventriculaire et du septum auriculaire. [11,47]

La règle générale préconisée par les différents auteurs est la prudence du fait du manque de recul, la paroxétine ne devrait pas être nouvellement prescrite chez les femmes qui envisagent prochainement de devenir enceintes ou celles qui sont déjà enceintes. [11,13]

c) Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Une étude sur 21 expositions prénatales aux IMAO (venlafaxine, mirtazapine, nefazodone) a trouvé un risque relatif de 3,4 de malformations

congénitales. Il vaut mieux éviter les IMAO chez la femme enceinte à cause du risque de crises hypertensives . [99,112,158]

4.5. Thymorégulateurs

En l'absence d'une estimation plus précise du taux de malformations on reconnaît l'existence d'un risque malformatif spécifique à la sphère cardiaque de l'ordre de 8% dont 3% atteints de maladie d'Ebstein qui se traduit par une anomalie d'insertion de la valve tricuspide dans le ventricule droit, des atrésies de la valve mitrale, des communications inter-ventriculaires, une atrésie de la valve tricuspide et une persistance du canal artériel. [51]

Le risque de survenue de ces malformations semble élevé lorsque le lithium est pris entre la 4ème et la 10ème semaine de gestation [13]. En fin de grossesse, il a été évoqué récemment une possibilité d'accouchement prématuré chez les femmes traitées par le lithium. A la naissance nous avons une possibilité de cyanose, hypotonie, hypothermie, troubles du rythme et quelques cas d'hypothyroïdies néonatales ont été signalés. [51]

Le risque tératogène du lithium étant établi, il est contre-indiqué au 1er trimestre. Le diagnostic anténatal est possible par échographie spécialisée au terme de 20 semaines, il faut également éviter la déplétion sodée et les AINS, réduire les doses en fin de grossesse, la lithémie doit être inférieure à 1 meq/l. La prescription du lithium à une femme en âge de procréer doit être précédée d'un test de grossesse et s'accompagner d'une contraception. [13,51]

5. ANTIEPILEPTIQUES

L'épilepsie constitue un problème majeur de santé publique du fait de sa gravité. Les médicaments antiépileptiques ont pour but de limiter les décharges excessives d'énergie permanentes en augmentant le seuil d'excitation des neurones.

Selon des études prospectives, la prévalence des malformations chez les

enfants de mères épileptiques traitées entraînent une multiplication par 2 à 3 de la fréquence de base des malformations (autour de 2%). [76,79]

La majoration du risque tératogène chez les femmes épileptiques traitées est principalement attribuable au traitement (et non à l'épilepsie), et varie donc en fonction de la molécule utilisée. Les études récentes ont permis d'individualiser un risque beaucoup plus élevé pour l'acide valproïque par rapport aux autres antiépileptiques. [78]

Plusieurs études ont retrouvé des concentrations en folates plus basses chez les femmes épileptiques traitées ayant donné naissance à des enfants malformés que chez celles qui ont des enfants normaux. En ce qui concerne la femme épileptique traitée, aucune étude n'a pu montrer l'efficacité de l'acide folique dans la prévention des malformations. Cependant du fait de son efficacité dans d'autres populations et de sa probable innocuité, elle est recommandée chez les patientes sous anticonvulsivants à raison de 5mg/j un mois avant le début de la grossesse et pendant 2 mois qui suivent la conception. [38,51]

5.1. Acide valproïque (Dépakine*):

Plusieurs grandes cohortes récentes de femmes enceintes traitées par acide valproïque, le plus souvent en monothérapie, ont permis de préciser le risque malformatif de cet anticonvulsivant. Il en ressort que l'acide valproïque est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs. Il est responsable d'une multiplication de la fréquence des malformations de 4 à 5 par rapport aux témoins. Ceci conduit à une fréquence de malformations de 9 à 17%. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des Spina bifida (figure n°8), (2 à 3% contre 0,1% dans la population générale).



Figure 8 : Spina Bifida [121]

Des dysmorphies faciales caractéristiques, des fentes faciales, des crâniosténoses (figure n°9 et 10) qui est la fermeture prématurée, par soudure anticipée, d'une ou de plusieurs sutures de la voûte crânienne sous forme de trigonocéphalie (les yeux sont rapprochés et le visage est étroit) et de plagiocéphalie (aplatissement unilatéral du crâne). Des malformations cardiaques, rénales, urogénitales et des malformations de membres sont également à noter. [44]



Figure 9 : Trigonocéphalie [38]



Figure 10 : Plagiocéphalie [62]

Quatre cohortes étudient le quotient intellectuel des enfants exposés in utéro

à l'acide valérique durant toute la grossesse. Trois de ces études mettent en évidence une diminution du QI verbal (significative dans 2 études). [54,64,65,151]

Des troubles du comportement ont également été retrouvés chez ces enfants avec un recours plus important à une prise en charge adaptée. [2,150]

Par ailleurs, quelques effets indésirables transitoires liés au passage d'acide valproïque dans l'organisme de nouveau-nés de mères traitées jusqu'à l'accouchement ont été décrits sous forme de thrombopénies, diminution du fibrinogène et hypoglycémie. [45]

En pratique une numération plaquettaire, un taux de fibrinogène et un temps de coagulation sont à demander chez la mère avant l'accouchement.

Il faudra pratiquer chez le nouveau-né les mêmes examens que chez la mère (TP, TCK, fibrinogène plus les transaminases) et éviter, dans la mesure du possible un accouchement traumatique. [51]

Lorsqu'une femme traitée par acide valproïque envisage une grossesse, on préférera si possible arrêter le traitement avant la conception, et prendre le relais par un anticonvulsivant plus rassurant (clonazepam, clobazam, et surtout lamotrigine), dans le cas où l'interruption du traitement risque de compromettre l'équilibre maternel, il faut continuer l'acide valproïque avec des posologies inférieures à 1g/j. Même en cas de découverte d'une grossesse sous acide valproïque, le relais par un autre anticonvulsivant mérite d'être envisagé compte tenu de l'importance des risques liés à l'exposition à ce traitement tout au long de la grossesse. Lors de la prise de l'acide valproïque en début de grossesse, la surveillance prénatale sera orientée sur les malformations décrites (Spina bifida, malformations faciales, rénales, des organes génitaux externes, et squelettiques).

5.2. Carbamazépine (Tegretol*)

La carbamazépine augmente le risque malformatif, mais dans une proportion moindre que l'acide valproïque. Il y'a également un risque de Spina bifida identique à l'acide valproïque, de malformations cardio-vasculaires, du tractus urinaire et des fentes palatines, des hypospadias, des hypoplasies des dernières phalanges et des ongles, des microcéphalies, des retards de croissance à début anténatal. [105]

Pour prévenir les anomalies de fermeture du tube neural, un apport d'acide folique de l'ordre de 5 mg/j, deux mois avant et un mois après la conception a été proposé mais son efficacité n'a pas été prouvée. [51]

Un syndrome hémorragique néonatal est possible par diminution de facteurs vitamine K dépendants (effet inducteur de la carbamazépine), rarement une modification du bilan phosphocalcique, avec risque d'hypocalcémie. [58]

En cas de grossesse, ou de désir de grossesse, chez une femme traitée par carbamazépine, on préférera si possible de prendre le relais par lamotrigine

Une surveillance écho cardiographique est recommandée chez les femmes enceintes sous carbamazépine. Il faudra faire chez le nouveau-né un examen neurologique, un dosage du médicament et un bilan d'hémostase à l'appréciation du pédiatre. [51,105]

5.3. Phénitoïne (Dihydan*) et phénobarbital (Gardenal*) [6,84,99]

Chez les femmes épileptiques traitées par phénytoïne ou par phénobarbital, le taux global de malformations est multiplié par 2 ou 3 par rapport à celui de la population générale.

Les principales malformations observées sont celles décrites initialement (anomalies cardiaques, fentes faciales et hypospadias), d'autres anomalies sont parfois décrites: dysmorphie faciale, microcéphalie, hypoplasie des dernières

phalanges et des ongles. Un retard mental léger ou modéré est retrouvé chez les enfants ayant les signes caractéristiques. L'effet provient d'un gène mutant qui diminue la production d'époxydrolase, une enzyme nécessaire au blocage de l'effet tératogène de l'époxyphénytoïne.

Quelques rares hémorragies néonatales précoces sont signalées chez des nouveau-nés de mères traitées par phénytoïne ou phénobarbital jusqu'à l'accouchement (effet inducteur enzymatique qui diminue les facteurs vitamine K dépendants du nouveau-né), ce qui justifie une administration de fortes doses de vitamine K au nouveau-né.

Par ailleurs, chez des nouveau-nés de mères traitées par phénobarbital jusqu'à l'accouchement on observe parfois des symptômes liés à l'imprégnation du nouveau-né (notamment une sédation, une hypotonie, et une mauvaise succion), ou des symptômes liés à un sevrage (troubles du sommeil, hyperexcitabilité, trémulations).

En cas de grossesse, ou de désir de grossesse, chez une femme traitée par phénytoïne ou phénobarbital, on préférera si possible de prendre le relais par lamotrigine, si ces options ne sont pas réalisables, le traitement habituel sera alors maintenu pour privilégier l'efficacité thérapeutique, en monothérapie ou en limitant le nombre d'anticonvulsivants dans la mesure du possible. Une surveillance échographique prénatale est recommandée chez ces femmes enceintes.

5.4. Nouveaux antiépileptiques

5.4.1. Lamotrigine (Lamictal*)

C'est l'antiépileptique pour lequel on dispose des données les plus nombreuses et les plus rassurantes chez la femme enceinte. La lamotrigine n'est pas tératogène chez l'animal.

Cette molécule ne pose aucun problème sur le plan malformatif, elle peut être prise pendant toute la grossesse. [37,71,146]

5.4.2. Clonazepam et clobazam

Il y a peu de données spécifiques pour le clobazam (Urbanyl)* et le clonazépam (Rivotril*) chez la femme enceinte mais la famille des benzodiazépines n'est pas associé à une augmentation de la fréquence globale de malformations. [37]

Elles font partie des molécules qui posent le moins de problèmes sur le plan malformatif et peuvent être poursuivie pendant toute la grossesse. [37]

5.4.3. Lévétiracétam (Keppra*), Topiramate (Epitomax*), Gabapentine (Neurontin*) et oxcarbazépine (Trileptal*).

Le lévétiracétam et la gabapentine ne sont pas tératogènes chez l'animal, contrairement au topiramate qui provoque principalement des anomalies squelettiques et crânio-faciales chez le rat et le lapin, et à l'oxcarbazépine qui est responsable chez le rat d'anomalies squelettiques, crânio-faciales et cardiaques à fortes doses. [37,48,71]

5.5. Conduite à tenir

En cas de désir de grossesse, il est parfois souhaitable de modifier le traitement antiépileptique, au mieux avant la conception. L'équilibre de la pathologie maternelle est au premier plan de la démarche thérapeutique et le risque (tératogène ou foetotoxique) intervient en seconde ligne. Tout doit cependant être mis en œuvre pour qu'une grossesse ne soit pas exposée à l'acide valproïque. La surveillance maternelle, fœtale et néonatale sera adaptée en fonction des données disponibles pour chaque molécule. [37]

6. ANTICOAGULANTS [17,22,142]

Les anti vitaminiques K sont tératogènes, avec un risque précoce (avant la 9^{ème} semaine) avec 5% de malformations surtout de la face avec hypoplasie nasale

et atrésie des choanes. On note également des hypoplasies des dernières phalanges et des calcifications des os long. La seule indication des anti vitaminiques k pendant la grossesse demeure le port d'une valve prothétique, le risque embolique étant moindre avec les anti-vitaminiques K qu'avec l'héparine.

Dans toutes les autres indications l'héparine calcique représente le traitement anticoagulant de choix pendant la grossesse car ne traversant pas la barrière placentaire en raison de leur poids moléculaire élevé.

On ne dispose pas de données suffisantes concernant les héparines à bas poids moléculaire, aucune donnée n'est disponible sur l'éventuel passage placentaire au premier trimestre, ils ne traversent pas le placenta au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre. Aucun effet tératogène n'a été signalé pour l'instant ni chez l'homme ni chez l'animal. L'héparine calcique doit leur être préférée compte tenu de l'insuffisance des données de pharmacovigilance.

7. VACCINS

La femme enceinte est plus vulnérable aux virus et aux bactéries, l'immunisation devrait être complétée avant la conception pour éviter toute contrainte. Il est à noter que la grossesse ne modifie pas l'efficacité de l'immunisation [68]. En général, la femme enceinte peut recevoir des vaccins fabriqués à partir de constituants de virus ou de bactéries, tels les polysaccharides, les protéines, ou les toxines de bactéries ou de virus entiers inactivés. [42,44]

Cependant certains auteurs recommandent d'éviter leur administration au 1^{er} trimestre en raison d'un risque de réaction fébrile. Il a été avancé que la possibilité qu'une température corporelle élevée soit associée à un risque d'anomalie du tube neural, mais cette hypothèse demeure controversée. [42,44, 49]

L'administration de vaccins vivants est contre indiquée en raison d'un risque théorique d'infection pour le fœtus, sauf si les risques d'exposition et d'infection

sont élevés et que la maladie comporte un risque plus important pour la mère et le fœtus que le vaccin. [42]

La recommandation selon laquelle il faut laisser un à trois mois entre une immunisation par un vaccin vivant et une grossesse est basée sur des considérations théoriques. En cas d'exposition accidentelle durant cette période, il faudra rassurer la patiente car si un risque existe, celui-ci est minime. [67]

7.1. Vaccins contre indiqués [68,44]

Les vaccins vivants : rubéole, variole, rougeole, BCG, oreillons, fièvre jaune, polio orale.

7.2. Vaccins à éviter [68,44]

Diphtérie, coqueluche, typhoïde, hépatite A et B, rage, pneumocoque A et Haemophilus influenzae B, tuberculose.

7.3. Vaccins anodins [68,44]

Tétanos, polio injectable, grippe, Méningocoque A et C, choléra.

8. ANTIPALUDIQUES

Ce sont des médicaments actifs sur le plasmodium agent du paludisme ou malaria. Les antipaludéens ont plus d'avantages que d'inconvénients car la grossesse majore le risque d'impaludation et de survenue de formes sévères de paludisme. La quinine en particulier permet la continuation des grossesses menées par l'infestation palludéenne ; cependant elle était utilisée à doses toxiques et dans un but abortif. Des cas d'anomalies oculaires et d'atteintes auditives ont été rapportées chez l'enfant dans ces conditions. [1]

8.1. Dérivés de l'artémisinine [46]

Très recommandés en automédication, ils sont toutefois contre indiqués au cours du 1^{er} trimestre de grossesse. Parmi les plus utilisés nous avons:

8.1.1. Arthéméther + Luméfantrine (Coartem*)

Les données issues des expérimentations animales laissent supposer que l'administration de coartem pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse peut provoquer de graves malformations.

Les études de toxicité sur la reproduction menée chez le rat avec l'arthémether n'ont pas apporté de preuves de perte post-implantatoire ni de tératogénicité.

Coartem est contre indiqué durant le 1^{er} trimestre de la grossesse dans le cas où d'autres médicaments antipaludéens efficaces sont disponibles. Dans des situations vitales où aucun autre médicament efficace n'est disponible il convient de ne pas interdire la prise de coartem.

Le traitement au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre ne doit être envisagé que si les bénéfices attendu pour la mère sont supérieurs aux risques pour le fœtus.

8.1.2. Dihydroartémisinine + Pipéraquine (DUO-COTECXIN*)

Duo-cotecxin est déconseillé pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse sauf si le médecin le juge indispensable.

8.1.3. Artesunate +Amodiaquine (COARSUCAM*)

Le paludisme est connu pour être particulièrement dangereux au cours de la grossesse. Le rapport bénéfice/risque du traitement par coarsucam pour la mère et le fœtus doit être évalué par le prescripteur.

La sécurité d'emploi de l'amodiaquine chez la femme enceinte n'a pas été

établie de manière définitive bien qu'aucun potentiel tératogène ne soit apparu au terme de nombreuses années d'utilisation du produit. Les données portant sur un nombre limité de grossesses exposées n'indiquent aucun effet indésirable des dérivés de l'artémisinine sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. Les données animales indiquent un effet embryotoxique limité à partir de 6 mg/kg/jour.

Au cours du 1er trimestre de la grossesse, coarsucam ne doit pas être utilisé sauf si son administration est impérative, c'est-à-dire si ce traitement permet de sauver la vie de la mère et si aucun autre antipaludique n'est adapté ou toléré.

Lors des 2e et 3e trimestres de la grossesse, COARSUCAM peut être utilisé avec prudence, uniquement si les autres antipaludiques sont inadaptés.

8.2. Antipaludiques de synthèse

Parmi les antipaludéens de synthèse seule la chloroquine: nivaquine* et la Proguanil : Paludrine* sont exempts de tous danger pendant la grossesse. Elles s'utilisent notamment dans le traitement préventif et curatif du paludisme, les données publiées chez les femmes enceintes exposées à ces deux antipaludéens sont très nombreuses et rassurantes.

8.2.1. Méfloquine (Lariam*) [37,108,117]

Elle s'utilise par voie orale dans le traitement préventif et curatif du paludisme chimiorésistant .

Des études chez des rats et des souris avec des doses élevées ont montré une tératogénicité . En outre, des effets embryotoxiques chez des lapins ont été rapportés . Chez la femme enceinte, on ne dispose pas de données suffisamment pertinentes permettant de confirmer son innocuité pendant le premier trimestre.

8.2.2. Halofantrine (Halfan*) [108,117]

Des études chez l'animal n'ont pas mis en évidence des effets mutagènes et

tératogènes évidentes ainsi que des malformations du squelette chez le lapin à doses élevées, de même que chez la rate pour laquelle des troubles de la croissance du fœtus ont été signalés.

Actuellement, du fait de l'insuffisance de données disponibles, l'halofantrine reste contre-indiqué chez la femme enceinte.

8.3. Chimio prophylaxie antipaludique chez la femme enceinte [37]

Selon leur degré de résistance, les pays impaludés sont classés en trois groupes qui correspondent aux trois zones définies par l'OMS

8.3.1. Pays du groupe 1 (aucune résistance)

La [chloroquine](#) (Nivaquine®) peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse.

8.3.2. Pays du groupe 2 (zone de chloroquinorésistance)

Les associations [chloroquine](#) + [proguanil](#) (Savarine®) et [atovaquone](#) + [proguanil](#) (Malarone®) peuvent être utilisées quel que soit le terme de la grossesse.

8.3.3. Pays du groupe 3 (zone de prévalence élevée et de multirésistance)

La [méfloquine](#) (Lariam®) et l'association [atovaquone](#) + [proguanil](#) (Malarone®) peuvent être utilisées quel que soit le terme de la grossesse. L'utilisation de la [doxycycline](#) (Doxypalu®) est envisageable au 1er trimestre de grossesse seulement.

Au Sénégal la chimio prophylaxie classique par la chloroquine est abandonnée et remplacée par le TPI (traitement préventif intermittent) avec la sulfadoxine pyriméthamine à raison d'une cure de trois comprimés au 2ème et 3ème trimestre.

9. MEDICAMENTS DU TRACTUS DIGESTIF

Parmi les pathologies qui gênent la femme enceinte au cours de la grossesse et l'incitent à se soigner sans consulter, figurent les affections de la sphère digestive.

9.1. Antiacides [41,49,95,123]

Ce sont des médicaments (bases faibles) qui réagissent avec l'HCl gastrique pour former un sel et de l'eau. Les troubles dyspeptiques fréquents en début de grossesse sont calmés par les antiacides locaux.

Leur utilisation chronique dès le premier trimestre de la grossesse peut entraîner une hyper-réflexivité, une hypo-magnésémie et voire une hypercalcémie fœtale.

- ❖ Le bicarbonate de sodium (Normogastryl*) peut entraîner une alcalose et une rétention hydrosodée en cas d'administration prolongée durant la grossesse.
- ❖ L'hydroxyle d'aluminium et de magnésium (Maalox*) : peut entraîner une lithiase fœtale et/ou des troubles cardiaques.
- ❖ Le carbonate de calcium (Rennie*) : risque de calcinose, il est utilisable sans danger dans les 2 derniers trimestres, de même que les sels de magnésium.

Les sels de magnésium et les alginates sont à préférer à l'aluminium. Proposer de préférence les sachets unitaires. L'administration en fin de grossesse à posologie normale ne comporte pas de risque.

9.2. Antihistaminiques H2

Les antihistaminiques H2 agissent en bloquant compétitivement et de façon réversible la sécrétion acide induite par l'histamine au niveau des cellules pariétales.

Certaines malformations ont été décrites pour la cimétidine (Tagamet*) sans

qu'une relation de cause à effet puisse être confirmée (cardiopathie, retard mental, pied bot) lors d'un usage chronique. [122] (figure n° 11)

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la cimétidine mais une foetotoxicité à type d'effet anti-androgène lors d'une administration prolongée. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.



Figure 11: Pied bot [26]

En clinique, l'utilisation de la cimétidine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour

évaluer les conséquences d'une exposition en cours de la grossesse.

Une observation d'hépatite néonatale a été rapportée chez un enfant après un mois de traitement dans le dernier mois de grossesse, ainsi qu'un risque théorique de féminisation du fœtus mâle. [122]

En clinique, l'utilisation de la ranitidine (Azantac*) au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

En revanche les études chez l'animal suggèrent une possible embryotoxicité de l'oméprazole (Mopral*). En clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le nombre de suivi des grossesses exposées à l'oméprazole est insuffisant pour exclure tout risque.

Une étude récente étudiant l'impact de l'utilisation des antihistaminiques H2 durant la grossesse sur les naissances, les résultats ne trouvent pas d'éventuels effets tératogènes [81]. Ces conclusions suggèrent que l'utilisation des anti-acides (cimétidine, oméprazole et ranitidine) durant le premier trimestre de la grossesse n'est pas associée à un risque tératogène important. [127]

9.3. Antiémétiques [30,122]

Prédominés par les nausées et les vomissements, l'inconfort que présente la grossesse pousse la femme à consommer les antiémétiques de façon abondante et irrationnelle.

Les nausées matinales se produisent dans 50% des grossesses durant les premiers mois, période qui correspond au maximum du risque tératogène.

9.3.1. Anti H₁ non phénothiaziniques

Les données chez la femme concernant la méclozine (AGYRAX*) , la

diphényhydramine et le diméthylhydrate (Dramamine*) n'indiquent pas d'effet tératogène, mais l'expérience est beaucoup plus limitée. La méclozine est tératogène chez l'animal.

L'efficacité antiémétique de la métoclopramide (PRIMPERAN*) n'a pas été étudiée dans la population particulière des femmes enceintes. Les données chez celles-ci sont encore très limitées mais ne montrent pas de risque tératogène.

9.3.2. Dérivés de la phénothiazine

La doxylamine (DONORMYL*) a été la mieux évaluée, tant en ce qui concerne son efficacité que le risque de tératogénicité. En effet, les données publiées chez les femmes enceintes exposées au 1^{er} trimestre sont très nombreuses et rassurantes. A ce jour, aucun effet néonatal atropinique ou sédatif n'a été rapporté lors d'expositions à la doxylamine en fin de grossesse. Au Canada, la doxylamine est le traitement de référence des nausées et vomissements de la grossesse (20 mg le soir plus 10 mg le matin et l'après-midi si nécessaire).

La chlorpromazine ou la prométhazine sont considérées comme des alternatives de choix pour traiter les vomissements résistants à la doxylamine et au métoclopramide, en particulier les vomissements incoercibles (hyperemesis gravidarum), en plus des mesures de compensation hydro-électrolytique et de l'administration de vitamine B₁ (thiamine*) devraient être mises en oeuvre pour la prévention de l'encéphalopathie de Wernicke.

Les dérivés de la phénothiazines telles que la cyclizine et la méclozine sont à exclure chez la femme enceinte car elles ont un effet abortif ou tératogène (fente palatine, méningocele, syndrome de sevrage).

9.4. Laxatifs [37,93,122]

La constipation est un problème souvent rencontré au cours de la grossesse, l'utilisation de différents laxatifs par une femme enceinte reste possible mais de préférence sur une courte période.

Les produits à base de paraffine diminuent de façon importante la résorption des vitamines liposolubles (vitamines A, D, E, K) et peuvent entraîner un syndrome hémorragique néonatal par déficit en vitamines k, ce qui fait déconseiller leur utilisation.

En ce qui concerne les laxatifs stimulants, les dérivés anthracéniques sont suspectés de posséder des effets sur les fonctions de reproduction, mais ces données sont peu documentées.

Pour une utilisation régulière, on préfère donc les mucilages de type Normacol et les laxatifs osmotiques (type Duphalac), les lavements sont utilisables dans les mêmes conditions.

9.5. Antidiarrhéiques

La diarrhée est le problème de santé le plus fréquent. Les femmes enceintes sont souvent sujettes à ce malaise en raison de la diminution de la production d'acide gastrique et du temps de transit gastrique ralenti qui peut favoriser la prolifération bactérienne. [5,25,129]

La principale façon de prévenir l'infection est de porter une attention particulière à l'hygiène alimentaire, car la nourriture représente le véhicule le plus fréquemment emprunté par les agents étiologiques de la diarrhée. L'eau contaminée peut aussi en être à l'origine, il est donc primordial d'utiliser une eau exempte de tout agent pathogène. Les solutions de réhydratation conviennent bien et doivent être prises dès l'apparition des premiers symptômes.

Il est également important d'essayer de maintenir un apport minimal d'aliments solides afin de contrer le déficit énergétique. Les aliments riches en glucides et féculents (riz, pâtes alimentaires, pommes de terres, etc) sont particulièrement recommandés. Si la diarrhée survient malgré l'application des mesures préventives, la femme enceinte devra se traiter selon la gravité de ses symptômes. Une symptomatologie légère peut nécessiter uniquement le recours à un agent antidiarrhéique. Il faut toutefois demeurer vigilant au cas où elle s'accompagne de fièvre ou encore de sang ou de pus, le recours à une antibiothérapie dans ce cas s'avèrerait nécessaire. [5,25]

9.5.1. Lopéramide (IMODIUM*)

Des études chez l'animal n'ont pas montré un effet tératogène ni autre effet délétère. En clinique, l'utilisation du lopéramide au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. En conséquence, l'utilisation du lopéramide ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. Il faut éviter de le prescrire à forte dose les jours précédant l'accouchement du fait d'un risque d'occlusion chez le nouveau-né . En cas de traitement prolongé, tenir compte de ses propriétés opiacées pouvant en particulier retentir sur les fonctions digestives du nouveau-né. [37,46]

9.5.2. Les Pansements intestinaux (ACTAPULGITE*)

Aucun effet malformatif ou foeto-toxique n'est apparu à ce jour, toutefois le suivi des grossesses exposées à l'actapulgite est insuffisant pour exclure tout risque. L'utilisation de ce médicament ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. [46]

9.6. Antiparasitaires intestinaux

9.6.1. Médicaments antihélmintiques

a) Pamoate de pyrantel (COMBANTRIN*)

Le pyrantel est un antihelminthique qui agit comme bloqueur neuromusculaire dépolarisant par la libération d'acétylcholine et l'inhibition de la cholinestérase chez le parasite. [40]

Il est principalement indiqué dans le traitement de l'entérobiose, de l'ascariase et de l'ankylostomiase [55]. Les études animales n'ont pas mis en évidence un effet tératogène du pyrantel chez les espèces testées. On ne dispose d'aucune donnée épidémiologique sur l'utilisation de cet agent durant la grossesse chez l'humain.

En conséquence, l'utilisation de ce médicament durant la grossesse ne devra être envisagée que si nécessaire. [112,133]

b) Mébendazole (VERMOX*)

Le mébendazole est efficace dans le traitement de la plupart des helminthiases et en particulier l'entérobiose, l'ascariase et l'ankylostomiase [55]. Son action s'explique par l'inhibition sélective et irréversible du captage du glucose chez le parasite.

Malgré l'absorption négligeable du mébendazole, des études effectuées chez les rats et les souris révèlent des effets tératogènes et embryotoxiques après administration orale de doses comparables ou supérieures à celles utilisées chez l'homme. Les résultats des études chez les autres espèces animales testées sont toutefois négatifs.

Chez les humains, quatre séries de cas comptant plus de 500 expositions au premier trimestre de grossesse pour la plupart n'indiquent pas de lien possible entre la prise de mébendazole et l'augmentation de l'incidence des malformations mais aussi des avortements spontanés par rapport au risque de base. [133]

Cependant, les taux de mortinaissances et de mortalité périnatale ainsi que le nombre de bébés de petit poids étaient moins élevés dans le groupe traité que dans le groupe témoin en raison peut être de l'éradication de l'agent infectieux et par conséquent du meilleur état nutritionnel des mères. [67]

Ainsi, malgré les premières études animales alarmantes, les données recueillies auprès des femmes enceintes exposées ne permettent pas de conclure à un risque tératogène majeur.

9.6.2. Médicaments 5-Nitro-imidazolés

Le premier composé synthétisé est le métronidazole qui est utilisé pour ses propriétés trichomonocides ou pour son action sur les anaérobies.

Il traverse le placenta quelque soit le stade de la grossesse, l'emploi du métronidazole est donc controversé, le produit est notamment carcinogène chez les rongeurs. Aucun accident humain n'a été décrit mise à part des cas isolés d'anomalies (notamment faciales) ont été décrits lors de la prise du produit entre la 5^{ème} et la 7^{ème} semaine d'aménorrhée. [60,72]

Une analyse comprenant toutes les études épidémiologiques estimant le risque de malformations congénitales après exposition au métronidazole durant la grossesse n'a pas trouvé une relation entre l'exposition au métronidazole durant le premier trimestre de grossesse et l'apparition d'anomalies congénitales. [28]

En pratique, on peut utiliser le métronidazole aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, alors qu'il est considéré contre-indiqué au cours du premier trimestre. [60]

10.MEDICAMENTS DE LA SPHERE RESPIRATOIRE

10.1.Antitussifs

Il existe plusieurs classes d'antitussifs qui sont essentiellement des opioïdes légers, des antihistaminiques anticholinergiques et des médicaments à base de

plantes. Leur prise à dose élevée ou prolongée augmente les risques d'avortement spontané, de retard de croissance et de complication de la grossesse.

Les données chez les femmes enceintes exposées au 1er trimestre à la codéine ou au dextrométhorphan (opioïdes légers) sont nombreuses et rassurantes (la possibilité d'une faible augmentation des malformations cardiaques avec la codéine a été soulevée par quelques études anciennes mais elle n'a pas été confirmée à ce jour) [37]. Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. En clinique, les résultats des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes semblent exclure un effet malformatif particulier du dextrométhorphan.

Utilisés jusqu'à l'accouchement à doses supratherapeutiques, ils peuvent être responsables de dépression respiratoire et d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né qui se manifeste notamment par une irritabilité, des trémulations, un cri aigu et une hypertonie, survenant à distance de la naissance, ce syndrome requiert un traitement urgent à défaut duquel, la mort subite néonatale peut s'instaurer. [46,122]

Les spécialités contenant des plantes sont peu évaluées chez la femme enceinte et dépourvues, le plus souvent, d'études de tératogénèse chez l'animal. [37]

La présence d'iode dans certains sirops tels que Denoral* peut être responsable, suite à un usage prolongé, d'un goitre avec hypothyroïdie néonatale. [122]

En pratique les opioïdes légers tel que le [dextrométhorphan](#) (Tussidane®) ou la [codéine](#) (Néocodion®), sont les antitussifs les mieux connus chez la femme enceinte. Ils peuvent être utilisés quel que soit le terme de la grossesse dans le respect des posologies. On préférera les spécialités ne contenant qu'un seul principe actif, les antitussifs antihistaminiques anticholinergiques et les spécialités contenant des plantes devraient être évités . [37]

10.2. Décongestionnants

Une étude rétrospective a été menée chez 5774 femmes ayant pris les décongestionnants nasaux surtout (la phénylpropanolamine) durant le début de la grossesse et 1771 femmes l'ayant pris plus tard dans la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été trouvé . Une association a été trouvée entre l'utilisation en fin de grossesse de tel médicament et un résultat néo-natal favorable peut être expliqué hypothétiquement par l'association posée en principe entre la rhinite de la grossesse et les hormones placentaires. [16]

10.2.1. Pseudoéphédrine [8,152]

Les essais chez l'animal n'ont pas mis en évidence de tératotoxicité, dans 3 études cas-témoins, un risque accru de laparoschisis (issue de viscères hors de l'abdomen foetal au bord latéral droit de l'ombilic) ainsi que l'augmentation du risque de malformations de l'estomac chez l'enfant des femmes enceintes qui l'ont consommés, pendant le premier trimestre de la grossesse.

Néanmoins l'innocuité de l'utilisation de la pseudoéphédrine chez la femme enceinte n'ayant pas été établie. Par mesure de prudence il ne faut pas prescrire de la pseudoéphédrine chez la femme enceinte, au moins durant le premier trimestre.

10.2.2. Phényléphrine [41,101,123]

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène et foetotoxique de la phényléphrine. En clinique, les résultats de quelques études épidémiologiques semblent évoquer un effet malformatif de la phényléphrine (malformations cardio-vasculaires). Dans la très grande majorité des cas, cette molécule était associée à d'autres, dans le cadre d'une pathologie le plus souvent virale, et la part respective des traitements et de la maladie ne peut être estimée.

En conséquence, l'utilisation de médicaments comportant de la phényléphrine est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse: risque d'hypertension

maternelle en utilisation chronique et réduction du flux sanguin utérin (retard de croissance intra utérin) en raison de ses propriétés vasoconstrictives puissantes , au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse , son utilisation ne doit être envisagée que si nécessaire.

10.3.Antiasthmatiques

Les médicaments antiasthmatiques sont destinés à lutter contre l'hyperéactivité bronchique par action sur le bronchospasme ou sur la réaction inflammatoire.

10.3.1. Bronchodilatateurs

10.3.1.1. Methylxanthines

La théophylline est un antiasthmatique de fond chez l'adulte, il passe la barrière placentaire. En clinique, un recul important de grossesses exposées en nombre suffisamment élevé (8 études avec 660 femmes exposées à la théophylline) , n'ont pas révélé d'effet malformatif de la théophylline.

Elle peut avoir un effet modérément tocolytique. [72]

En conséquence, elle peut être utilisée chez la femme enceinte avec néanmoins la possibilité de survenue d'une tachycardie, de vomissements et d'une hyperexcitabilité neurologique chez le nouveau-né qui sont spontanément résolutifs. [72]

10.3.1.2. Sympathomimetiques β_2

a) β_2 rapides et de courte durée d'action

Ils induisent un effet tocolytique dose dépendant et peuvent aggraver un risque d'hypoglycémie, d'hypokaliémie ou de shunt intrapulmonaire. Leur innocuité embryonnaire et foetale n'a pas été formellement établie mais l'expérience clinique ancienne que nous pouvons en avoir permet d'être rassuré. [72]

En cas d'utilisation par voie injectable avant l'accouchement, la survenue éventuelle de troubles néonataux transitoires sera prise en compte lors de l'examen du nouveau-né. [37]

On préférera si possible le [salbutamol](#) (Ventoline*) inhalé mieux connu chez la femme enceinte. [72]

b) β -2 d'action prolongée

Des effets tératogènes ont été rapportés avec le formotérol et le salmétérol à des doses élevées chez l'animal. Les données chez la femme, bien que limitées, ne sont pas inquiétantes. Les béta 2-mimétiques à longue durée d'action doivent dans l'asthme en tout cas toujours être associés à un corticostéroïde à inhaler [125] . On préférera la voie inhalée en raison d'un passage systémique moindre notamment avec le [Salmétérol](#) (Sérévent®).

En cas d'utilisation par voie orale avant l'accouchement, la survenue éventuelle de troubles néonataux transitoires sera prise en compte lors de l'examen du nouveau-né. [37]

10.3.2. Corticostéroïdes

Chez la femme enceinte l'asthme doit être traité aussi efficacement qu'en dehors de la grossesse. L'asthme non contrôlée est associée à des effets néfastes chez le fœtus (asphyxie, RCIU, faible poids de naissance). [43]

Les corticoïdes inhalés comme le [béclométhasone](#) ([Bécotide®](#)) et le [fluticasone](#) ([Flixotide®](#)) peuvent être utilisés en cours de grossesse. Les informations disponibles chez la femme enceinte sont cependant limitées aux molécules de référence. [72,125]

Tous les corticoides présentent à forte dose par voie orale et générale un effet tératogène chez l'animal mais les foetopathies liées à la corticothérapie dans l'espèce humaine seraient rares, une méta-analyse a suggéré que le risque de survenue de fentes palatines chez les rongeurs après prise de fortes doses de

corticostéroïdes puisse être le même chez l'humain [104,125]. Une utilisation tout au long de la grossesse peut induire un retard de croissance in utéro, d'accouchement prématuré et de pré-éclampsie, mais en présence d'une indication manifeste (par ex. l'asthme grave), ce risque éventuel ne contrebalance pas les avantages. [125]

10.3.3. Parasympatholytiques [37,72]

Le bromure d'[ipratropium](#) et le bromure d'oxitropium peuvent être utilisés chez la femme enceinte s'ils s'avèrent nécessaires dans le contrôle de la pathologie asthmatique, ils ne sont pas tératogènes chez l'animal mais leur emploi n'est conseillé qu'à partir du 2ème trimestre de grossesse.

L'[acide cromoglicique](#) (Lomudal®) peut être utilisé chez la femme enceinte en raison d'un recul clinique important, il n'est pas tératogène chez l'animal.

10.3.4. Inhibiteurs de la dégranulation mastocytaire [46]

Le kétotifène (Zaditen*) est utilisé en association avec d'autres médicaments dans le traitement de la forme légère de l'asthme allergique chez l'enfant. Il s'agit d'un antiallergique qui réduit les symptômes de l'asthme en diminuant la réponse de l'organisme aux allergènes qui peuvent souvent déclencher une crise d'asthme aiguë.

La prescription au cours de la grossesse (en particulier pendant le premier trimestre) doit être évitée sauf indication formelle, bien qu'aucun effet embryotoxique ou tératogène n'est été signalé lors des expérimentations animales.

10.3.5. Agonistes des récepteurs aux leucotriènes Montélukast (SINGULAIR®)

Les données publiées chez les femmes exposées en cours de grossesse sont peu nombreuses, mais aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. Le montélukast n'est pas tératogène chez l'animal. Il est possible d'utiliser le

[montélukast](#) (Singulair®) à posologie efficace, quel que soit le terme de la grossesse si celui-ci est nécessaire au bon équilibre de l'asthme. [37,125]

10.4.Expectorants

10.4.1. Carbocistéine (BRONCHOKOD*, DRILL* FLUDITEC*)

Il est possible d'utiliser la carbocistéine quel que soit le terme de la grossesse. Il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes exposées en cours de grossesse mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour. Il n'y a pas d'étude chez l'animal. [37,46]

10.4.2. Bromhexine (BISOLVAN*)

Il n'y a pas d'étude de tératogénèse suffisante disponible chez l'animal. En clinique, le suivi de grossesses exposées à la bromhexine est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence et par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la bromhexine pendant la grossesse. [37,46]

10.4.3. Ambroxol (MUXOL*)

Les données publiées chez les femmes exposées en cours de grossesse sont peu nombreuses mais aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. L'ambroxol n'est pas tératogène chez l'animal.

On préférera d'utiliser l'[acétylcystéine](#) ou la [carbocystéine](#) mieux connues chez la femme enceinte. [37,46]

10.5.Antihistaminiques H1

Utilisés dans le traitement symptomatique de diverses manifestations allergiques, ils sont indiqués essentiellement dans les rhinites allergiques, l'urticaire et la conjonctivite allergique.

10.5.1. Azélastine (ALLERGODIL*) [37]

Le recul clinique est peu important chez la femme enceinte, il est tératogène

chez l'animal à fortes doses par voie orale (malformations du squelette). Il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter de le prescrire.

10.5.2. Loratadine (CLARITYNE*) [82]

Le rapport original publié en 2001 sur une association possible entre l'utilisation maternelle de loratadine et le risque augmenté de bébés hypospadias basé sur les données du registre de naissances médicales suédois entre 1995-2001 a été confirmé par la surveillance continue dans le même registre.

Le signal a été fondé sur 15 bébés avec hypospadias parmi 2780 bébés exposés à la loratadine, représenté et ajusté par l'Odd Ratio d'environ 2,3 statistiquement significative. Entre la période 2001-2004, encore 1911 bébés exposés à la loratadine ont été identifiés et seulement deux avait un hypospadias (4 attendus).

La conclusion primaire était un signal qui s'était produit par hasard et la suite approuve des études d'indépendance qui indiquent l'absence de telle association (loratadine hypospadias).

11. ANTIBIOTIQUES

Il n'y a pas eu à ce jour de cas rapportés chez l'homme indiquant une association de malformations congénitales et de traitement antibiotique pendant la grossesse. De plus, la plupart des études expérimentales chez l'animal ont été négatives à l'exception de quelques anomalies spécifiques. [106]

Au cours de la grossesse, il y a une diminution de la concentration plasmatique de l'antibiotique, une plus grande diffusion tissulaire, une clairance rénale et une biotransformation hépatique augmentées ainsi qu'une diffusion trans-placentaire croissante. Le taux des antibiotiques est abaissé de 10 à 50% chez la mère, on traitera donc à pleine dose en début de grossesse et forte dose au cours du dernier trimestre. [72]

La diffusion trans-placentaire est constante, d'autant que la plupart des antibiotiques ont un poids moléculaire faible, elle augmente si l'antibiotique est faiblement ionisé, liposoluble et faiblement lié aux protéines. [72]

11.1. Béta-lactamines

Ce sont les antibiotiques les plus sûrs; aucun effet toxique chez la femme enceinte n'a été rapporté ainsi qu'aucun effet tératogène. [72]

11.1.1. Pénicillines

Ils traversent bien le placenta : il existe un excellent passage fœtal et dans le liquide amniotique pour l'ampicilline et la méthicilline. [72]

En cas d'utilisation de pénicillines à spectre élargi, il existe un risque de sélection dans la flore digestive d'entérobactéries résistantes. [72]

Le risque de sensibilisation in utéro existe, une réaction allergique de type Herxheimer peut provoquer un avortement ou un accouchement prématuré. Les pénicillines ont démontré leur bonne tolérance au cours de la grossesse. [126]

11.1.2. Céphalosporines

On dispose de moins d'informations quant à leur innocuité. C'est notamment le cas de celles de 3^{ème} génération qui ne sont pas parfaitement examinées. Ils font cependant preuve de leur bonne tolérance.

On évitera en revanche le lacamoxef et le céfamandole en raison de leur interférence avec le métabolisme de la vitamine K. [72,126]

Les céphalosporines de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} génération sont classées au niveau B (absence de preuve d'effet chez l'homme, preuve possible chez l'animal).

11.1.3. Inhibiteurs des bêta-lactamases

L'utilisation de l'acide clavunamique est acceptée notamment en association avec l'amoxicilline, il existe cependant les mêmes réserves qu'avec les céphalosporines du fait d'un recul moindre.

Si un traitement doit être poursuivi, l'amoxicilline-acide clavulanique pourra être utilisé quel que soit le terme de la grossesse à posologie efficace. [72]

11.2.Aminosides

Ces médicaments traversent rapidement le placenta, vers la circulation fœtale et le liquide amniotique. [60]

11.2.1. Streptomycine

Plusieurs cas d'ototoxicité ont été décrites. Le médicament n'augmente pas la fréquence de malformations congénitales [6,60,72]. Il est contre-indiqué durant toute la grossesse. [90]

11.2.2. Kanamycine

Une toxicité pour l'oreille a été décrite chez quelques enfants (2 à 3% des enfants exposés). En dehors de l'ototoxicité, aucune publication d'un défaut congénital n'a été faite [6,60], il est contre-indiqué durant toute la grossesse. [90]

11.2.3. Tobramycine

Aucune lésion malformative ni auditive n'a été rapportée [60,66]. Il existe une relative accumulation chez le nouveau né. Une observation a relevé qu'au 2ème trimestre les concentrations tissulaires étaient importantes dans le rein et la rate fœtaux, les taux amniotiques au 2ème trimestre sont très faibles, il est déconseillé durant toute la grossesse. [90]

11.2.4. Gentamicine

Un rapport préliminaire chez l'enfant à terme, recevant de la gentamicine en

postnatal, pourrait faire évoquer une possibilité de lésion auditive. Les doses sont cependant beaucoup plus importante que celles qui parviennent au fœtus par voie amniotique. Aucune toxicité auditive n'a été rapportée comme conséquence de l'exposition in utéro. La potentialisation de l'effet dépresseur du sulfate de magnésie par la gentamicine a ainsi été mise en évidence. Il est déconseillé durant toute la grossesse. [60]

11.3.Tétracyclines

Elles comportent un risque de fœtopathie du fait de leur affinité particulière pour les tissus calcifiés, ils chélatent en effet le calcium, au niveau des structures osseuses et dentaires en développement, entraînant ainsi des troubles de l'ossification avec retard de croissance et une coloration jaune des dents. On a rapporté des cas d'hernies inguinales, de lésions de membres ou du squelette. [60,72]

Elles peuvent donner à fortes doses, surtout si la fonction rénale est altérée une hépatite aigue mortelle (maternelle et fœtale) [106], une pancréatite ou une insuffisance rénale aigue. Ils sont contre-indiqués à partir de la deuxième semaine de développement embryonnaire. [60,72]

11.4.Phénicolés

Le chloramphénicol franchit facilement la barrière placentaire [72], des malformations des membres responsables de "Grey baby syndrome" ont été signalées chez le rat [122], syndrome caractérisé par un collapsus cardiovasculaire accompagné de pâleur, cyanose, distension abdominale et hypotension. Il est dose dépendant et est fonction de l'immaturité relative du système enzymatique de dégradation du produit chez le nouveau-né. [148]

Ce médicament n'est pas tératogène, il pourrait être utilisé avant la phase de viabilité fœtale, car aucun accident n'a été décrit lors de son emploi au 2^{ème} trimestre. [60]. Aucun effet tératogène n'a été décrit pour les macrolides, ils donnent lieu chez la

mère à des phénomènes d'induction enzymatique. Quelques anomalies ont toutefois été identifiées chez les rongeurs. [37,60]

11.5. Macrolides et apparentés

11.5.1. Macrolides vrais

a) Erythromycine

Il traverse mal la barrière placentaire, son faible transfert explique que des cas de syphilis congénitale étaient décrits après traitement de la mère pour une syphilis. [60]

Une étude portée sur des femmes enceintes ayant pris l'érythromycine ou la pénicilline V durant la grossesse en utilisant le registre de naissance en Suède a montré une augmentation du risque malformatif pour l'érythromycine (OR 1,92. L'intervalle de confiance à 95% étant de 1,01-1,51), ainsi que des malformations cardiovasculaires et une sténose du pylore. Une autre étude rétrospective n'a pas mis en évidence une augmentation du risque de sténose pylorique chez les enfants issus de mères traitées par érythromycine durant la grossesse. [102]

Son utilisation est envisageable toute la grossesse s'il y a un bénéfice thérapeutique important. [90]

b) Clarithromycine (ZECLAR*)

Quelques anomalies ont été identifiées chez le rongeur (fentes palatines et cardiopathies) [122,155].

Or les conditions expérimentales dans lesquelles des malformations ont été observées chez l'animal ne permettent pas de renvoyer à un effet similaire chez l'être humain. [37]

Les données humaines sont limitées aux rapports de cas et à une petite étude non maitrisée. Une étude prospective multicentrique contrôlée de la clarithromycine pendant la grossesse chez 157 femmes n'a trouvé aucune différence dans la fréquence des malformations majeures ou mineurs. [155]

On préférera si possible l'[érythromycine](#), macrolide mieux connu en cours de grossesse. [37]

c) Azithromycine (ZITHROMAX*) [41,127,155,131]

Les données publiées chez les femmes exposées à l'azithromycine sont peu nombreuses mais aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. Non tératogène chez le rongeur, une étude récente ayant étudié la possibilité d'un effet tératogène de l'azithromycine sur la grossesse n'a pas trouvé une association entre l'exposition gestationnelle à l'azithromycine et l'augmentation du risque de malformations congénitales au dessus de la ligne de base (1-3%).

Dans les situations où l'érythromycine n'est pas adaptée ou mal tolérée, l'utilisation de l'azithromycine est envisageable à partir du 2ème trimestre.

d) Spiramycine (ROVAMYCINE*)

C'est l'antibiotique utilisé préférentiellement dans la toxoplasmose, son passage placentaire est de 60 %. Par ailleurs, les concentrations placentaires en spiramycine permettent de lutter contre le parasite lors de son temps de transfert placentaire. [60]

Les publications sont nombreuses et rassurantes concernant son utilisation durant la grossesse. [37]

11.5.2. Lincosamides

Aucun effet tératogène n'a été décrit avec les lincosamides [60]. Peu de données sont disponibles mais à ce jour aucun élément inquiétant n'a été signalé. [90]

La lincomycine a un faible passage placentaire, pour la clindamycine les taux foetaux sont d'environ 50 % des taux maternels [60].

Les données chez l'animal sont insuffisantes [37]. Ces produits contre indiqués par prudence durant toute la grossesse. [90]

11.6.Polypeptides

La colistine traverse le placenta [37]. En effet, bien que les données animales ne mettent pas en évidence d'effet malformatif ou foetotoxique, en l'absence de données cliniques, il n'est pas possible d'exclure la possibilité d'une néphrotoxicité foetale de cette molécule utilisée par voie parentérale. [90,94]

L'utilisation de la bacitracine est également à éviter en raison de l'insuffisance des données cliniques. [46]

Le passage placentaire de la vancomycine est notable. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif et foetotoxique durant la grossesse. Toutefois, les risques potentiels d'ototoxicité et de néphrotoxicité foetaux et néonataux ne peuvent être exclus. En conséquence, l'utilisation de la vancomycine ne doit être envisagée aux cours de la grossesse que si elle est nécessaire.

11.7.Quinolones

Les quinolones de 1^{ère} génération présentent un risque d'hémolyse chez le nouveau-né, en cas d'administration en fin de grossesse s'il existe un déficit en G6PD et restent déconseillés durant toute la grossesse. [90]

Les quinolones de nouvelles générations (ofloxacin et ciprofloxacine) se déposent au niveau du cartilage articulaire entraînant des lésions de cartilages ainsi que des fractures spontanées chez les jeunes animaux. En clinique, l'utilisation de la lévofloxacine sur des effectifs limités n'a révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique à ce jour. [60]

En pédiatrie, on constate une atteinte des cartilages articulaires réversibles à l'arrêt du traitement en post-natal par certaines quinolones. En conséquence, le risque articulaire consécutif aux administrations postnatales fait déconseiller l'utilisation des fluoroquinolones pendant la grossesse. [37]

11.8.Sulfamides antibactériens

Les sulfamides traversent facilement le placenta à tous les stades de la grossesse [60]. Ils ne paraissent pas augmenter le risque de malformations car aucun effet tératogène n'a été signalé chez l'homme. [72]

Lorsque le produit est pris par la femme enceinte au troisième trimestre, il existe en effet une fréquence accrue d'ictère et d'anémie hémolytique. Le risque est proportionnel à la prématurité de l'accouchement.

Les ictères s'expliquent par la compétition que les sulfamides exercent avec la bilirubine en se fixant sur l'albumine plasmatique. Le risque d'anémie hémolytique est surtout important si la mère présente un déficit en G6PD (risque de mort fœtal in utero). [60,72,90]

Le triméthoprim (antifolique) est en général associé au cotimoxazole (bactrim*). Cet antagoniste des folates est critiqué au cours du 1er trimestre de la grossesse car c'est un antagoniste en raison des anomalies de fermeture du tube neural et de cardiopathies congénitales [37,90]. Cependant, plusieurs centaines de cas traités pendant la grossesse permettent de dire que le produit n'est pas tératogène chez l'homme.

Le médicament est contre-indiqué en cas de déficit en G6PD [60]. Tératogène chez quelques espèces animales, le triméthoprim peut donner une anémie mégaloblastique chez la mère. [72,90]

12.ANTITUBERCULEUX

Tous les médicaments dans le traitement de la tuberculose traversent le placenta. [60]

12.1.Rifampicine

A doses élevées (à partir de 150mg/kg), il a été observé une augmentation du pourcentage de malformations (spina bifida, atrophie des membres) chez le fœtus de 3 espèces animales par rapport aux groupes témoins [97].

Le taux d'anomalies décrit dans l'espèce humaine est de l'ordre de 4 %, il ne paraît pas plus élevé que dans la population témoin. Le médicament a été impliqué comme pouvant intervenir dans la maladie hémorragique du nouveau-né; une supplémentation en vitamine K est recommandée [63].

Il doit être prescrit à la posologie habituelle 10mg/kg pour une durée normale [97].

12.2.Isoniazide (RIMIFON*)

Le transfert placentaire a été montré dans quelques observations, au 3ème trimestre [60]. A forte dose l'INH est tératogène chez la souris, le rat et l'embryon de poulet.

Les malformations rapportées à la prise d'INH pendant la grossesse à savoir les myéloméningocèles, encéphalopathies, hypospadias, hernie ombilicale et cryptorchidie sont rares. [95]

L'augmentation des besoins en pyridoxine au cours de la grossesse et la toxicité reconnue de sa carence sur le système nerveux central, font recommander de principe la prescription de pyridoxine (vitamine B6) chez une femme enceinte recevant un traitement antituberculeux comprenant l'isoniazide. [95]

Dans une revue de littérature, on a rapporté le suivi de 1480 grossesses chez 1302 femmes tuberculeuses dont 403 ont reçu de l'INH durant les 4 premiers mois

de grossesse; le nombre de malformations foetales observées était voisin de celui rapporté chez des femmes non traitées. [95]

12.3.Ethambutol (Myambutol*)

Il est faiblement tératogène chez l'animal. Il induit à fortes doses une anophthalmie chez le fœtus de lapin. L'éthambutol n'a cependant jamais été considéré comme responsable d'effets tératogènes, quelle que soit la période de la grossesse où il a été pris. [95]

Aucune observation ne relève de cas de névrites optiques rétrobulbaires, des études faites sur des produits d'avortement au 1^{er} trimestre ne montrent pas d'anomalies oculaires. Il doit être prescrit à la dose usuelle de 20mg/kg. [95]

13. MÉDICAMENTS ANTIVIRAUX

Les thérapeutiques antivirales ont pour but de ralentir la multiplication virale et d'améliorer l'état des patients. Leur utilisation durant la grossesse est d'autant que possible à éviter.

13.1.Médicaments contre l'herpès

13.1.1. Aciclovir (Zivorax*) [3,60,75,99]

L'aciclovir est un analogue des bases puriques actif contre l'herpès simplex virus, le zona et à faible degré contre le cytomégalovirus. Il traverse la barrière placentaire et est excrété par le rein fœtal.

Aucune tératogénécité n'a pu être mise en évidence chez la souris, la lapine, ou la rate à des doses standardisées, à de très fortes doses: des anomalies de la tête et de la queue du fœtus ont été notées.

La génotoxicité et la mutagénécité de l'aciclovir n'ont été étudiées qu'in vitro. Aux doses standards aucune anomalie n'a été observée tandis qu'à de très fortes doses, il a été parfois observé des cassures chromosomiques. Son utilisation est limitée en fin de grossesse au traitement de l'herpès.

13.1.2. Ganciclovir [3,60,99,117]

Il n'existe pas de données à l'heure actuelle sur la pharmacocinétique du ganciclovir chez la femme enceinte. Il ne s'est pas révélé tératogène chez la souris tandis que chez la lapine des effets tératogènes (fente palatine) sont signalés.

Il n'existe pratiquement aucune donnée humaine, ce qui contre-indique son utilisation au cours de la grossesse sauf si la vie de la mère est en danger.

13.1.3. Autres antiherpétiques [3,60,99,117]

Le Foscarnet ou acide phosphonoformique est contre -indiqué pendant la grossesse, il n'existe que peu de données chez l'animal et aucune donnée chez la femme enceinte.

la vidarabine ou adénine arabinoside s'étant révélée tératogène chez l'animal avec très peu de données existent chez le fœtus humain, ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte, sauf en cas de nécessité absolue.

13.2. Antirétroviraux

Ce sont des médicaments qui agissent sur le VIH en interférant avec son cycle de reproduction avec pour effet de ralentir sa croissance. Ils font l'objet de recherches intensives depuis plus de 10 ans, jamais dans l'histoire de la médecine, autant de moyens n'ont été mis à la disposition des chercheurs du monde entier pour la mise au point et l'étude de l'efficacité et de la tolérance de ces antiviraux.

[60]

13.2.1. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

a) Zidovudine ou AZT

Le premier introduit dans le traitement de l'infection à VIH chez la femme enceinte, il passe la barrière placentaire et diminue le risque de contamination fœtale. [60]

La toxicité pour la mère et les malformations fœtales ont été mises en évidence dans les études chez les rongeurs quand la dose administrée est presque létale et correspond à 350 fois la dose administrée à l'homme. [114]

Actuellement plus de 5000 dossiers ont été colligés ; l'AZT n'est pas tératogène puisque aucune malformation spécifique n'a été mise en évidence et que la fréquence des malformations observés est identique à celle observés chez les fœtus non traités. [60]

Les études menées chez la femme enceinte et le nouveau-né sont nombreuses, elles ne montrent pas d'augmentation des malformations congénitales, le suivi des enfants jusqu'à l'âge de 6 ans après exposition in utero ne montre pas d'effets indésirables. [114]

Il sera indiqué dans la prévention de la transmission mère enfant en monothérapie chez la femme enceinte seropositive à partir de la quatrième semaine de grossesse ainsi que chez l'enfant dans les 72 heures suivant sa naissance.

b) Lamivudine

Utilisée pour le traitement de l'infection à VIH pendant la grossesse, il réduit efficacement la transmission périnatale.

Une augmentation des malformations congénitales n'a pas été signalée. Aucun effet tératogène n'a été signalé dans les études chez les rongeurs. [114]

c) Didanosine

On a pas signalé d'effet tératogène dans les études chez les rongeurs [114]. Aucune donnée chez la femme enceinte n'existe à ce jour et son utilisation est contre-indiquée au cours de la grossesse. [60]

d) Abacavir [114]

Un état d'anasarque et des malformations du squelette ont été rapportés chez les rongeurs après administration de doses égales à 35 fois l'exposition humaine thérapeutique. On a pas observé de malformation fœtale chez le lapin après administration de doses égales à 8,5 fois l'exposition humaine thérapeutique.

Il n'ya pas de données chez la femme enceinte. Des réactions d'hypersensibilité graves, parfois fatales sont à noter en dehors de la grossesse.

e) Stavudine [114]

Aucun effet tératogène n'a été relevé dans les études chez les rongeurs, on note une baisse de la calcification du sternum à des doses élevées.

Elle ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. L'expérience clinique chez la femme enceinte est limitée, mais des anomalies congénitales et des avortements ont été rapportés.

13.2.2. Inhibiteurs non nucléosidiques [114]

a) Névirapine

Il n'ya pas d'effet tératogène dans les études chez les rongeurs. Utilisée en dose unique chez la femme enceinte, elle diminue la transmission périnatale.

Elle est indiquée chez l'enfant de mère séropositive à partir de 6 heures à 72 heures à raison de 2mg/kg en prise unique puis à raison de 4mg/kg et ce dans la prévention de la transmission mère enfant.

b) Efavirenz

Des cas d'anencéphalie, anophtalmie, microphthalmie, fente palatine chez 3 des 20 cynomolgus ont été rapportés après exposition in utero. Un cas de méningocèle a été observé chez un nourrisson exposé in utero à EFZ au cours du premier trimestre. Il doit être évité chez la femme en âge de procréer et pendant le premier trimestre de la grossesse en raison du risque tératogène.

13.2.3. Inhibiteurs de la protéase [114]

a) Indinavir

Ce médicament doit être associé à une petite dose de ritonavir pour obtenir une synergie renforçatrice et des concentrations satisfaisantes pendant la grossesse, son utilisation est limitée en raison du risque d'hyperbilirubinémie et de néphrolithiase.

b) Lopinavir et Ritonavir:

Aucun effet tératogène n'a été signalé chez les rongeurs. Chez le rat on note une embryotoxicité, un retard d'ossification et une augmentation des malformations squelettiques quand l'exposition au lopinavir et celle au ritonavir sont respectivement égales à 0,7 fois et 1,8 fois l'exposition humaine.

Ces mêmes effets non pas été observés chez le lapin.

c) Saquinavir

Les études chez les rongeurs ne montre pas d'effets tératogènes. Étudié chez un petit nombre de femmes enceintes; la posologie habituelle donne une concentration plasmatique insuffisante ce qui nécessite l'administration d'une petite dose de ritonavir qui permet d'obtenir une concentration plasmatique suffisante pendant la grossesse.

13.2.4. Interferon alpha [60,141]

L'interféron alfa-2 humain possède des propriétés antivirales antiproliférantes et immunomodulatrices. Il est surtout utilisé comme anticancéreux. A cause de son poids moléculaire élevé, il ne traverse pas le placenta donc il ne pose pas de problème particulier au cours de la grossesse et peut être associé à un antiviral qui passe la barrière placentaire.

14.ANTICANCEREUX ET IMMUNOSUPPRESSEURS

14.1.Anticancéreux [144]

En l'absence de spécificité, l'action des drogues antinéoplasiques désignent l'embryon comme une cible privilégiée. Ce dernier possède en effet toutes les qualités d'une intense activité antitumorale pour subir le plein effet d'une thérapeutique. Le fœtus est en effet atteint par l'intermédiaire de la mère et reçoit non seulement la drogue seulement mais aussi ses métabolites.

La nécessité de prendre la décision de débiter une chimiothérapie pendant une grossesse est un événement rare. Elle dépend de la drogue utilisée, de son mécanisme d'action, de la durée d'exposition du fœtus à la drogue et de l'âge gestationnel au moment de l'exposition.

Il faut en effet connaître le potentiel de mutagénicité des médicaments utilisés et donc le risque pour l'enfant, sans pour autant compromettre ni la vie ni la santé de la mère. Ce problème se pose essentiellement pour les cancers du sein, du col, des leucémies et lors des lymphomes. Le moment le plus critique pour la grossesse et pour le fœtus est le premier trimestre, période d'organogenèse qui comporte notamment un risque de malformations mais aussi d'avortement.

14.1.1. Agents alkylants

Ils produisent une dénaturation de l'ADN, expérimentalement l'effet ovulaire des agents alkylants est un peu plus tardif que celui des antimétabolites.

- Le chlorambucil (LEUKERAN*): On a observé chez le rat et la souris de nombreuses malformations sont signalées avec division palatine, anomalie des membres, malformations cranio-cérébrales. En clinique, une femme traitée a donné naissance à un enfant portant des malformations du tractus urinaire.
- Le cyclophosphamide (ENDOXAN*): Des hypotrophies, ainsi que des anomalies des membres ou du cerveau. Les femmes traitées par l'endoxan ont mis au monde des enfants malformés. Une hypotrophie générale accompagnée d'une ectrodactylie des membres inférieurs ont été observé chez le nouveau né lors d'une administration durant le premier trimestre de la grossesse. Une action destructive élective sur les gonocytes de l'embryon a également été signalée.
- Le busulfan (BUSILVEX*): Il compte pourtant quelques cas d'hypotrophie foetale et d'hypoplasie des gonades pouvant simuler dans les cas extrêmes une castration.

Connaissant l'action des agents alkylants sur l'évolution des gonocytes en gonades, il n'est pas exclu que les grossesses menées sous ces drogues aboutissent à des enfants stériles. Expérimentalement tant chez les rats que les souris, il y a stérilité de la progéniture mâle et femelle par l'absence de cellules germinales dans les testicules ou les ovaires.

14.1.2. Antimétabolites

Ce sont des antimétabolites dont l'action tératogène est des plus constante, les propriétés abortives des antifoliques ont été étudiées par THIERSCH. Chez 24 femmes ayant reçu des antimétabolites en début de grossesse, il y a eu 16 avortements. Les enfant nés à terme étaient porteurs de grosses malformations, ils n'ont survécu que quelques jours.

L'ensemble des malformations comporte une perturbation de l'ossification du crâne avec absence de frontal et pariétal, une fusion de certaines sutures, parfois

anomalies des membres avec syndactylies et absence d'un ou de plusieurs doigts et orteils.

14.1.3. Agents intercalants

Ils s'intercalent entre les brins d'ADN agissant sur les acides nucléiques.

L'actinomycine est active sur la maladie de Hodgkin et la toxicité ovulaire de ces drogues utilisées isolément n'a pas été établie avec certitude, ils sont contre indiqués chez la femme enceinte.

14.1.4. Antimitotiques

Les alcaloïdes des pervenches sont des poisons du fuseau, ils bloquent la mitose à la métaphase et à l'anaphase. La vincristine et la vinblastine entraînent de nombreuses malformations après administration à l'animal d'expérience avec anophtalmie, microphthalmie et spina bifida. Aucune action tératogène n'a été rapportée à ce jour chez l'homme.

14.1.5. Conduite à tenir

La chimiothérapie doit être évitée pendant le premier trimestre de la grossesse. En cas d'urgence, un avortement peut être proposé, la chimiothérapie peut être utilisée sans risque tératogène important durant les second et troisième trimestres. Il faut, en revanche, informer les patientes des risques immédiats et retardés de la chimiothérapie.

14.2. Immunosuppresseurs

Tous les immunosuppresseurs traversent le placenta, leur biodisponibilité est par ailleurs modifiée au cours de la grossesse ce qui nécessite une augmentation des

doses prescrites surtout au troisième trimestre. Ils augmentent le risque d'HTA , de pré-éclampsie, de prématurité et d'infections néonatales. Il est donc raisonnable d'attendre 2 ans après la transplantation avant la conception pour avoir une stabilité de la greffe.

14.2.1. Sulfasalazine (salazopyrine*)

La sulfasalazine est un anti-inflammatoire intestinal utilisé dans la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn. [37]

Les données publiées en cours de grossesse sont nombreuses et rassurantes. La Sulfasalazine n'est pas tératogène chez l'animal. En raison du risque théorique que la sulfasalazine entraîne une déficience en folates, il est recommandé une supplémentation en acide folique chez les femmes enceintes prenant de la sulfasalazine. Il est possible d'utiliser la sulfasalazine quel que soit le terme de la grossesse. [36,103]

14.2.2. Azathioprine (IMUREL*) et 6-mercaptopurine

L'azathioprine est un immunosuppresseur analogue des bases puriques. L'azathioprine est carcinogène sur les tests expérimentaux et tératogène chez l'animal. Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'azathioprine sont très nombreuses et ne mettent pas en évidence une augmentation des malformations congénitales. [37]

Roubennof et ses collaborateurs ont calculé le taux de malformations congénitales , il était de 4,3% (l'intervalle de confiance à 95% est de 2,7-6,6%). La plus grande série de la littérature portant sur analogues des purines concernait 79 femmes et 76 hommes . Aucune augmentation des risques d'avortement, de malformations ou d'infections n'était observée. [61,119]

Des anomalies de structures des chromosomes (cassures, remaniements, fusions, translocations) sont signalées chez 4 nouveau-nés de femmes traitées en

cours de grossesse par l'azathioprine. Les anomalies ont disparu chez 3 enfants, par ailleurs normaux, quelques mois après la naissance. Le 4ème enfant est porteur d'une translocation, il présente une dysmorphie faciale, un retard staturo-pondéral et psychomoteur. [37]

Des effets néonataux ont parfois été rapportés avec une atteinte de l'immunité néonatale (absence d'image thymique, dépression de l'immunité cellulaire et humorale) ainsi qu'une atteinte réversible des lignées hématologiques du nouveau-né. On a également relevé une prématurité et un retard de croissance intra-utérine difficile à mettre exclusivement sur le compte du médicament (rôle probable de la pathologie).

Il existe quelques petites séries d'enfants exposés "in utero" et suivis à distance (entre 1 et 18 ans), un seul cas d'hépatoblastome est signalé. [37]

14.2.3. Méthotrexate

C'est un antimétabolite antagoniste de l'acide folique [22]. Il est tératogène et embryolétal chez l'animal. Une trentaine d'observations d'enfants ou de fœtus malformés sont rapportées dans la littérature. Dans une vingtaine de cas, on observe un tableau assez homogène avec:

- Atteintes du crâne (crâniosténoses, hypoplasie de certains os du crâne)
- Dysmorphie faciale consécutive à ces remaniements osseux
- Malformations des membres (réductionnelles en particulier)
- Retard de croissance intra-utérine et staturo-pondéral
- Cardiopathies congénitales et microcéphalies (moins fréquentes)

Cependant des grossesses normales ont également été rapportées après exposition à la méthotrexate.

Ce médicament est contre indiqué en cas de grossesse. Il convient d'arrêter toute conception si l'un des deux partenaires est traité. Une contraception fiable doit être instaurée ou maintenue, elle devra être maintenue trois mois après l'arrêt

du traitement chez les femmes et cinq mois chez les hommes. [46]

14.2.4. Ciclosporine (NEORAL*)

La ciclosporine est un immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine, Ses effets indésirables sont notamment d'ordre rénal (insuffisance rénale, hypertension). [102]

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la ciclosporine sont très nombreuses et rassurantes sur le plan malformatif [22]. La ciclosporine n'est pas tératogène mais elle expose à un risque de néphropathie tubulaire chez le fœtus comme chez la mère, dans une analyse de 15 études totalisant 410 malades appariés à des contrôles ayant les mêmes maladies, la prévalence globale des malformations majeures (de l'ordre de 4,1%) ne différait pas significativement de celle rapportée dans la population générale. [102]

14.2.5. Anti –TNF alpha

Chez la souris , l'analogue murin de l'anticorps anti-TNF-alpha n'est pas tératogène et ne présente ni toxicité maternelle ni embryotoxité.

Environ 200 cas de grossesses chez des femmes traitées par infliximab ont été rapportés, leur devenir ne montrait pas de risque particulier. [83]

Si un traitement par anti-TNF alpha est nécessaire, on préférera l'infliximab (Rémicade*) ou l'éta nercept (Enbrel*) mieux connus chez la femme enceinte. [22]

14.2.6. Léflunomide (Arava*) [28]

Le léflunomide est un immunosuppresseur utilisé notamment dans la polyarthrite rhumatoïde. Il est tératogène chez l'animal (rat, lapin) lorsqu'il est administré à la femelle gestante à des posologies proches de celles observées chez les patients traités. Les malformations décrites concernent le pôle céphalique

(anophtalmie, microphthalmie, hydrocéphalie) et le squelette (figure n°12).



Figure 12 : Anophtalmie [140]

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au léflunomide sont peu nombreuses mais aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. Un risque accru d'infection materno-fœtale est possible en raison de l'immunosuppression induite par le traitement.

15.COMPLEXES VITAMINIQUES

15.1.Vitamine A [3,22,37,113]

Les dérivés de la vitamine A utilisés par voie générale sont formellement contre-indiqués lors de la grossesse car faisant courir le risque de fœtopathies.

15.1.1. Isotrétinoïne (Roaccutane*)

Isomère de la vitamine A (utilisé dans le traitement de l'acné), il est hautement tératogène chez l'animal et l'homme.

En clinique, il comporte un risque très élevé de malformations graves telles que :

- Des anomalies du SNC avec risque d'hydrocéphalie (figure n°13 et 13bis), de microcéphalie et d'hypoplasie du cervelet.
- une agénésie du vermis et une hypoplasie du système urogénital
- Des anomalies cardiovasculaires avec tétralogie de Fallot et transposition des gros vaisseaux.
- Des anomalies des oreilles avec microtie, anotie et hypoplasie ou absence du conduit auditif externe.
- Des dysmorphies crâno-faciales, une microphthalmie, une fente labio-palatine et une agénésie du thymus ont été observé
- Un avortement et un retard mental en raison des ses propriétés réductrices pouvant survenir à de fortes doses ont également été rapportées.

On a recensé 318 grossesses sous isotrétinoïne (Roaccutane*) en 1996 en raison de l'inconscience fautive des prescripteurs que ce soit par voie per os ou percutané. L'incidence de survenue de ce syndrome est élevée, de l'ordre du thalidomide (25 %), aucune dose seuil et aucune période d'exposition ne sont définies.

Il s'agit d'une contre-indication absolue à la grossesse, si le traitement est indispensable, une contraception doit être rigoureusement suivie et des mesures de prescription et de surveillance particulières doivent être prises.



Figure 13 : Hydrocéphalie [77]



Figure 13 Bis : Hydrocéphalie [77]

15.1.2. Étrétinate (SORIATANE*) et Acitrétine

Utilisé dans le traitement des dermatoses graves, et du psoriasis, elle comporte un risque tératogène majeur au niveau du SNC et du squelette.

Elle impose une contraception très stricte un mois avant le début du traitement qui doit être poursuivie deux ans après l'arrêt du Soriatane* en raison du risque d'accumulation tissulaire.

L'acitrétine qui remplace l'étrétinate dont la demi-vie est très longue (120 jours), est vraisemblablement tératogène chez l'homme, de plus les données qui suggèrent que l'acitrétine se transforme en étrétinate sont inquiétantes, elles imposent les mêmes règles de prescription chez la femme en âge de procréer.

15.2. Vitamine D [34,37,46,122]

Des études chez l'animal au premier et deuxième trimestre ont montré à doses élevées des effets indésirables pour le fœtus (tératogénicité, embryotoxicité). Chez l'Homme et jusqu'à ce jour, l'utilisation prophylactique de doses journalières normales (400 UI) pendant la grossesse est considérée sans danger pour le dernier trimestre et la période périnatale.

Ce médicament entraîne chez le fœtus si il est ingéré par la femme enceinte en excès une hypercalcémie responsable de malformations dysmorphiques faciales (Strabisme, troubles de la dentition), des troubles cardiovasculaires (sténose aortique) mais aussi un retard pondéral et intellectuel ainsi que des troubles du tractus urogénital.

Il faut attirer l'attention sur certaines spécialités vendues en automédication et qui sont dosées à plus de 25.000 jusqu'à 500.000 UI/unité de prise or un apport exogène de la vitamine D ne doit pas dépasser 100 U/I, le reste étant généralement apporté par l'alimentation.

15.3. Vitamine C [34,46,122]

Des études chez l'animal n'ont pas apporté la preuve d'une tératogénicité ni d'autre effet délétère. Chez l'Homme, jusqu'à ce jour, l'utilisation pendant la grossesse est considérée sans danger. Toutefois, l'administration de doses élevées doit être évitée, étant donné le risque de diarrhée et de lithiase urinaire oxalique. L'arrêt brusque d'une thérapie par des doses plus élevées peut même entraîner un scorbut chez l'enfant par effet rebond. Ce produit modifie le métabolisme fœtal du fait qu'il possède des propriétés anti-oxydantes.

Selon l'American Medical Association, la prescription systématique de suppléments multivitaminés et de minéraux chez la femme enceinte ou allaitante est habituelle mais généralement inutile.

Un régime bien équilibré couvre les besoins des femmes enceintes ou qui allaitent et minimisent le besoin de supplémentations.

16. MEDICAMENTS DIVERS

16.1. Médicaments antiparkinsoniens [37,46,109]

Les antiparkinsoniens ont pour but de réduire considérablement ou de supprimer les troubles moteurs liés à la destruction sélective des neurones dopaminergiques du striatum.

Ils agissent par augmentation de la dopamine centrale et sont donc déconseillés chez la femme enceinte. C'est ainsi le cas de l'amantadine (Mantadix*) ainsi que des différentes spécialités à base de Dopa (Modopar*), lévodopa et carbidopa. En effet le lévodopa a provoqué expérimentalement des malformations viscérales et squelettiques chez le lapin.

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la bromocriptine en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes.

Son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse.

16.2. Hormones et analogues

16.2.1. Hormones androgènes [12]

Les traitements hormonaux ont été proposés pour lutter contre les menaces d'avortement. Les androgènes disparaissaient progressivement de l'arsenal hormonal utilisé chez la femme et pour cause leur administration pendant la grossesse provoque une masculinisation des fœtus femelles pouvant aller dans les cas extrêmes à un pseudohermaphrodisme. Ceci s'explique par le fait que la testostérone stéroïde androgène agit sur la différenciation des conduits génitaux mâle ainsi que sur la régression des canaux de Muller.

La testostérone et ses dérivés passent aisément à travers la barrière placentaire, le fœtus femelle se retrouve alors en état de surdosage. On assistera à la fusion des grandes lèvres, une hypertrophie clitoridienne et la formation d'un sinus urogénital. Les accidents thérapeutiques ne devraient plus être observés, l'hormonothérapie mâle ne trouvant aucune justification chez la femme.

16.2.2. Oestro-progestatifs [39,130,154]

L'administration d'œstrogènes en début de grossesse est destinée à corriger une insuffisance du corps jaune et du placenta. Les auteurs s'interrogent sur le bien fondé et les dangers des traitements oestrogéniques au cours de la grossesse.

La reconnaissance de la fréquence des avortements génétiques au début de celle-là et la description récente d'anomalies morphologiques de l'appareil génital et surtout des cancers vaginaux chez les jeunes filles dont la mère avait subi pendant la gestation un traitement par les œstrogènes de synthèse (stibestrol*) doivent inciter à limiter l'usage de ces hormones pendant la grossesse.

L'utilisation des progestérone naturelle durant la grossesse ne provoque pas de malformations congénitales, elle prévient la survenue d'accouchement prématuré. Les progestatifs de synthèse (Norlevo*) n'ont pas montrer d'embryotoxicité ou de tératogénicité, ils sont à éviter.

16.2.3. Extraits thyroïdiens

a) Propylthiouracile

Antithyroïdien de synthèse, il passe le placenta.

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au propylthiouracile au 1er trimestre sont nombreuses et rassurantes. [37]

Des anomalies réversibles de la fonction thyroïdienne et/ou des goîtres ont parfois été observés chez des fœtus et/ou des nouveau-nés de mères traitées par propylthiouracile.

Aucun effet délétère du traitement maternel sur le développement psychomoteur des enfants n'a été retrouvé. [46]

b) Carbimazole (Neomercazole*) et metimazole [20,37,156]

Le carbimazole est un antithyroïdien de synthèse, il passe le placenta. A ce jour dans la littérature internationale on retrouve une quarantaine d'enfants porteurs de malformations entrant dans un tableau assez homogène et dont la mère a été traitée par carbimazole en cours de grossesse.

Ce sont des cas isolés ou des petites séries ce qui rends le calcul de l'incidence de ces malformations impossible, le risque semble toutefois faible.

Les malformations peuvent être isolées ou associées et sont caractérisées par des atrésies des choanes, des dysmorphies faciales avec une ensellure nasale large, des fentes palpébrales obliques en haut, un front haut bombé et des narines antéversées (figure n° 14).

Des anomalies des mamelons (hypoplasie, absence), une atrésie de l'oesophage et gastrochisis ont également été observés.



Figure 14: Dysmorphie faciale [62]

c) Conduite à tenir [37]

Les posologies d'antithyroïdiens doivent être aussi faibles que possible en cours de grossesse pour éviter une hypothyroïdie fœtale, quitte à maintenir la mère en légère hyperthyroïdie. Il faut préférer le PTU au néomercazole.

16.3.Antifongiques

16.3.1. Griséofulvines (Griséofulvine*fulcine*)

Ce médicament est tératogène chez certaines espèces animales avec des anomalies squelettiques et viscérales [125].

Il majorerait dans l'espèce humaine le risque abortif de deux fois et demie. Quelques cas exposés semblent évoquer un effet malformatif, des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ce risque, que l'on peut exclure à ce jour. [46,106]

16.3.2. Fluconazole (Diflucan*)

Une étude rétrospective danoise incluant 165 femmes entre 1991 et 1996 ayant utilisé la fluconazole juste avant ou durant la grossesse a été comparé avec 13327 femmes sans aucune prescription durant leur grossesse, le résultat chez les femmes ayant pris une seule dose de fluconazole est l'absence d'augmentation de risque de malformations congénitales , ni d'hypotrophie, ni de prématurité chez la progéniture [138]. La prise de cet antifongique n'est pas indispensable et déconseillée pendant la grossesse c'est pourquoi il doit être évitée et remplacée par d'autres produits. [46]

Par contre tous les antifongiques locaux , quelque soit leur présentation (ovule, crème) sont autorisés pendant la grossesse car n'étant pas absorbés par la muqueuse digestive, ils demeurent sans risque sur le fœtus. [3]

16.4. Antiseptiques iodes

La résorption transmuqueuse de l'iode si minime soit-elle constitue un risque de fixation d'iode sur la thyroïde fœtale entraînant une insuffisance thyroïdienne ou un goître pouvant provoquer la mort par asphyxie , il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif de la povidone iodée lorsqu'elle est administrée au premier trimestre de la grossesse. [46,122]

CHAPITRE II :

Prescriptions médicamenteuses et rôle du pharmacien dans la prévention

1. Prescriptions médicamenteuses [9]

La prescription de médicaments chez la femme enceinte n'est pas un acte anodin, de nombreuses molécules traversent la barrière placentaire ou passent dans le lait maternel avant d'agir sur l'embryon, le fœtus ou le nouveau né. Il faut donc tenir compte des changements physiologiques liés à la grossesse, de la pharmacocinétique des médicaments au cours de ces événements et de l'expérience acquise en matière de tératogenèse animale ou humaine.

La prescription de médicaments chez la femme enceinte doit suivre généralement six recommandations à savoir:

- Vérifier la validité de l'indication et ne pas hésiter à traiter si nécessaire, une pathologie mal traitée peut être préjudiciable pour la mère et l'enfant.
- Choisir un médicament ayant fait preuve de son efficacité dans la pathologie à traiter et bannir les médicaments d'efficacité douteuse.
- Choisir des médicaments contenant un seul principe actif si possible.
- Dans une classe médicamenteuse, préférer le médicament le mieux évalué pendant la grossesse.
- Tenir compte du fait que les données concernant les risques médicamenteux chez la femme enceinte peuvent varier au cours du temps (à la faveur des résultats des nouvelles études épidémiologiques).
- Ne pas hésiter à contacter le centre de pharmacovigilance.

1.1. Médicaments déconseillés

Tableau III : Médicaments déconseillés

Médicaments déconseillés	Explications
Les anticancéreux Les anticoagulants type coumarinique Certains antihistaminiques La thalidomide Les produits radioactifs L'istrétoïne	Effet tératogène certain.
Les tétracyclines	Ils se fixent sur et les ébauches dentaires induisant des anomalies de ces dernières.
Les aminosides	Ils sont autotoxiques et présentent donc un risque de surdité pour l'enfant.
Les hormones	Elles risquent d'entraîner des pathologies endocriniennes.
Les médicaments contenant de l'iode	Ils risquent d'entraîner des dysthroïdies chez le fœtus.
Médicaments déconseillés en particulier au cours de la période périnatale : les benzodiazépines, les neuroleptiques, le lithium, la morphine, l'héroïne, les antiépileptiques, les bêtabloquants, l'iode, le chloramphénicol, les aminosides, les AINS.	A la naissance, l'enfant peut conserver dans son organisme les médicaments administrés peu avant l'accouchement en raison d'un problème d'élimination, or ces produits risquent d'entraîner des effets indésirables graves chez le nouveau né.

1.2. Molécules à éviter

<ul style="list-style-type: none">- Aspirine à forte dose- Albendazol- Aminophylline- Chlorpromazine- Codéine- Cotrimoxazole- Diazépam- Ergometrine	<ul style="list-style-type: none">- Gentamicine- Griséofulvine- Métronidazole- Phénobarbital- Praziquantel- Sulfadoxine pyriméthamine- Tétracycline / Doxycycline
--	---

Lors de la prescription d'un médicament au cours de la grossesse, le praticien doit toujours prendre en compte sa toxicité.

1.3. Molécules autorisées, contre indiquées et prescrit uniquement en cas de nécessité et sous contrôle

Tableau IV : Médicaments et grossesse [9]

Famille	Médicaments autorisés	Médicaments contre-indiqués	Médicaments prescrits en cas de nécessité
Antibiotiques	Les pénicillines Les céphalosporines Les macrolides vrais	Les tétracyclines Les quinolones Les phénicolés La streptomycine Le pyrazinamide	Les aminosides (gentamycine) Les sulfamides (en évitant le 3 ^{ème} trimestre)
Antifongiques	Econazole Butoconazole (voie locale: crème et ovules)	Griséofulvine Fluconazole Kétoconazole	La voie générale (il faut peser le risque maternel et foetal)
Anticoagulants	L'héparine	Les antivitaminiques K (sauf au cours du 2 ^{ème} semestre)	
Antalgiques Anti inflammatoires Antispasmodiques	Paracétamol Corticoïdes Antispasmodiques musculotropes	AINS	L'aspirine (à éviter au début et à la fin de la grossesse) L'indométacine
Antiviraux	Aciclovir Zidovudine Interféron alpha	Ganciclovir Vidarabine	
Antiasthmatiques	Les corticoïdes Les β_2 mimétiques		kétotifen
Antidiabétiques	L'insuline	Les antidiabétiques oraux	
L'hormonothérapie	Progestérone naturelle Dydrostérone	Les progestatifs de synthèse Les estroprogestatifs Les androgènes	Les antithyroïdiens de synthèse
Vaccins	Antitétanique Antigrippal Antipolio inactive Antirabique Anticholérique	Antirubéolique Antivariolique Antipoliomyélitique atténué	Anti typho paralytique Antidiphtérique Anticoquelucheux Anti hépatite B BCG

2. Rôle du pharmacien dans la prévention

2.1. Rôle d'éducateur sanitaire

Une fois la grossesse déclarée, le pharmacien devra inciter la femme enceinte à faire un suivi chez le médecin, la future mère devra passer alors des examens médicaux pré et post nataux obligatoires.

Le premier examen médical prénatal doit être fait avant la fin du 3^{ème} mois de grossesse. C'est un examen clinique général et biologique avec recherche de protéines et glycosurie, détermination du groupe sanguin et facteur rhésus avec éventuellement recherche des agglutinines irrégulières, réactions sérologiques pour la recherche de syphilis, VIH et hépatites. Il est également conseillé de faire un sérodiagnostic de la rubéole et de la toxoplasmose [124,52]. La rubéole contractée pendant la grossesse peut être responsable d'embryopathies dues à l'atteinte du fœtus par le virus rubéoleux pendant la phase d'embryogenèse suivant la date de la grossesse à laquelle le virus agit, on aura alors apparition de différentes malformations se produisant au niveau du cœur (de la 5^{ème} à la 10^{ème} semaine) avec persistance du canal artériel, ou alors au niveau de l'œil (de la 5^{ème} à la 6^{ème} semaine) avec cataracte, ou enfin sur l'oreille externe (de la 6^{ème} à la 9^{ème} semaine) avec pour effet une surdité congénitale. Elle peut être également à l'origine d'avortements ainsi que de fœtopathies et d'hypotrophie à la naissance en cas de rubéole congénitale.

La vaccination systématique des jeunes filles contre la rubéole est préconisée pour éviter tout risque, en mettant en place une contraception efficace un mois avant et deux mois après la vaccination. [46,69]

La toxoplasmose est une maladie fréquente et bénigne, qui contractée par la femme enceinte donne lieu à des fœtopathies. L'infection se fait par contact direct avec un chat ou par ingestion de viande infectée.

Elle peut provoquer au 1^{er} trimestre un avortement, une hydrocéphalie ou une microcéphalie à l'origine d'une arriération mentale ainsi que des lésions oculaires, au 2^{ème} trimestre elle peut être à l'origine d'une encéphalomyélite évolutive, au

3^{ème} trimestre la contamination peut induire une toxoplasmose primaire congénitale avec ictère, éruption cutanée, lésions myocardiques ou pulmonaires qui peuvent ne se révéler que tardivement. [118,124]

Plusieurs examens sérologiques successifs (tous les deux mois) devront être pratiqués chez la femme enceinte non immunisée de façon à détecter la présence d'une éventuelle toxoplasmose évolutive.

Elle devra surtout éviter le contact avec les animaux ainsi que la consommation de viande insuffisamment cuite, les légumes crus devraient aussi être évités.

Les examens qui suivent sont surtout obstétricaux et doivent être passés au cours du 6^{ème} mois, de la première quinzaine du 8^{ème} mois et de la première quinzaine du 9^{ème} mois. Ils comportent une recherche de la protéinurie, de la glycosurie et des agglutinines irrégulières si nécessaire. L'examen post-natal devrait quant à lui être pratiqué dans les 8 semaines qui suivent l'accouchement.

2.2. Hygiène de la grossesse [143]

Certaines règles d'hygiène favorisant une bonne évolution de la grossesse ainsi qu'une protection du produit de conception pourront être conseillées à la femme enceinte.

La femme enceinte doit avoir une alimentation équilibrée, elle devra favoriser un apport en protides, en vitamines, en fer et en calcium. Les besoins énergétiques sont augmentés mais une trop grande suralimentation est à éviter. La prise de poids devra être surveillée.

D'autre part le pharmacien devra conseiller à la femme enceinte d'éviter la consommation d'alcool et de tabac qui ont des effets nocifs sur le produit de conception.

Enfin d'autres mesures d'hygiène peuvent être utiles au bon déroulement de la grossesse et consistent à :

- Eviter le contact avec les foules ainsi que tout risque de contagion en général.

- Se préserver du froid et porter des chaussures sans talon.
- Avoir une durée suffisante de sommeil quotidien.
- Eviter les voyages (en fin de grossesse surtout).

2.3. Rôle du pharmacien lors de la délivrance de médicaments chez la femme enceinte

2.3.1. Délivrance du médicament sur prescription médicale

Il convient de rappeler que la délivrance de produits et objets compris dans le monopole pharmaceutique sur présentation d'ordonnance doit faire l'objet d'une série de vérifications préliminaires essentielles à savoir : [100]

➤ La vérification de l'authenticité de l'ordonnance : une ordonnance doit être originale, datée et signée par un praticien qualifié. Le pharmacien doit déceler toute fausse ordonnance.

➤ La vérification des droits de prescription : le pharmacien doit s'assurer que le prescripteur est habilité à prescrire. Les infirmiers d'états ne sont pas habilités à prescrire, des sanctions pénales et disciplinaires pourraient être prises à l'encontre des pharmaciens qui exécutent leur prescription. On peut envisager une certaine tolérance à des situations dans lesquelles l'infirmier est seul et obligé de prescrire. Les dentistes et les sages femmes ne peuvent prescrire que dans le cadre d'une liste de médicaments fixée par arrêté du ministère de la santé tandis que les droits de prescription des docteurs en médecine et des vétérinaires sont illimités.

➤ La vérification de la régularité technique : Le pharmacien doit déceler toute erreur pouvant subvenir dans la rédaction de l'ordonnance.

➤ L'exécution de la prescription et la sortie de l'ordonnance : Au terme du code de déontologie, le pharmacien ne peut modifier une prescription qu'avec l'accord préalable de son auteur. Au Sénégal, le décret de 1993 autorise le pharmacien de substituer un médicament par un autre si il y'a équivalence pharmaceutique. Après exécution l'ordonnance doit être rendue au client. Certaines

dispositions imposent au pharmacien de conserver l'ordonnance (cas des stupéfiants), il remet alors une copie au client.

Chez une femme en âge de procréer, l'une des règles supplémentaires à observer par le pharmacien (d'autant plus s'il ya un produit de toute évidence tératogène ou dangereux pour l'embryon ou le fœtus dans celle-ci) est d'essayer de savoir si elle est enceinte, quelques fois d'ailleurs l'ordonnance le laisse supposer.

Si la femme est enceinte, s'assurer qu'aucun des médicaments prescrits par le médecin ne risque de perturber l'évolution de la grossesse et le développement du produit de conception.

Le pharmacien a désormais à sa disposition une documentation relativement importante sur les effets tératogènes éventuels des médicaments, les laboratoires fabricants donnent bien sûr des informations à ce sujet mais aussi les fichiers répertoriant par classe thérapeutique les médicaments et leurs actions tératogènes. [143]

Un certain nombre de médicaments dont l'innocuité est admise depuis longue date sont des prescriptions classiques de la grossesse. D'autres médicaments peuvent être prescrits pour soigner une affection survenant au cours de la grossesse (urinaire par exemple) et sont en général choisis parmi ceux qui ne présentent pas de risque selon le stade de la grossesse, dans le cas contraire il faudra s'assurer a bien évaluer le rapport risque-bénéfice avant sa prescription. [143]

Il faut noter que certains traitements ne peuvent être interrompus au cours de la grossesse et c'est alors en toute connaissance de cause que le médecin ou l'équipe médicale les a ordonnés (traitements antiépileptiques par exemple), certaines maladies sont elles mêmes dangereuses pour le produit de conception si elles ne sont pas traitées (diabète, épilepsie, HTA ...). Enfin, la grossesse peut être maintenue dans certains cas que par l'apport d'une thérapeutique. [143]

Ces grossesses sous traitements indispensables sont étroitement surveillées. Le pharmacien devra veiller à ce que le traitement qui en général obéit à un protocole très précis, soit correctement suivi et bien supporté par la patiente. [143]

2.3.2. Problématique de l'automédication chez la femme enceinte [53]

Des enquêtes épidémiologiques ont montré une prise moyenne de 4 à 11 médicaments différents durant la grossesse, dont environ 70% sans ordonnance. L'automédication est donc un phénomène important auquel est souvent confronté le pharmacien.

Les situations qui amènent les femmes enceintes à s'auto-prescrire des médicaments sont les suivantes :

- La grossesse s'accompagne souvent de petits maux que la femme veut soulager (constipation, nausées, etc.)
- La femme enceinte peut avoir une légère affection (douleur, toux par exemple) pour laquelle il ne lui semble pas nécessaire de consulter.
- La grossesse est souvent méconnue à son début or c'est au cours des 1^{ère} semaines que les risques pour l'embryon sont les plus importants.

Le pharmacien devra donc mettre en garde la femme enceinte contre l'automédication et la sensibiliser au fait que des médicaments qui paraissent anodins tels que l'aspirine ne sont pas sans danger au cours de la grossesse. Il devra être prudent et orienter vers la consultation médicale.

Chaque organisme maternel possède ses propres spécificités et bien qu'une molécule déjà employée au cours de la grossesse sans pour autant que des effets nocifs ne soient apparus, les facteurs qui influent sur son pouvoir tératogène éventuel sont telles qu'elle peut se révéler dangereuse pour l'embryon humain.

Les laboratoires sont d'ailleurs eux-mêmes très prudents et déconseillent l'emploi de chaque médicament nouveau chez la femme enceinte.

Le corps médical est informé sur les risques dûs aux agents tératogènes et foetotoxiques en cours de grossesse par une équipe du CRAT composée de quatre médecins, un embryologiste, un pédiatre, un médecin généraliste et un épidémiologiste.

CONCLUSION

Si pendant longtemps l'embryon ou le fœtus a été considéré à l'abri de toute agression du fait de la barrière placentaire, on sait actuellement qu'il n'en est rien. Tout agent externe présent dans l'organisme maternel peut avoir des effets tératogènes ou toxiques sur le produit de conception.

La première partie de notre travail démontre que l'action d'un agent externe sur l'embryon ou le fœtus dépend beaucoup de ses caractères chimiques et pharmacologiques, de la dose administrée, des facteurs déterminants son passage placentaire, de l'état physiopathologique maternel et de la sensibilité génétique de l'embryon.

Il en ressort que la prescription de médicaments chez la femme enceinte n'est pas un acte anodin, de nombreuses molécules traversent la barrière placentaire ou passent dans le lait maternel avant d'agir sur l'embryon, le fœtus ou le nouveau né. Il faut donc tenir compte des changements physiologiques liés à la grossesse, de la pharmacocinétique des médicaments au cours de ces événements et de l'expérience acquise en matière de tératogénèse animale ou humaine.

Les mécanismes complexes et précis dont fait appel l'embryogénèse peuvent être facilement perturbés. Ainsi, pendant les deux premiers mois de la grossesse une substance tératogène sera responsable de malformations pouvant concerner les différents organes de l'embryon. A partir du 3^{ème} mois de la grossesse, le toxique ou médicament administré à la femme enceinte ne sera pas sans risque sur le développement des organes génitaux et du système nerveux.

La complexité et la précision des mécanismes de l'embryogénèse ainsi que l'immaturité enzymatique fœtale ont pour conséquence la grande vulnérabilité du produit de conception.

Consacrée aux risques liés à l'administration de médicaments au cours de la grossesse, la deuxième partie met en revue les principaux médicaments

consommés au cours de cette période et ceux en raison des conséquences dramatiques que peut avoir une prise médicamenteuse.

Ces enquêtes épidémiologiques sont d'interprétation délicate et c'est le plus souvent l'utilisation du produit à long terme qui permet de dégager son effet nocif sur l'embryon ou le fœtus. La mise en évidence de la tératogénicité ou de l'embryotoxicité d'une substance ou d'un médicament est donc difficile. Les résultats obtenus par expérimentation animale ne peuvent être entièrement extrapolés à l'homme.

Malgré une connaissance de plus en plus approfondie des risques tératogènes la plus grande prudence doit être constamment de mise lors de la délivrance de médicaments à la femme enceinte.

Le pharmacien doit jouer un rôle fondamental d'information et de vigilance en veillant à la conformité des ordonnances qui lui sont présentées mais aussi au bon respect des conseils hygiéno-diététiques.

De par sa disponibilité et sa formation qui font de lui un spécialiste du médicament, la responsabilité du pharmacien est toujours engagée devant le médicament et à plus forte raison s'il s'agit d'une femme enceinte. Il doit non seulement éduquer et informer ses patients pour un usage rationnel et une bonne observance du traitement mais aussi notifier les effets indésirables survenant à la suite d'une prise médicamenteuse contribuant ainsi efficacement à la sécurité des malades.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. ABDELRAHIM II., ADAM I., ELGHAZALI G., GUSTAFSSON LL., ELBASHIR MI., MIRGHANI RA.**

Pharmacokinetics of quinine and its metabolites in pregnant sudanese women with uncomplicated plasmodium falciparum malaria.

J Clin Pharm Ther 2007; 32(1) :15-9.

- 2. ADAB N., KINI U., VINTEN J., AYRES J., BAKER G., CLAYTON-SMITH J., COYLE H., FRYER A., GORRY J., GREGG J., MAWER G., NICOLAIDES P., PICKERING L., TUNNICLIFFE L., CHADWICK DW.**

The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75(11):1575-1583.

- 3. AGBO- GODEAU S.**

Stomatologie et grossesse.

EMC Stomatologie, 22-050-F-10, Gynécologie/Obstétrique, 5-045-A-10, 2002.

- 4. AGNISH ND.**

Tératogenity of etretinate during early permanancy in the rat and its correlation with inaternal plasma concentration of the drug

Teratology 1990; 42(1): 25-33.

- 5. ANSDELL E., ERICSSON C.**

Prevention and empiric treatment of traveler's diarrhea

Med Clin North Am 1999; 83: 945-69.

6. ARDUINI D., GIACOMELLO F.

Tératologie et utilisation des médicaments au cours de la grossesse.

EMC Gynécologie/Obstétrique, 5-020-A-70, 2002, 8P.

7. ARORA M., PRAHARAJ SK.

Meningocèle and ankyloblepharon following in utéro exposure to olanzapine.

European Psychiatry 2006; (21): 345-346.

**8. ARTAMA M., AUVINEN A., RAUDASKOSKI T., ISOJARVI I.,
ISOJARVI J.**

Antiepileptic drugs use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring.

Neurology 2005; 64 (11): 1874-1878.

9. ATOUANI A., BOUKADOUS K., BELGHITI L.

Revue: Le pharmacien

Bulletin d'information. 2005 ; 6 : 18.

10. AUROUX M.

Fœtopathies : Toxiques et médicaments

Eurobiologiste 1996; 222 : 11-15

**11. BAR-OZ B., EINARSON T., EINARSON A., BOSKOVIC R., O'BRIEN
L., MALM H., BERARD A., KOREN G.**

Paroxetine and congenital malformations : Méta-analysis and consideration of potential confounding factors.

Clinical therapeutics: vol 29 ; n° 5, 2007.

12. BARRIERE H., REMAN A.

Erythème noueux et oestro-progestatif.

Ouest MED : Paris, 1979. p : 347-351.

13. BATTAS O.

Les psychotropes et la grossesse.

Espérance médicale dec 1999; Tome 6 n°56 : 586-89.

14. BAVAUX F., ELEPHANT E.

Effets indésirables des médicaments en cours de la grossesse.

Rev du praticien 1989 ; 39, 10 : 873-80.

15. BENESOVA O.

Drug treatment in the perinatal period and risk of functional teratogenicity

Arc toxicol suppl 1996; 18: 89-96.

16. BENGT A. J. KALLEN, OTTERBLAD OLAUSSON P.

Use of oral decongestants during pregnancy and delivery outcome.

American journal of obstetrics and gynecology 2006; 194: 480-5.

**17. BERARD J., DUFOUR PH., SUBTIL D., VAKSMANN S., MONIER E.,
PUECH F., MONIER JC., CODACCIONI X.**

Grossesse chez les femmes porteuses d'une valve cardiaque mécanique.

J Gynecol Obstet Biol Reprod 1997 ;26 :455-464.

18. BERTHIER BONNEAU D., PERANLT MC.

Medications exposure during pregnancy

Thérapie 1993 ; 48 : 43-46.

19. BONNO O., VOLLSET SE., GODET PF., D'AMATO T., DALERY J., ROBERT E.

Exposition in utero au lorazépam et atrésie anale : signal épidémiologique.
Revue de psychiatrie clinique biologique et thérapeutique.
DEC 2003 ; vol 29 n°6 : P 553-9.

20. BOURNAUD C., ORGIAZZI J.

Antithyroid agents and embryopathies.
Ann Endocrinol.Paris, 2003 nov ; 64: 366-9.

21. BOUVET J., RAFFAITIN F.

Psychotropes et grossesse.
Information Psychiatrique 1986; 62(6): 759- 766.

22. BOYER-NEUMANN C.

Hémostase et grossesse.
EMC -Hématologie 2005; 2 : 132-143.

23. BRAMBATI B.

First trimester perinatal diagnosis of genetics diseases
J pedr puer. 1991; 8 Tome IV pp: 464-69.

24. BRUNEL P.

Suivi de 151 grossesses exposés à un traitement antidépresseurs au cours de l'organogenèse.
Thérapie 1994 ; 49 : 117-122.

25. CACIRO JP., DUPONT HL.

Management of traveler's diarrhée.
Drugs 1998; 56 : 73-81.

26. CAHAGAC JP., KNORR G.

Hémostase et grossesse.

EMC -Hématologie 2005; 2 : 132-143.

27. CAPELARE P. OUERLEU D.

La toxicité fœtal de la chimiothérapie anticancéreuse

EMC 50076 AIO-12, 1988. pp 1-5.

28. CARO-PATON T., CARVAJAL A., MARTIN DE DIEGO I., MARTIN-ARIAS LH., ALVAREZ REQUEJO A., RODRIGUEZ PINILLA E.

Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis.

Br J Clin Pharmacol 1997; 44: 179-182.

29. Centre belge d'information pharmacothérapeutique

Emploi des antihypertenseurs pendant la grossesse

Folia pharmacotherapeutica, janvier 2005.

30. Centre belge d'information pharmacothérapeutique

Nausées et vomissements de la grossesse.

Privilégier les mesures non médicamenteuses .

La revue Prescrire 21; 838-846 (2001).

31. CHAOUAT G., MENU E., DAVID F.

Mécanismes de non rejet du fœtus par sa mère

JL pedr Puericulture 1990 ; 7 : 411-414.

32. CHATELAIN P., CLARIS O.

L'insufisance de croissance fœtale, l'espoir!

Arch pediatri 1995; 2: 303-305.

33. CMPV

Le centre Marocain de pharmacovigilance

34. Collège national des gynécologues et obstétriciens français.

Supplémentation au cours de la grossesse.

EMC ,Gynécologie/Obstétrique, 5-042-A-30, 1999,6p.

35. COULAM CB.

Grossesse, acide folique et prévention des anomalies de fermeture du tube neural. La revue Prescrire, Nov 1995 ; Tome 15 : N156.

36. COUVE S., SEKSIK P., ELEFANT E., JIAN R., MARTEAU P.

Maladies inflammatoires et grossesse.

Gastroenterol Clin Biol 2003 ; 27: 618-26.

37. CRAT

Centre de référence sur les agents tératogènes.

Hôpital Armand Trousseau, Paris.

38. CZEIZEL AE., ROCKENBAUER M., OSLEN J.

Use of antibiotics during pregnancy. European journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive biology 1998; 81: 1-8.

**39. DANSKY LV., ANDERMANN E., TOSENBLATT D., SHERWIN AL.,
ANDERMANN F.**

Anticonvulsivants , folate levels , and pregnancy outcome : a prospective study. Ann Neurol 1987; 21(2) :176-182.

40. DE SILVA NR., SIRISENA JL.

Effect of mebendazole therapy during pregnancy on birth outcome.

Lancet 1999; 353: 1145-9.

41. DEMAREZ JP., BEGAUD B.

Pharmacovigilance et médecine praticienne: Approche pragmatique du conseil thérapeutique pour la femme enceinte.

Thérapie 1987 ; 42(2): 223-226.

42. Direction de la protection de la santé

Laboratoire de lutte contre la maladie.

Guide canadien d'immunisation 5^{ème} édition.

Association médicale du Canada. Ottawa, 1998 ; 1,17,102,107,121,161,187,194.

43. DUCOMMUN J.

Asthme et grossesse: unité d'immunologie et allergologie JRA 2006, hopitaux universitaires de Genève.

44. DUNCAN S.

Teratogenesis of sodium valproate

Curr Opin Neurol .2007 Apr ; 20 (2) : 175-80.

45. EBBESEN F., JOERGENSEN A., HOSETH E., KAAD P., MOELLER M., HOLSTEEN V., RIX M.

Neonatal hypoglycaemia and withdrawal symptoms after exposure in utero to valproate .

Arch Dis Child Fetal Neonatal 2000; 83 :F124-F129.

46. EDITIONS DU VIDAL

Paris, 2007

47. EINARSON A., KOREN G.

Conselling pregnant women trated with paroxetine.
Canadian family phyisician vol 52, 2006 : 593-594.

48. EISENSCHENK S.

Treatment wiyh oxcarbazepine during pregnancy.
Neurolgist. 2006; 12(5): 249-54.

49. ELEFANT E., BAVOUX F.

Médicaments et grossesse. Aspects théoriques
Mises à jour en gynécologie et obstétrique. Paris; 1987: 287-345.

50. ELEFANT E., BAVOUX F.

Tératogenèse et foetotoxicité médicamenteuse
La revue du praticien 2003; 53.

51. ELEFANT E., BAVOUX F., VAUZELLE-GARDIER C., COURNOT MP.

Deuxième table ronde : Psychotropes et grossesse
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2000; 29: 43-51.

52. ELEPHANT E., BOVER P., ROUX C.

Médicaments et embryopathies
EMC ped 4002 X , 1990; 2 : 1-4.

53. ELEPHANT E., SANTE CROIX A.

Evaluation du risque médicamenteux chez la femme enceinte, méthodologie
d'évaluation et gestion du risque
Thérapie 1997 ; 52 : 307-311.

**54. ERIKSSON K., VIINIKAINEN K., MONKKONEN A., AIKIA M.,
NIEMINEN P., HEINONEN S., KALVIAINEN R.**

Children exposed to valproate in utero-Population based evaluation of risks
and confounding factors for long-term neuro-cognitive development.

Epilepsy Res 2005 Jul ; 65 (3) : 189-200.

55. EVOY GK.

American Society of Health-System pharmacists

Drug information 42nd ed. Bethesda. 2001: 57-64.

56. EYQUEM A.

Pathologie du développement embryonnaire

Eurobiologiste 1996; 222: 5-6.

57. FEELY M.

Drug treatment of epilepsy

BMJ 1994; 318: 1288-9.

58. FERRERO S., COLOMBO BM., ARENA E., FENINI F., RAGNI N.

Fetal risks related to the administration of anti-arrhythmia drugs during
pregnancy. Ital Heart J Suppl , 2002 oct ;3(10) :993-1002.

59. FOURNIE A.

Thérapeutique des maladies maternelles.

Act pharm 1982; 191: 24-26.

60. FOURNIE A., BERREBI A.

Antibiotiques et grossesse

Encycl Méd Chir, Gynécologie/Obstétrique, 5-041-c-10 1996, 9P.

**61. FRANCELLE A., DYAN A., BODIAN C., RUBIN P., CHAPMAN M.,
PRESENT DH.**

The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease :A retrospective cohort study .
Gastroenterology 2003, 124: 9-17.

62. FREMOND B.

Fente labio-palatine, craniosténose
Clinique chirurgicale infantile CHU de RENNES.

63. FRITZ M.

La protection maternelle et infantile.
Ann pediater 1998; 45(7): 501-507.

64. GAILY E., KANTOLA-SORSA E., GRANSTROM ML.

Intelligence of children of epileptic mothers .
J pediater 1988; 113(4): 677-684.

65. GAILY E., KANTOLA-SORSA E., GRANSTROM ML.

Specific cognitive dysfunction in children with epileptic mothers.
Dev Med Child Neurol 1990; 32: 403-414.

66. GILBERT TH., LELIEVRE PEGORIER M., MERLET BENICHO C.

Immediate and longterm renal effects of fetal exposure to gentamicin.
Pediatr Nephrol 1990; 4: 445-450.

67. GILSTRAP LC., BAWDON RE., BURRIS J.

Antibiotic concentration in maternal blood, cord blood and placental membranes in chorioamniotitis.

Obstet Gynecol 1988; 72: 124-125.

68. GOISTEIN DJ.

Effects of third trimester fluoxetine exposure on the newborn.

J Clin psychopharmacol 1995; 15: 417-20.

69. GRANEOT-KEROS L.

Diffusion des virus chez le fœtus

Eurobiologiste 1996 ; 222 : 19-23.

70. GRANIER M.

Cyclophosphamide pendant la grossesse

J. Gynecol- Obst et biol de rep 1995; 24(3): 314-318.

71. GROVER S., AVASTHI A., SHARMA Y.

Psychotropics in pregnancy: weighing the risks.

Indian J Med Res 123, Apr 2006, pp: 497-512.

72. GUERIN JC., BAYLE JY., M PEROL M., SANSON C.

Affections respiratoires et grossesse

EMC Gynécologie/Obstétrique 1996; 5-048-A-10, 8p.

73. GUILHEM D., CATEX V., SOUBRIE C.

Exploitation possible d'un centre pharmacovigilance concernant le risque tératogène.

Thérapie 1993; 48 : 47-9.

74. GUSTAVO VASQUEZ PH., RESTREPO AVENIA J.

Report of frontal encephalocèle, clinical case

CIMEL VOL 11 N° 2 LIMA 2006

75. HAY P.

Genito-urinary infections in pregnancy.

2005 The Medicine publishing Company Ltd.

**76. HERNANDEZ -DIAZ S.; WERLER MM. ; WALKER AM.;
MITCHELL AA.**

Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. Am J Epidemiol 2001; 153 (10) :961-968.

77. HOMMET C., COTTIER JP.

Troubles visuospatiaux dans l'hydrocéphalie congénitale

Journal approche neuropsychologique des apprentissages chez l'enfant, 2003 ,
n°72.

**78. HOTCHKISS AK., LAMBRIGHT CS., OSTBY JS., PARKS-
SALDUTTI L., VANDENBERGH JG., GRAY LE JR.**

Prenatal testosterone exposure permanently masculinizes anogenital distance, nipple development, and reproductive tract morphology in female sprague-dawley rats.

Toxicol Sci .2007; 1996 (2) : 335-45.

79. JICK SS., TERRIS BZ.

Anticoncivulsivants and congenital malformations.

Pharmacotherapy 1997; 17: 561-654.

80. JURAND A., MARTIN LV.

Teratogenic potential of two neurotropic drugs, haloperidol and dextromoramide. Tested on mouse embryos.

Teratology 1990; 42(1): 45-54.

81. KALLEN B.

Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome

J Maternal Fetal Neonatal Med.2002; 11(3): 145.

82. KALLEN B., OLAUSSON PO.

No increased risk of infant hypospadias after maternal use of loratadine in early pregnancy.

Int .J .Med. Sci.2006;3.

**83. KANEKO S. BATTINO D., ANDERMANN E., WADA K., KAN R.,
TAKEDA A., NAKANE Y., OGAWA Y., AVANZINI G., FUMAROLA
C., GRANATA T., MOLTENI F., PARDI G., MINOTTI L., CANGER R.,
DANSKY L., OQUNI M., LOPES-CENDAS I., SHERWIN A.,
ANDERMANN F., SENI MH., OKADA M., TERANISHI T.**

Congenital malformations due to antiepileptic drugs.

Epilepsy Res 1999 ; 33 : 145-158.

84. KASER E.

Consuming aspirin in pregnancy does not increase the risk of congenital anomalies.

Evidence-based Healthcare 2003; (7): 143-144.

85. KOCH HP., STEPHENS TD.

Comment on proposed mechanisms of action in thalidomide embryopathy.

Teratology 1990; 41(2): 243- 244.

86. KOCH S.

Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs.
Neurology 1992; 42: 83-88.

87. KOHN G., EL SHOWWAR M.

Phocomélie: Bilatéral ulna hypoplasia clubfeet and mental retardation: a new mesomelic syndrome.
Am j med genet 1995 mai 27 , 56 (2): 132-5.

88. KONDO OEST REICHER M.

Le conseil thérapeutique lors d'exposition médicamenteuse en cours de grossesse.
Med et hyg 1998 ; 56 : 774-6.

89. LACROIX R.

Le passage placentaire de médicaments et le risque pour le fœtus.
Informations médicales 1983; 16: 6-8.

90. L'AFSSAPS

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
livret Médicaments et Grossesse : Infectiologie : version n°1 octobre 2005.

91. L'AFSSAPS

Grossesse : gare aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
La revue Prescrire mars 2006 ; 26 (270) :188-191.

92. LANGMAN J.

Développement des membranes fœtales et placenta.
Embryologie médicale 1982; 361 : 98-108

93. LANSAC J., BERGER C., MAGNIN G.

livret d'obstétrique.

Edition Masson 2008

94. LAURA A., MAGEE MD.

Antihypertensives.

Best practice and research clinical obstetrics and gynecology ;

2001; Vol 15 N° 6: 827-845.

95. LHOTE F., DENIS L.

Tuberculose et grossesse

Ann.Med .Interne, 1999 150, n°5, PP.432-486.

96. LI DK., LIU L., ODOULI R.

Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage : population based cohort study.

BMJ 2003; vol 327.

97. LIND HOUT D.

Pharmacogenetics and drug interactions: role in antiepileptic drug induced teratogenesis

Neurology 1992; 42: 43-47.

98. LIU L., WELLES PG.

DNA oxidation as a potential molecular mechanism mediating drug-induced defects.

Biol Med 1995; 19(5): 639-48.

99. LIZOTTE A., VINCENT MA.

Médicaments et grossesse: sécurité ou tératogénicité?

Pharm'as tu volume 5, N°5, février 2002.

100. LO I.

Cours de législation et droit pharmaceutique.

3^{ème} année DCEP

Dakar : UCAD. F. Med. Ph. OS, 2010.

101. LOCHU P.

Place de la cytogénétique dans la détection des foetopathies.

Eurobilogiste 1996 ; 222 : 35-39.

102. LOUIK C., WERLER MM., ALLEN A., MITCHEL AA.

Erythromycin use during pregnancy in relation to pyloric stenosis

Am J Obstet Gynecol 2002; 186:288-90.

103. MAHADEVAN U., KANE S.

American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy.

Gastroenterology 2006 ; 131: p 283-311.

104. MAHADEVAN U., KANE S., SANDBORN WJ., COHEN RD., HANSON K., TERDIMAN JP., BINION DG.

International infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in chrohn's disrase.

Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 733-8.

105. MATALON S., SCHECHTMAN S., GOLDZWEIG G., ORNOY A.

The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures.
Reprod Toxicol .2002 jan-feb ;16(1) :9-17.

106. MERAD M., MERAD R.

Toxicité des antibiotiques
Médecine du Maghreb 2001 n°91.

107. MERGER R. LEVY , MELCHIOR J.

Notion de physiologie fœtale
Précis d'obstétrique 1980; 22-23.

108. MERGER R., LEVY J., MELCHIOR J.

Précis d'obstétrique
6^{ème} édition, 2008

109. NARBURGH LJ., TURNER J., FREEMAN SJ.

Evaluation of the teratogenic potential of the dopamine agonist bromocriptine
in rats.
Toxicol Lett .1990; 50(2-3): 189-94.

110. NAU H., TZIMAS G., MONDRY M., PLUM C.

Anti epileptique drugs alter endogenous retinoides concentrations a possible
mechanism og teratogenesis of anticonvulsivant therapy.
Life science 1995; 57(1): 53-60.

111. NORGARD B., PUHO E., ANDREW E., METTE V., HENRIK T.

Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital anormalities: A
population based case-control study.
American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005; 192: 922-3.

112. ODERO RO.,

Drugs for parasitic infections.

The medical letter on drugs and therapeutics

2000 ; 1-12.

113. OGAWA Y., KANEKO S., OTANI K., FUKUSHIMA Y.

Serum folic acid levels in epileptic mothers and their relationship to congenital malformations.

Epilepsy Res 1991 Jan--feb; 8(1): 75-78.

114. OMS

Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées. Recommandations pour une approche de santé publique:

OMS 2003

115. ORUP H., KEITH DA., HOLMES LB.

Prenatal anti convulsivant drug exposure: Teratogenic effet on the dentition.

JL Genet Dev bio 1998 ; 18(3): 129-137.

116. PAUL WJ PETERS.

De la Inthologie à la tératologie clinique

Orgyn 1995; 2: 15-19.

117. PHILIPS -HOWARS PA., WOOD D.

The safety of antimalarial drugs in pregnancy.

Drug Saf .1996 ; 14(3) :131-45.

118. PILLOT J.

Action des agents bactériens et toxines sur l'unité foeto-placentaire.
Eurobiologiste 1996 ; 222 : 25-26

119. PLOMB TA., VULSMA T., DE VIJLDER JJ.

L'utilisation de l'amiodarone pendant la grossesse.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol . 1992; 43 (3): 201-7.

120. RACHAEL JAMES P., NELSON-PIERCY C.

Management of hypertension before,during,and after pregnancy
Heart 2004 ; 901: 1499-154.

121. RAGHEB J.

Spina bifida
Pediatric neurosurgery june, 2005.

122. RAHHO L.

Les risques de l'automédication chez la femme enceinte.
Thèse de doctorat en médecine générale 2004, RABAT.

123. RAOUL O., RAZAVI-ENCHA F.

Caryotype : indications variations normales et pathologiques.
JL pediater et de puriculture 1988 ; 2 : 81-87.

124. REGNIER CL., ROLLAND M.

Embryopathies et fœtopathies
EMC pediater, 1978 ;11 : 18-30.

125. REY E., BOULET LP.

Pregnancy plus: Ashma in pregnancy

Brit Med J 2007; 334: 582-5.

126. ROUVEIX B., LEVACHER M., GIROUD JP.

Médicaments à tropisme respiratoire et grossesse.

La revue de pneumologie clinique. 1999; vol 55, N °5 : 338-338.

127. RUIGOMEZ A., GARCIA RODRIGEZ LA.,CATTARUZZI C.,

TRONCON MG., AGOSTINIS L., WALLANDER MA., JOHANSSON S.

Use of cimetidine, omeprazol and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes.

Am J Epidemiol .1999 sep 1; 150(5): 476-81.

128. SALIHU HM., BOOS R., SCHMIDT W.

Gastrochisis

J obstet gyn 2002 ,22 (5).

129. SAMUEL BU., BARRY M.

The pregnant traveler. Infect this Clin North

Am 1998; 12: 325-54.

130. SANCHEZ -RAMOS L., KAUNITZ AM., DELKE I.

Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Obstet Gynecol. 2005 feb; 105(2) :273-9.

131. SARKAR M., WOODLAND C., KOREN G., EINARSON A.

Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin

BMC Pregnancy and Childbirth 2006; 6: 18.

132. SCHAAPS JP., THOUMSIN H., HUSTIN J., FOLDART JM.

Physiologie placentaire

EMC Gynécologie/Obstétrique ,5-005-A-10, 1998, 20

133. SCHARDEIN JL.

Clinically induced birth defects Second Ed. New York, NY

Marcel Dekker ed. 1993 ; 402-15.

134. SCHILLIGER P., BAVOUX F., ELEPHANT E.

Attention aux médicaments en fin de grossesse.

Rev Press 1991 ; 110 : 423-429.

135. SERREAU R., KOMILHA M., BLANC F., GUILLOT F., JACQZ-AIGRAIN E.

Neonatal seizures associated with maternal hydroxyzine hydrochloride in late pregnancy.

Reproductive Toxicology 2005; 20: 573-574.

136. SITE INTERNET

<http://fr.wikipedia.org/wiki/grossesse>

Consulté le 12/01/2011

137. SITE INTERNET

<http://fr.wikipedia.org/wiki/placenta>

Consulté le 25/01/2011

**138. SORENSEN HT., NIELSEN GL., OLESEN C., LARSEN H.,
STEFFENSEN FH., SHONHEDER HC., OLSEN J.,CZEIZEL AE.**

Risk of malformations and other outcomes in children exposed to fluconazole in utero.

1999 Blackwell Science Ltd Br J Clin Pharmacol, 48 , 243-238.

139. SOULE M.

Les aspects psychologiques de la médecine fœtale et du diagnostic anténatale.

JL pediatrie 1991 ; 4 : 483-487.

140. SPEEG-SCHATZ C.

Anophtalmie et cryophtalmie : a propos de 3 cas cliniques.

Bull .soc. ophtalmol, fr .1996 , vol 96 n°6.

141. TAGUCHI N., ITO S.

Prenatal use of ribavirin -interferon alpha 2b combination therapy before conception.

Canadian family physician. Dec 2005; vol 51: 1623-5.

142. TAURELLE R., LECURU F., BAUWENS C.

Traitement anticoagulant au cours de la grossesse.

EMC Gynécologie/obstétrique, 5-044-A-15,1996; 5p.

143. TCHOBROUSKY C.

Prendre en charge et traiter une femme enceinte.

2^{ème} ed 95 : 341-357.

144. THOULON J.M., PUECH F.B.

Médicaments et grossesse

In: BARBARINO-MONNIER P- obstétrique.-

Marketing- Paris, 1995 : 229-240.

145. TODD B.

Animal reproduction studies can provide specific malformation on teratogenicity and potential long term reproductive effects of investigational drugs.

J-Am Med 1995, 50(1): 2-3.

146. TRAN TA., LEPPIK IE., BLESKI K., SATHANANDAN ST., REMMEL R.

Lamotrigine Clearance during pregnancy.

Neurology 2002; 59 (2): 251-255.

147. VAISMAN B.

Mechanism of teratogenic action of thalidomide.

Teratology 1996; 53(5): 283-284.

148. VAJDA FJ., HITCHCOCK A., GRAHAM J. et Coll.

Fetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian pregnancy Registry.

Eur J Neurol 2006 Jun ;13(6) :645-54.

149. VANNIER J.,

Relation entre mutagenèse et tératogenèse

JL de toxicol clin et expérimentale 1989 ; Tome 9 N 2 bis : 27-39.

150. VIINIKAIEN K., ERIKSSON K., MONKKONEN A.

The effects of valproate exposure in utero on behavior and the need for educational support in school-aged children.

Epilepsy Behav 2006 ; 9(4) : 636-640.

151. VINTEN J., ADAB N., KINI U. GORRY J., GREGG J., BAKER GA.

Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medications in utero.

Neurology 2005; 64: 949-954.

152. WANAT S., BRAZIER M., BOITTE F., LEMAY C.

Etude des concentrations sériques en vitamines B9 et B12 dans une population de femmes ayant porté un fœtus atteint de malformation du tube neural.

Immuno-analyse et biologie spécialisée 2005 ; 20 : 28-31.

153. WEBSTER WS.

Teratogenic potential of almokalant, dofetilide, and d-sotalol : Drugs with Potassium channel blocking activity.

Teratology 1996; 53(3): 168-75.

154. WELTI HANSJÖRG, WORZ WILLY R.

Hormones sexuelles Féminines dans la grossesse

In : Fabre Jean ; Thérapeutique médicale.-

1^{ère} édition- Paris : Flammarion, 421-427.

**155. WITT A., SOMMER EM., CICHNA M., POSTLBAUER K.,
WIDHALM A., GREGOR H., REISENBEGGER K.**

Placental passage of clarithromycin surpasses other macrolide antibiotics.

Am J Obstet Gynecol 2003,vol 188, n°3.

156. WOLF D., FOULDS N., DAYA H.

Antenatal carbimazole and choanal atresia: a new embryopathy.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 ; 132 (9): 1009-11.

157. YANG Q.

The return of thalidomide: Are defects surveillance systems ready

American journal of medical genetics 1997; 73(3): 251-258.

**158. YARIS F., KADIOGLU M., KESIM M., ULKU C., YARIS E.,
KALYONCU NI., UNSAL M.**

Newer antidepressants in pregnancy: prospective outcome of a case series.

Reproductive Toxicology 2004; 19: 235-238.

RESUME

La prescription de médicaments chez la femme enceinte n'est pas un acte anodin, de nombreuses molécules traversent la barrière placentaire ou passent dans le lait maternel avant d'agir sur l'embryon, le fœtus ou le nouveau né. Il faut donc tenir compte des changements physiologiques liés à la grossesse, de la pharmacocinétique des médicaments au cours de ces événements et de l'expérience acquise en matière de tératogenèse animale ou humaine.

Le but de notre travail a été de mettre l'accent sur les risques liés à l'administration de médicaments au cours de la grossesse et ceux en raison des conséquences dramatiques que peut avoir une prise médicamenteuse non raisonnée. Pour cela, une mise en revue des principaux médicaments consommés au cours la grossesse a été effectuée, il a s'agit en l'occurrence de démontrer leur tératogénicité mais aussi d'apporter un panel d'informations sur les principales molécules autorisées, déconseillées et contre indiquées en fonction de l'âge gestationnel de la mère.

De part sa responsabilité d'éducateur sanitaire, sa formation et sa disponibilité, le pharmacien se doit de jouer un rôle fondamental d'information et de vigilance afin de rendre plus sur le déroulement de la grossesse.