

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2011

THESE N°: 50

**PERCEPTION DU RISQUE TERATOGENE
DES MEDICAMENTS CHEZ LA FEMME ENCEINTE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Ghizlane BENTALEB

Née le 22 Juin 1984 à Fès

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Tératogenèse – Pharmacovigilance – Embryopathies – Fœtopathies - Grossesse.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mr. O. CHOKAIRI

Professeur d'Histologie-Embryologie

RAPPORTEUR

Mr. B. RHRAB

Professeur de Gynécologie Obstétrique

JUGES

Mr. H. AIT OUAMAR

Professeur de Pédiatrie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

و قُلْ اعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ

عَمَلَكُمْ وَرَسُولَهُ

و الْمُؤْمِنُونَ .

صدق الله العظيم

(سورة التوبة الآية 105)





UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ**
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 11. Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 12. Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 14. Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | |
|-----------------------------------|--------------------|
| 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-ptisiologie |
| 17. Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 21. Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | |
|---|---|
| 27. Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. Pr. BENSALID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |
| 32. Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | |
|--|------------------------------|
| 33. Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 37. Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------|
| 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
|-------------------------------------|-----------------------|

- | | |
|-------------------------|--------------------------|
| 45. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 48. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | |
|--|--------------------------|
| 49. Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 50. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 53. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 54. Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH | Pédiatrie |
| 56. Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 57. Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 58. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 59. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 61. Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 62. Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | |
|---|--|
| 63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 64. Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 70. Pr. BENSOUDA Yahia | Pharmacie galénique |
| 71. Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 72. Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 73. Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 74. Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 75. Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 76. Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 77. Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 79. Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 80. Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 81. Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH | Pharmacologie |
| 83. Pr. TAOUFIK Jamal | Chimie thérapeutique |

84. Décembre 1992

- | | |
|--|-------------------------|
| 85. Pr. AHALLAT Mohamed | Chirurgie Générale |
| 86. Pr. BENOUDA Amina | Microbiologie |
| 87. Pr. BENSOUA Adil | Anesthésie Réanimation |
| 88. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib | Radiologie |
| 89. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza | Gastro-Entérologie |
| 90. Pr. CHRAIBI Chafiq | Gynécologie Obstétrique |
| 91. Pr. DAOUDI Rajae | Ophtalmologie |
| 92. Pr. DEHAYNI Mohamed* | Gynécologie Obstétrique |
| 93. Pr. EL HADDOURY Mohamed | Anesthésie Réanimation |
| 94. Pr. EL OUAHABI Abdessamad | Neurochirurgie |
| 95. Pr. FELLAT Rokaya | Cardiologie |
| 96. Pr. GHAFIR Driss* | Médecine Interne |
| 97. Pr. JIDDANE Mohamed | Anatomie |
| 98. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 99. Pr. TAGHY Ahmed | Chirurgie Générale |
| 100. Pr. ZOUHDI Mimoun | Microbiologie |

Mars 1994

- | | |
|--|---|
| 101. Pr. AGNAOU Lahcen | Ophtalmologie |
| 102. Pr. AL BAROUDI Saad | Chirurgie Générale |
| 103. Pr. BENCHERIFA Fatiha | Ophtalmologie |
| 104. Pr. BENJAAFAR Nouredine | Radiothérapie |
| 105. Pr. BENJELLOUN Samir | Chirurgie Générale |
| 106. Pr. BEN RAIS Nozha | Biophysique |
| 107. Pr. CAOUI Malika | Biophysique |
| 108. Pr. CHRAIBI Abdelmajid | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 109. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT | Gynécologie Obstétrique |
| 110. Pr. EL AOUDAD Rajae | Immunologie |
| 111. Pr. EL BARDOUNI Ahmed | Traumato-Orthopédie |
| 112. Pr. EL HASSANI My Rachid | Radiologie |
| 113. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne |
| 114. Pr. EL KIRAT Abdelmajid* | Chirurgie Cardio- Vasculaire |
| 115. Pr. ERROUGANI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 116. Pr. ESSAKALI Malika | Immunologie |
| 117. Pr. ETTAYEBI Fouad | Chirurgie Pédiatrique |
| 118. Pr. HADRI Larbi* | Médecine Interne |
| 119. Pr. HASSAM Badredine | Dermatologie |
| 120. Pr. IFRINE Lahssan | Chirurgie Générale |
| 121. Pr. JELTHI Ahmed | Anatomie Pathologique |
| 122. Pr. MAHFOUD Mustapha | Traumatologie – Orthopédie |
| 123. Pr. MOUDENE Ahmed* | Traumatologie- Orthopédie |
| 124. Pr. OULBACHA Said | Chirurgie Générale |
| 125. Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie – Obstétrique |
| 126. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |

127. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

128. Pr. ABBAR Mohamed*
129. Pr. ABDELHAK M'barek
130. Pr. BELAIDI Halima
131. Pr. BRAHMI Rida Slimane
132. Pr. BENTAHILA Abdelali
133. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
134. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
135. Pr. CHAMI Ilham
136. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
137. Pr. EL ABBADI Najia
138. Pr. HANINE Ahmed*
139. Pr. JALIL Abdelouahed
140. Pr. LAKHDAR Amina
141. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

142. Pr. ABOUQUAL Redouane
143. Pr. AMRAOUI Mohamed
144. Pr. BAIDADA Abdelaziz
145. Pr. BARGACH Samir
146. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
147. Pr. BENZAOUZ Mustapha
148. Pr. CHAARI Jilali*
149. Pr. DIMOU M'barek*
150. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
151. Pr. EL MESNAOUI Abbes
152. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
153. Pr. FERHATI Driss
154. Pr. HASSOUNI Fadil
Hygiène
155. Pr. HDA Abdelhamid*
156. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
157. Pr. IBRAHIMY Wafaa
158. Pr. MANSOURI Aziz
159. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
160. Pr. RZIN Abdelkader*
161. Pr. SEFIANI Abdelaziz
162. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

163. Pr. AMIL Touriya*
164. Pr. BELKACEM Rachid

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie

- | | |
|--|------------------------------------|
| 165. Pr. BELMAHI Amin | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 166. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim | Ophtalmologie |
| 167. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale |
| 168. Pr. EL MELLOUKI Ouafae* | Parasitologie |
| 169. Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| 170. Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| 171. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 172. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 173. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| 174. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 175. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 176. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 177. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 178. Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| 179. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 180. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 181. Pr. BOULAICH Mohamed | O.RL. |
| 182. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 183. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 184. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 185. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 186. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 187. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 188. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 189. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 190. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 191. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 192. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 193. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 194. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 195. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 196. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

197. Novembre 1998

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 198. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 199. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |
| 200. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 201. Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| 202. Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 203. Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| 204. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 205. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 206. Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

207. Pr. BENKIRANE Majid* Hématologie
208. Pr. KHATOURI ALI* Cardiologie
209. Pr. LABRAIMI Ahmed* Anatomie Pathologique

Janvier 2000

210. Pr. ABID Ahmed* Pneumophtisiologie
211. Pr. AIT OUMAR Hassan Pédiatrie
212. Pr. BENCHERIF My Zahid Ophtalmologie
213. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd Pédiatrie
214. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine Pneumo-phtisiologie
215. Pr. CHAOUI Zineb Ophtalmologie
216. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale
217. Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale
218. Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie
219. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* Neurochirurgie
220. Pr. EL OTMANY Azzedine Chirurgie Générale
221. Pr. GHANNAM Rachid Cardiologie
222. Pr. HAMMANI Lahcen Radiologie
223. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim Anesthésie-Réanimation
224. Pr. ISMAILI Hassane* Traumatologie Orthopédie
225. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss Gastro-Entérologie
226. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* Anesthésie-Réanimation
227. Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation
228. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne

Novembre 2000

229. Pr. AIDI Saadia Neurologie
230. Pr. AIT OURHROUI Mohamed Dermatologie
231. Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie
232. Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale
233. Pr. BENCHEKROUN Nabiha Ophtalmologie
234. Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie
235. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation
236. Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie
237. Pr. EL IDGHIRI Hassan Oto-Rhino-Laryngologie
238. Pr. EL KHADER Khalid Urologie
239. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* Rhumatologie
240. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques
241. Pr. HSSAIDA Rachid* Anesthésie-Réanimation
242. Pr. LACHKAR Azzouz Urologie
243. Pr. LAHLOU Abdou Traumatologie Orthopédie
244. Pr. MAFTAH Mohamed* Neurochirurgie
245. Pr. MAHASSINI Najat Anatomie Pathologique
246. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie

247. Pr. NASSIH Mohamed*
248. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

- | | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 249. Pr. ABABOU Adil | Anesthésie-Réanimation |
| 250. Pr. AOUAD Aicha | Cardiologie |
| 251. Pr. BALKHI Hicham* | Anesthésie-Réanimation |
| 252. Pr. BELMEKKI Mohammed | Ophtalmologie |
| 253. Pr. BENABDELJLIL Maria | Neurologie |
| 254. Pr. BENAMAR Loubna | Néphrologie |
| 255. Pr. BENAMOR Jouda | Pneumo-phtisiologie |
| 256. Pr. BENELBARHDADI Imane | Gastro-Entérologie |
| 257. Pr. BENNANI Rajae | Cardiologie |
| 258. Pr. BENOUACHANE Thami | Pédiatrie |
| 259. Pr. BENYOUSSEF Khalil | Dermatologie |
| 260. Pr. BERRADA Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 261. Pr. BEZZA Ahmed* | Rhumatologie |
| 262. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi | Anatomie |
| 263. Pr. BOUHOUCHE Rachida | Cardiologie |
| 264. Pr. BOUMDIN El Hassane* | Radiologie |
| 265. Pr. CHAT Latifa | Radiologie |
| 266. Pr. CHELLAOUI Mounia | Radiologie |
| 267. Pr. DAALI Mustapha* | Chirurgie Générale |
| 268. Pr. DRISSE Sidi Mourad* | Radiologie |
| 269. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 270. Pr. EL HIJRI Ahmed | Anesthésie-Réanimation |
| 271. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid | Neuro-Chirurgie |
| 272. Pr. EL MADHI Tarik | Chirurgie-Pédiatrique |
| 273. Pr. EL MOUSSAIF Hamid | Ophtalmologie |
| 274. Pr. EL OUNANI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 275. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil | Radiologie |
| 276. Pr. ETTAIR Said | Pédiatrie |
| 277. Pr. GAZZAZ Miloudi* | Neuro-Chirurgie |
| 278. Pr. GOURINDA Hassan | Chirurgie-Pédiatrique |
| 279. Pr. HRORA Abdelmalek | Chirurgie Générale |
| 280. Pr. KABBAJ Saad | Anesthésie-Réanimation |
| 281. Pr. KABIRI EL Hassane* | Chirurgie Thoracique |
| 282. Pr. LAMRANI Moulay Omar | Traumatologie Orthopédie |
| 283. Pr. LEKEHAL Brahim | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 284. Pr. MAHASSIN Fattouma* | Médecine Interne |
| 285. Pr. MEDARHRI Jalil | Chirurgie Générale |
| 286. Pr. MIKDAME Mohammed* | Hématologie Clinique |
| 287. Pr. MOHSINE Raouf | Chirurgie Générale |
| 288. Pr. NABIL Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 289. Pr. NOUINI Yassine | Urologie |

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 290. Pr. OUALIM Zouhir* | Néphrologie |
| 291. Pr. SABBAH Farid | Chirurgie Générale |
| 292. Pr. SEFIANI Yasser | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 293. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia | Pédiatrie |
| 294. Pr. TAZI MOUKHA Karim | Urologie |

Décembre 2002

- | | |
|---|---|
| 295. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* | Anatomie Pathologique |
| 296. Pr. AMEUR Ahmed * | Urologie |
| 297. Pr. AMRI Rachida | Cardiologie |
| 298. Pr. AOURARH Aziz* | Gastro-Entérologie |
| 299. Pr. BAMOU Youssef * | Biochimie-Chimie |
| 300. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 301. Pr. BENBOUAZZA Karima | Rhumatologie |
| 302. Pr. BENZEKRI Laila | Dermatologie |
| 303. Pr. BENZZOUBEIR Nadia* | Gastro-Entérologie |
| 304. Pr. BERNOUSSI Zakiya | Anatomie Pathologique |
| 305. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya | Psychiatrie |
| 306. Pr. CHOHO Abdelkrim * | Chirurgie Générale |
| 307. Pr. CHKIRATE Bouchra | Pédiatrie |
| 308. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique |
| 309. Pr. EL ALJ Haj Ahmed | Urologie |
| 310. Pr. EL BARNOUSSI Leila | Gynécologie Obstétrique |
| 311. Pr. EL HAOURI Mohamed * | Dermatologie |
| 312. Pr. EL MANSARI Omar* | Chirurgie Générale |
| 313. Pr. ES-SADEL Abdelhamid | Chirurgie Générale |
| 314. Pr. FILALI ADIB Abdelhai | Gynécologie Obstétrique |
| 315. Pr. HADDOUR Leila | Cardiologie |
| 316. Pr. HAJJI Zakia | Ophtalmologie |
| 317. Pr. IKEN Ali | Urologie |
| 318. Pr. ISMAEL Farid | Traumatologie Orthopédie |
| 319. Pr. JAAFAR Abdeloihab* | Traumatologie Orthopédie |
| 320. Pr. KRIOULE Yamina | Pédiatrie |
| 321. Pr. LAGHMARI Mina | Ophtalmologie |
| 322. Pr. MABROUK Hfid* | Traumatologie Orthopédie |
| 323. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* | Gynécologie Obstétrique |
| 324. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* | Cardiologie |
| 325. Pr. MOUSTAINE My Rachid | Traumatologie Orthopédie |
| 326. Pr. NAITLHO Abdelhamid* | Médecine Interne |
| 327. Pr. OUJILAL Abdelilah | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 328. Pr. RACHID Khalid * | Traumatologie Orthopédie |
| 329. Pr. RAISS Mohamed | Chirurgie Générale |
| 330. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* | Pneumophtisiologie |
| 331. Pr. RHOU Hakima | Néphrologie |
| 332. Pr. SIAH Samir * | Anesthésie Réanimation |

333. Pr. THIMOU Amal
 334. Pr. ZENTAR Aziz*
 335. Pr. ZRARA Ibtisam*

Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

336. Pr. ABDELLAH El Hassan
 337. Pr. AMRANI Mariam
 338. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 339. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 340. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 341. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 342. Pr. BOULAADAS Malik
 343. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 344. Pr. CHAGAR Belkacem*
 345. Pr. CHERRADI Nadia
 346. Pr. EL FENNI Jamal*
 347. Pr. EL HANCHI ZAKI
 348. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 349. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 350. Pr. HACHI Hafid
 351. Pr. JABOUIRIK Fatima
 352. Pr. KARMANE Abdelouahed
 353. Pr. KHABOUZE Samira
 354. Pr. KHARMAZ Mohamed
 355. Pr. LEZREK Mohammed*
 356. Pr. MOUGHIL Said
 357. Pr. NAOUMI Asmae*
 358. Pr. SAADI Nozha
 359. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 360. Pr. TARIB Abdelilah*
 361. Pr. TIJAMI Fouad
 362. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

363. Pr. ABBASSI Abdellah
 364. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 365. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 366. Pr. ALLALI Fadoua
 367. Pr. AMAR Yamama
 368. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 369. Pr. AZIZ Nouredine*
 370. Pr. BAHIRI Rachid
 371. Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie

372. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
373. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
374. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
375. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
376. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
377. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
378. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
379. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
380. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
381. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
382. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
383. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
384. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
385. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
386. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
387. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
388. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
389. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
390. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
391. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtiham	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie

445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie

486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUIFI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie

Pr. ZOUHAIR Said*
Pr. L'kassimi Hachemi*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamya
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

** Enseignants Militaires*



Dédicaces



A Mes Très Chers Parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A mon cher Frère Rachid et son épouse Noura

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.

A mon cher frère Majid et son épouse AMAL

Aucune dédicace ne saurait exprimer ma profonde considération, mon respect et mon amour. Votre simplicité, votre compréhension et votre encouragement m'ont toujours été d'un énorme soutien dans les moments de solitude et m'ont été source d'énergie et d'ambition.

Puisse dieu tout puissant vous prêter santé, prospérité, amour et bonheur dans toute votre vie.

A ma chère sœur Naoual et son époux Mostafa

Aucun mot, aucune dédicace ne pourrait exprimer la relation qui nous lie.

Votre bonté et votre générosité sont sans limites.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect, ma considération et mon amour.

A mes chers Frères Abdelghafour et Anouar

Votre aide, votre générosité, ont été pour moi une source de courage et de confiance.

Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous assurer mon profond amour et ma grande reconnaissance.

J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur, et vous'aide à réaliser tous vos vœux.

A Ma Chère Amie Noha

Merci pour ton amour, ton amitié. Tu étais toujours là pour me soutenir, m'aider et m'écouter.

Que Dieu te protège et te procure joie et bonheur et que notre amitié reste à jamais.

A la Famille Bekkari

J'ai toujours senti que vous êtes ma deuxième famille que j'aime et je respecte.

Je vous remercie pour tous ce que vous m'avez apportés.

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.



Remerciements



À

NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ZOUHDI MIMOUN

Professeur de microbiologie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter aimablement de présider notre jury ;

Nous sommes très sensibles à votre courtoisie et à votre aimable accueil ;

Permettez-nous, cher Maître, de vous exprimer notre profond respect et notre grande estime, ainsi que notre respectueux dévouement.

À

*NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR: CHOKAIRI Omar
Professeur de l'histologie-embryologie et cytogénétique*

Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger notre travail ;

Vous nous avez consacré votre temps précieux et votre aimable sollicitude sans réserve ;

Vos conseils et vos suggestions nous ont été très précieux, nous espérons être dignes de votre confiance ;

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de nos vifs remerciements et de notre grande estime.

À
NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
Monsieur LE PROFESSEUR AIT OMAR Hassan
Pédiatre à l'hôpital d'enfant Souissi-Rabat

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse ;

Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude pour la bienveillance et la simplicité avec lesquels vous nous avez accueilli ;

Veillez croire à l'expression de notre respect et notre grande reconnaissance.

À

NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RHRAB Brahim

Gynéco-obstétrique à l'hôpital de maternité Souissi -Rabat

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans notre jury ;

Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail ;

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre sincère reconnaissance.



*Liste des figures, des
tableaux et des abréviations*



Liste des figures

Figure 1. La segmentation : de l'œuf à la morula

Figure 2. Frise chronologique des principaux événements durant l'organogenèse

Figure 3. Principales étapes des développements embryonnaire et fœtal

Figure 4. L'embryon dans la muqueuse utérine: les échanges entre la mère et l'embryon

Figure 5. Structure du placenta

Figure 6 : quelques grands repères en tératogenèse

Liste des tableaux

Tableau 1. Médicaments tératogènes contre-indiqués en cours de grossesse

Tableau 2. Médicaments utilisables en cours de grossesse malgré leurs effets tératogènes

Tableau 3. Médicaments pour lesquels un effet tératogène est soupçonné

Tableau 4 : Médicaments contre-indiqués en fin de grossesse en raison d'un effet fœto-toxique

Tableau 5. Médicaments utilisables pendant la grossesse, mais dont les risques fœtaux et/ou néonataux nécessitent une prévention et/ou une surveillance

Tableau 6 : Démarche préventive

Tableau 7 : Démarche prospective

Tableau 8 : Démarche rétrospective

Liste des abréviations

ADN	: acide désoxyribonucléique
AFTN	: spina bifida
AINS	: anti inflammatoires non stéroïdiens
ARN	: acide ribonucléique
b HCG	: Hormone chorionique gonadotrope
CO	: oxyde de carbone
COX2	: cyclo- oxygénase 2
FDA	: food and drug administration
G	: gramme
HTA	: hypertension artérielle
IEC	: inhibiteur d'enzyme de conversion
IgG	: immunoglobuline G
IRM	: imagerie par résonance magnétique
IV	: intraveineuse
mg/j	: milligramme par jour
mm	: millimètre
OGE	: organes génitaux externes
PTU	: Propylthiouracil
QI	: quotient intellectuel
SA	: semaine d'aménorrhée
SNC	: système nerveux central



Sommaire



Introduction	1
PREMIERE PARTIE : Grossesse et principes de pharmacologie fœto- maternelle	3
I. RAPPELS EMBRYOLOGIQUES	4
I.1 Développement embryonnaire :	4
I.2 Développement du placenta:	10
I.3 Structure du placenta à terme:	12
II. PASSAGE TRANSPLACENTAIRE DES MEDICAMENTS	14
II.1 Caractéristiques du placenta humain :	14
II.2 Mécanisme du passage transplacentaire des médicaments :	15
II.2.1 Diffusion passive	15
II.2.2 Diffusion facilitée	15
II.2.3 Transport actif	16
II.2.4 Endocytose	16
II.3 Facteurs influençant le transfert placentaire	16
II.3.1 Age gestationnel	16
II.3.2 Liaison aux protéines plasmatiques	17
II.3.3 Caractéristiques hémodynamiques de la circulation placentaire	18
II.3.4 pH	18
II.4 Biotransformation des médicaments au niveau placentaire :	19
II.4.1 Généralités sur le métabolisme des médicaments	19
II.4.2 Métabolisme placentaire des médicaments	19

II.5 Influence des facteurs maternels sur le passage transplacentaire :	20
II.5.1 Pharmacocinétique maternelle	20
II.5.2 Modalités d'administration des médicaments	21

**Deuxième partie : Principes de la tératologie humaine : le risque
médicamenteux 22**

**III. PRINCIPES DE LA TERATOLOGIE HUMAINE : LE RISQUE
MÉDICAMENTEUX 23**

III.1 Définition:	23
III.2 Rappel historique	23
III.3 Effet tératogène des médicaments	25
III.4 Les facteurs déterminants l'effet tératogène du médicament	25
III.4.1 Influence du stade du développement	26
III.4.2 Sensibilité génétique	30
III.4.3 Sensibilité spécifique de l'embryon	30
III.4.4 Dose tératogène	31
III.4.5 Influence des facteurs maternels	32
III.4.6 Influence des facteurs associés	32
III.5 Mécanismes d'action des médicaments tératogènes	33
III.5.1 Interférence avec les acides nucléiques	33
III.5.2 Diminution de l'apport d'énergie et d'osmolarité	34
III.5.3 Inhibition d'enzymes	34
III.5.4 Autres modes d'action	34

III.6 Différents risques encourus	35
III.6.1 Risques malformatifs	35
III.6.2 Effets tératogènes comportementaux	38
III.7 Méthodes d'évaluation des risques	39
III.7.1 Chez l'animal :	39
III.7.2 Chez l'homme :	40
III.8 Relation mutagenèse et tératogenèse	42
III.8.1 Les types de mutations	43
A. <i>Les mutations géniques</i>	43
B. <i>Les mutations chromosomiques et génomiques.</i>	44
III.8.2 Origine des mutations	44
Troisième partie : Les Médicaments tératogènes	46
IV. LES MEDICAMENTS TERATOGENES :	47
IV.1 Médicaments tératogènes formellement contre-indiqués	47
IV.2 Médicaments tératogènes que l'on peut néanmoins utiliser en cours de la grossesse	49
IV.3 Médicaments pour lesquels un effet tératogène est soupçonné	52
IV.4 Médicaments dont les risques fœtaux et/ou néonataux nécessitent une prévention et/ou une surveillance, voire une contre-indication	54
IV.5 Aspects pratiques :	59
IV.5.1 Démarche préventive	59
IV.5.2 Démarche prospective	60

IV.5.3 Démarche rétrospective	61
Quatrième partie : Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention	65
V. ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA	
PREVENTION	66
A. Rôle d'éducateur sanitaire	66
B. Hygiène de la grossesse	68
C. Conseils du pharmacien lors de la délivrance de médicaments à la femme enceinte	70
1. La délivrance de médicaments hors prescription médical	70
2. Délivrance de médicaments sur prescription médicale	72
Conclusion	73
Résumé	
Bibliographie	



Introduction



La prise des médicaments au cours de la grossesse suscite généralement une certaine inquiétude chez les femmes enceintes, partagée en partie par le corps médical.

Cette inquiétude trouve sa source dans le drame du thalidomide, qui fut certainement le point de départ de recherches plus intenses pour mieux protéger la femme enceinte et l'enfant d'accidents parfois irréparables.

Pour autant, cette inquiétude est loin d'être toujours justifiée ou appropriée aux circonstances dans lesquelles une grossesse a été exposée. Il en découle parfois des interruptions de grossesse ou, plus souvent, des arrêts intempestifs de traitements indispensables à l'équilibre thérapeutique maternel, exposant la mère à un risque de décompensation en cours de grossesse. Donc, la prescription de médicaments à une femme enceinte doit être bien réfléchie en évaluant son bénéfice par rapport au risque. Les connaissances en matière de tératogénicité et de foetotoxicité sont très inégales d'une spécialité à l'autre. De plus, plusieurs études ont rapporté une forte proportion de femmes exposées aux médicaments pendant leur grossesse et près d'une femme sur cinq a recours à l'automédication. Aussi, il faut informer les patientes sur les risques potentiels liés à la prise de médicaments non évalués ou dont l'innocuité n'est pas démontrée chez la femme enceinte.

Ce travail se propose d'apporter quelques éléments de réponse aux professionnels de santé qui se posent des questions, toujours plus nombreuses, concernant l'utilisation des médicaments pendant la grossesse ou la période périnatale.



*PREMIERE PARTIE :
Grossesse et principes de
pharmacologie foeto-maternelle*



I. RAPPELS EMBRYOLOGIQUES

I.1 Développement embryonnaire :

La première étape du développement, essentielle pour la création d'un nouvel organisme, au cours de laquelle les gamètes mâles et femelles s'unissent est appelée fécondation. L'œuf humain est une cellule contenant peu de réserves et la mise en place des structures placentaires est indispensable à sa survie et à son développement. La période embryonnaire dure 56 jours, c'est-à-dire 8 semaines à compter depuis la fertilisation pendant laquelle l'embryon développe l'essentiel de ses tissus [1].

Pendant les premiers jours qui suivent la fécondation, le zygote subit une série de divisions dont l'ensemble est appelé la segmentation. Ces divisions, sans croissance cellulaire, partagent le volumineux zygote en de nombreuses cellules filles appelées blastomères.

Après quatre jours, on compte 16 à 32 cellules et les blastomères forment une structure rassemblant à une petite mûre, appelée de ce fait morula (figure 1). La séparation des blastomères en précurseurs de l'embryoblaste et du trophoblaste s'effectue à ce stade. Ce sont donc les cellules de la morula qui sont à l'origine de l'embryon, mais également du placenta et de ses structures annexes.

Le trajet de l'embryon jusqu'à la muqueuse utérine (développée en dentelle utérine) où il va s'implanter (nidation), dure de sept à dix jours. C'est au cours des deuxième et troisième semaines que se différencient les trois feuillets fondamentaux : endoderme, ectoderme et mésoderme, qui sont à l'origine des quelques 200 types cellulaires de notre organisme [2,3].

Dès la mise en place de ces trois feuillets, les principaux organes se forment, c'est l'organogenèse.

A 5 semaines de développement, l'embryon baigne dans un sac rempli de liquide amniotique. Il mesure 7 mm. Il est relié au placenta par le cordon ombilical :

A 6 semaines, la face est plus détaillée. Les gonades indifférenciées sont en place. Les quatre cavités cardiaques sont bien délimitées. Les lobes pulmonaires, la rate, les mains, l'intestin sont bien différenciés. Le cerveau continue son développement et les deux hémisphères cérébraux se constituent. Le pancréas apparaît. De nombreuses condensations tissulaires préfigurent les futures pièces osseuses. L'embryon mesure 17 mm.

A 7 semaines, la bouche se développe. Les reins continuent de se former. Les glandes sexuelles se différencient selon le sexe en testicules ou ovaires. Les doigts et les orteils sont individualisés. Les 110 pièces osseuses qui constitueront le squelette sont en place. Les gros vaisseaux sanguins sont visibles. Les bronches se ramifient. Les premiers muscles se forment. La moelle épinière se forme. L'embryon mesure 27 mm.

A 8 semaines, les yeux, les paupières, les oreilles et les os des membres se forment. Toutes les pièces cartilagineuses des membres sont en place. Les premiers points d'ossification apparaissent au niveau des vertèbres. Le foie et le cœur sont bien développés (figure 2). La langue est formée d'une ébauche unique médiane. Les lèvres sont bien séparées des lames dentaires. Le larynx est bien constitué. L'estomac prend sa forme et sa place définitives. Le rectum est nettement séparé de l'ensemble vessie-urètre. Les tubules rénaux se forment. A 51 jours de vie, l'embryon mesure 28 mm.

A la fin du 2^o mois, il y a une rotation des membres qui se fait en sens contraire aux membres supérieurs et inférieurs : ainsi sera permise la flexion des coudes et des genoux. L'embryon mesure 3 cm et pèse 11 g.

Les premiers mouvements actifs apparaissent. L'utérus a la taille d'une orange [4,5].

A partir du 3^o mois, l'embryon poursuit son développement et devient fœtus (figure3). A noter que c'est au cours de ces 8 premières semaines que se développent tous les tissus et organes du corps, mais aussi les principales pathologies, c'est une période critique pour le déterminisme des malformations pendant laquelle l'embryon est le plus vulnérable aux influences environnementales comme les virus et les agents tératogènes.

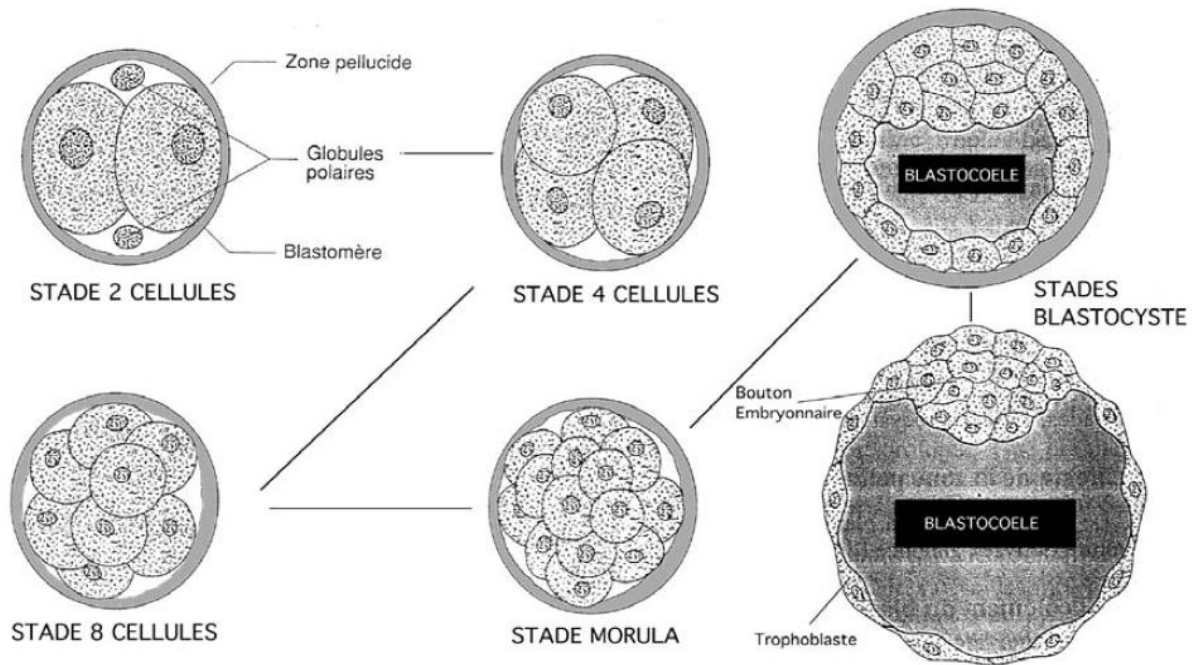


Figure 1. La segmentation : de l'œuf à la morula[6].

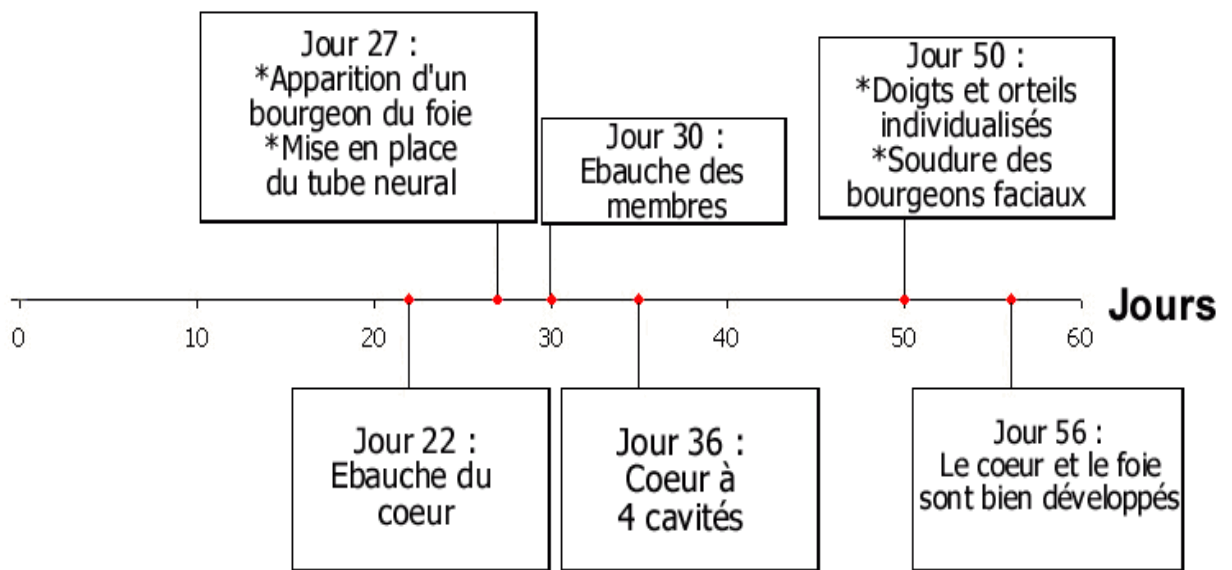


Figure 2. Frise chronologique des principaux événements durant l'organogénèse [7].

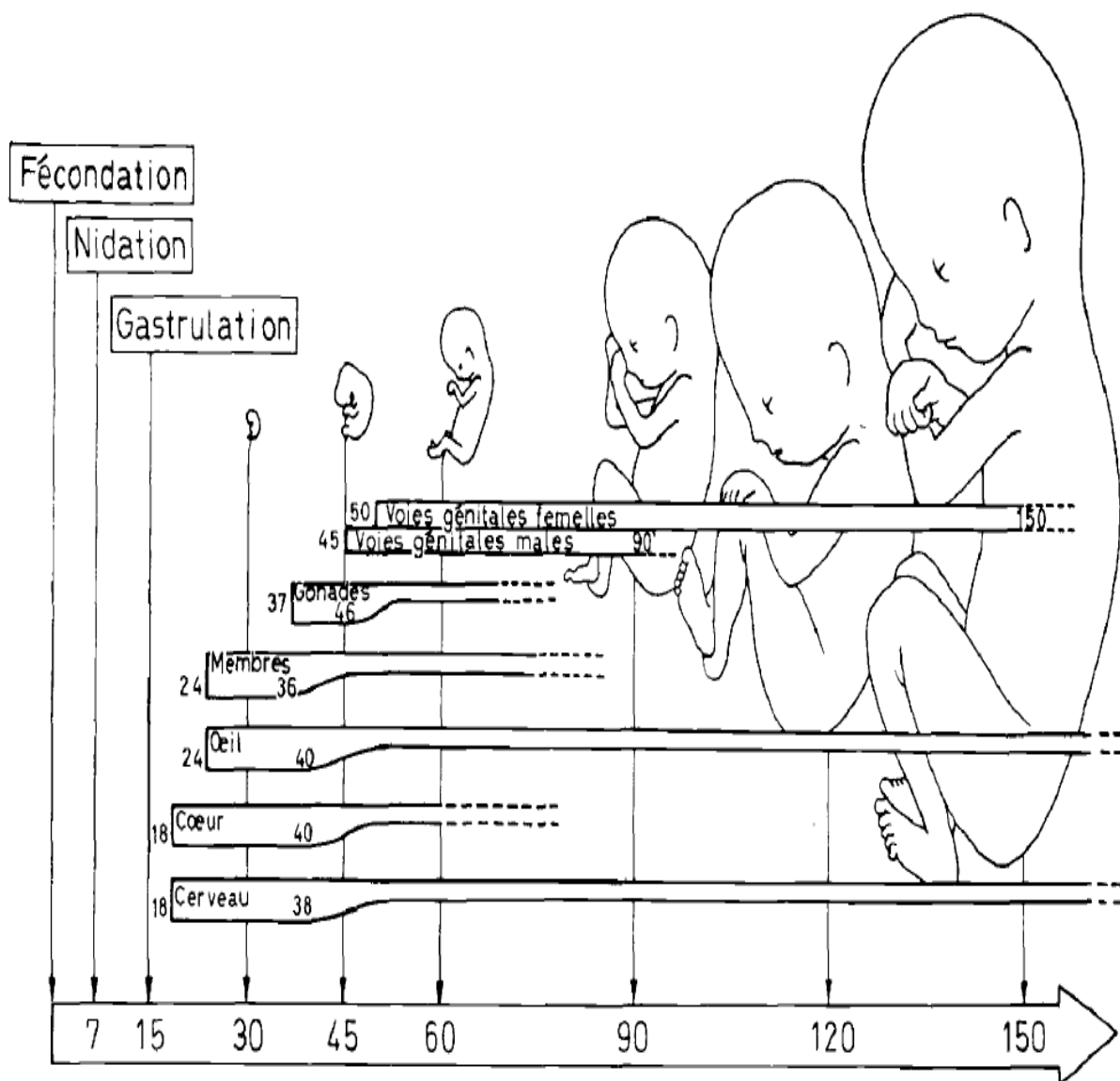


Figure 3. Principales étapes des développements embryonnaire et fœtal [8].

I.2 Développement du placenta:

Le placenta est un organe qui relie la mère à l'embryon, Il fait partie des annexes embryo-fœtales, qui sont composées du cordon ombilical, du placenta, des membranes amniotiques enveloppant le sac amniotique occupé par le liquide amniotique et l'embryon puis le fœtus. C'est un organe éphémère mais indispensable aux échanges entre la mère et son bébé. (Figure 4)

La formation du placenta est induite par le blastocyste logé dans l'endomètre qui provoque la réaction déciduale de la paroi utérine. Cette transformation de la muqueuse utérine est dépendante de la stimulation d'hormones sécrétées par le placenta et l'ovaire [9]. La différenciation du placenta commence par la formation de lacunes vasculaires qui sont alimentées par le sang maternel déversé par les artères spiralées. La circulation foeto-placentaire commence à être fonctionnelle vers la 3ème semaine de gestation lorsque les vaisseaux fœtaux font communiquer le placenta avec les tissus du corps de l'embryon. Le développement du placenta continue pendant toute la gestation pour s'adapter aux besoins métaboliques de l'embryon en croissance. La circulation placentaire se divise en deux circulations distinctes, la circulation fœtale et la circulation maternelle, qui sont séparées par la barrière placentaire [9,10]. Cette barrière contrôle les échanges métaboliques entre l'embryon et la mère, et protège l'embryon puis le fœtus d'une grande partie des toxiques et pathogènes (bactéries, virus) auxquels la mère est exposées. Mais elle 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 (retard de développement, retard mental, anomalies de formation des organes) [10,11].

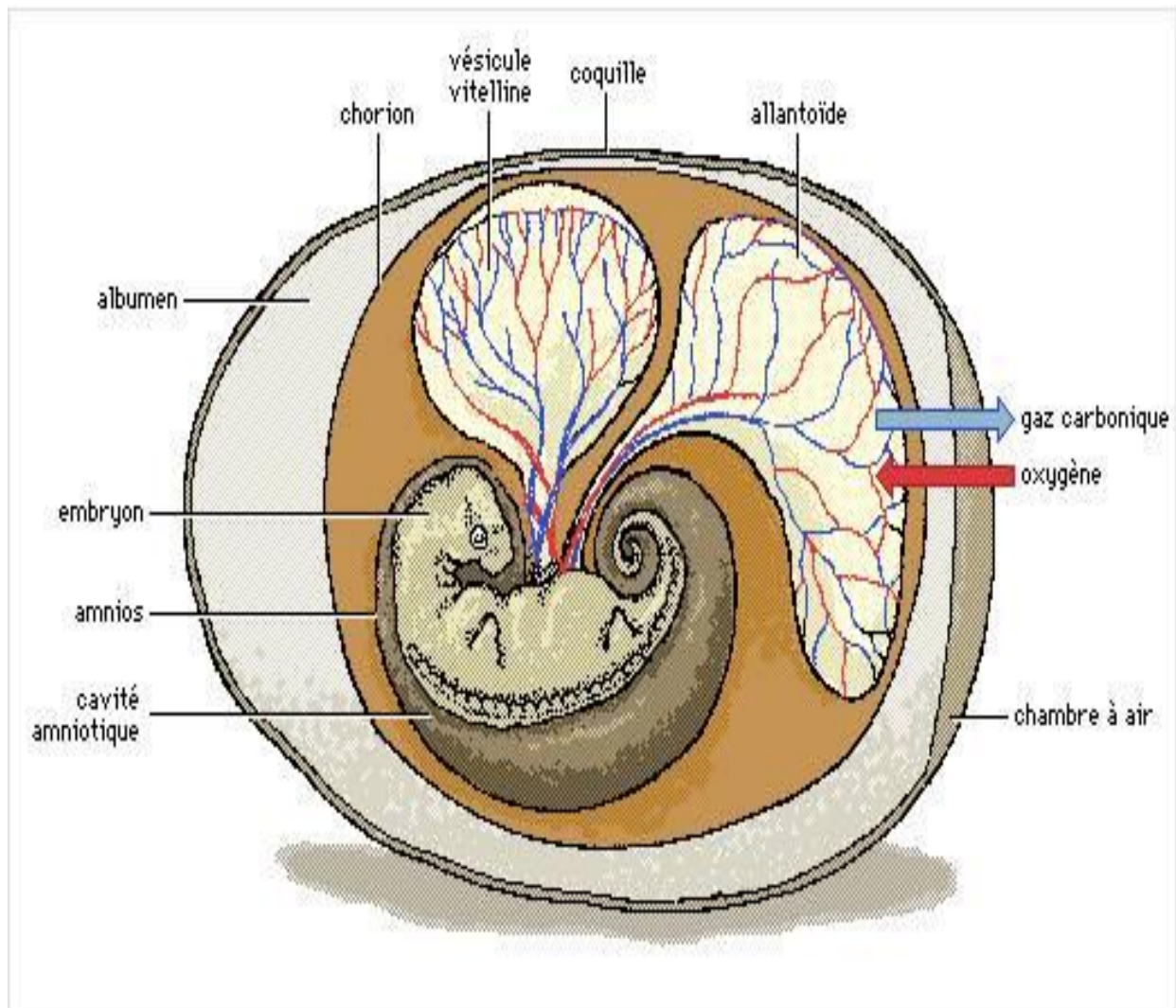


Figure 4. L'embryon dans la muqueuse utérine: les échanges entre la mère et l'embryon [12].

I.3 Structure du placenta à terme:

À terme, le placenta normal a la forme d'un disque de 15 à 20 centimètres de diamètre, de 2 à 3 centimètres d'épaisseur. Il pèse de 400 à 600 grammes, soit 1/6 du poids du fœtus. Il se prolonge sur les côtés par les membranes ovulaires (chorion, amnios). La face maternelle, collée à l'utérus, comprend la plaque basale, qui correspond à la muqueuse utérine transformée (caduque), puis la plaque chorale, solidement ancrée dans la muqueuse utérine par des villosités-crampons. D'autres villosités sont situées entre ces deux plaques. Chacune, tapissée par une paroi, contient une artériole et une veinule. La face fœtale, sur laquelle s'insère le cordon ombilical, qui relie le placenta au fœtus, est lisse, luisante, tapissée par l'amnios transparent, sous lequel courent les vaisseaux placentaires [10,13,14].

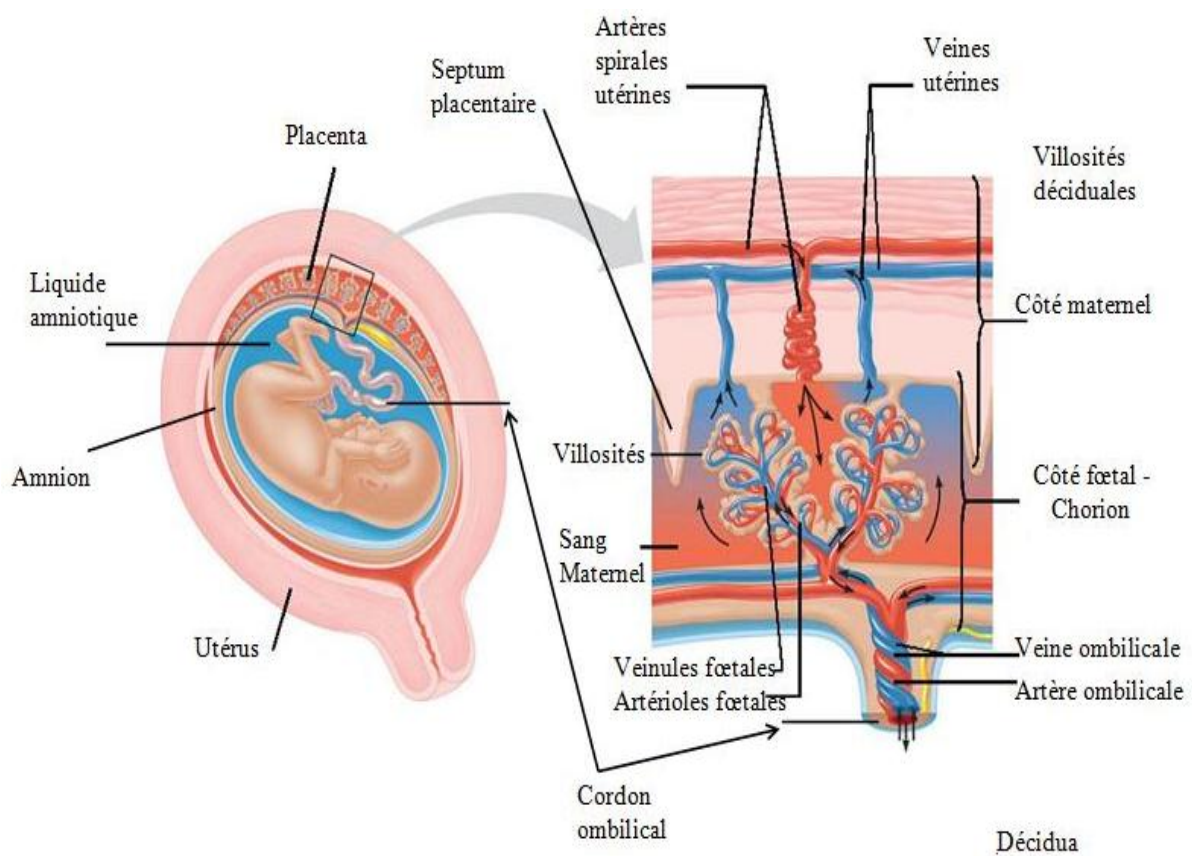


Figure 5. Structure du placenta [15].

II. PASSAGE TRANSPLACENTAIRE DES MEDICAMENTS

La plupart des échanges d'agents pharmacologiques passent par le placenta, par l'intermédiaire des circulations maternelle et fœtale. Très peu de transferts directs se produisent entre le compartiment maternel et la cavité amniotique, et la plupart des produits atteignant la cavité amniotique après une administration à la mère doivent d'abord être présents dans la circulation fœtale. De même, certains médicaments passent le placenta vers le compartiment fœtal et ne sont pas retrouvés dans le liquide amniotique [16].

II.1 Caractéristiques du placenta humain :

Le placenta humain se caractérise comme suit :

- Hémochorial : il érode l'endothélium des vaisseaux sanguins, et entre en contact avec le sang maternel, et ce, à partir du 11ème jour de la grossesse.
- Discoïdal : il est implanté sous forme de disque.
- Déciduaire : l'expulsion du placenta entraîne la chute de caduques ou décidues d'une part et une hémorragie d'autre part.
- Pseudo-cotylédonaire : les villosités placentaires sont regroupées en amas, sous forme de cotylédons.

La structure du placenta fait que les circulations sanguines maternelles et fœtales restent distinctes et non communicantes jusqu'à la délivrance [17].

II.2 Mécanisme du passage transplacentaire des médicaments :

II.2.1 Diffusion passive

La diffusion passive est le mécanisme qui assure le passage transplacentaire de la plupart des médicaments. La membrane placentaire est lipoprotéique et se comporte comme une membrane semi-perméable. La vitesse à laquelle les molécules sont transférées par diffusion passive répond à la loi de Fick.

Le passage d'une molécule à travers une membrane semi-perméable dépend de l'épaisseur de la membrane (X), de sa surface (A), de la concentration de la molécule de part et d'autre de la membrane (C_m : concentration sanguine maternelle de la molécule ; C_f : concentration sanguine fœtale de la molécule) et de la constante de diffusion (K) de cette molécule. La vitesse de diffusion est égale à : $KA (C_m - C_f) / X$. Ce mécanisme ne consomme pas d'énergie et n'est pas bloqué par d'autres molécules [18, 19,20].

II.2.2 Diffusion facilitée

La diffusion facilitée met en jeu un système de transporteur spécifique et permet le transfert des molécules dans le sens du gradient de concentration à une vitesse plus grande que celle prédite par la loi de Fick. Ce transfert est le plus souvent stéréospécifique, il peut être inhibé par un analogue structural. Il a été invoqué pour le bromure de pancuronium dont le transfert est diminué par l'administration concomitante de chlorure de succinylcholine et pour la céphalexine (mise en évidence in vitro) [21].

II.2.3 Transport actif

Le transport actif requiert également un transporteur spécifique, mais il permet, en revanche, d'assurer le transport de molécules contre un gradient de concentration et nécessite un apport d'énergie. Très peu de médicaments sont transférés par ce mécanisme, qui semble ne concerner que des molécules endogènes comme les aminoacides, la créatine, le sodium, le calcium et le phosphate. Certains éléments permettent de penser que le transfert des molécules voisines de molécules endogènes comme la méthyldopa et les antimétabolites (5 fluoro-uracile) s'effectue selon ce mécanisme [21,22].

II.2.4 Endocytose

L'endocytose permet le passage des macromolécules à travers le placenta. Les immunoglobulines G (IgG) d'origine maternelle traversent le placenta. Le mécanisme de transfert semble dépendre de la présence de récepteurs au fragment Fc des IgG, sur la membrane syncytiotrophoblastique. Les IgG exogènes administrées par voie IV (intraveineuse) à des femmes enceintes semblent être transférées par le même mécanisme d'endocytose que les Ig d'origine maternelle [22].

II.3 Facteurs influençant le transfert placentaire

II.3.1 Age gestationnel

L'épaisseur et la surface, aussi bien que la perméabilité du placenta varient au cours de la gestation, expliquant que l'âge gestationnel influence le transfert des médicaments sur le fœtus. Sur le plan anatomique, le poids du placenta augmente beaucoup plus rapidement, en début de grossesse, que celui du fœtus. Ensuite, la croissance du fœtus continue alors que celle du placenta se ralentit,

de telle sorte que vers le milieu de gestation le poids du fœtus excède celui du placenta. A terme le poids du placenta ne correspond plus qu'à 14% du poids de fœtus. Sur le plan histologique la vascularisation se modifie au cours de la gestation facilitant les échanges fœto-maternels. Les terminaisons deviennent plus minces, les capillaires deviennent plus larges et plus intimement accolés à la surface des parois villosités.

L'épaisseur des membranes passe ainsi de 25 μ m en début de gestation à 2 μ m à terme. La surface d'échange passe de 3,4 m² à la 28eme semaine à 12,6 m² à la 40eme semaine [23].

II.3.2 Liaison aux protéines plasmatiques

Les liaisons protéiques et/ou tissulaires de part et d'autre d'une membrane sont un facteur limitant du transfert transmembranaire. Pour un même médicament, les liaisons aux protéines plasmatiques diffèrent souvent dans les compartiments maternel et fœtal. En effet, les concentrations en protéines liantes et l'affinité de leurs sites de liaisons pour un médicament donné diffèrent dans les deux compartiments. Les concentrations des diverses protéines plasmatiques augmentent progressivement chez le fœtus au cours de la grossesse. À terme, les concentrations en albumine plasmatique sont voisines des concentrations maternelles mais celles de la glycoprotéine acide sont nettement plus faibles chez le fœtus. En revanche, l'affinité des protéines fœtales est réduite, et il en résulte, malgré une concentration plasmatique plus faible, une concentration de la forme libre à l'équilibre égale de part et d'autre du placenta. Il est très difficile de prévoir quel sera le passage transplacentaire d'une molécule en se basant sur la seule connaissance de son pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques [18].

II.3.3 Caractéristiques hémodynamiques de la circulation placentaire

Le flux sanguin placentaire conditionne la quantité de médicament disponible localement pour un transfert placentaire. Ses variations modifient le passage rapide dit « flux-dépendant » de certaines molécules non ionisées et très liposolubles, mais n'altèrent pas celui de molécules transférées lentement car fortement ionisées et peu liposolubles.

Différents facteurs peuvent influencer les débits sanguins placentaires maternel et fœtal :

- * L'obstruction des vaisseaux qui se produit pendant les contractions utérines au cours du travail spontané.
- * L'administration de substances vaso-actives telles que les catécholamines, l'angiotensine II.
- * La lidocaïne, qui entraîne une bradycardie fœtale et peut freiner le retour fœto-maternel de ce produit, en diminuant le débit sanguin fœtal [24].

II.3.4 pH

En fin de gestation, le pH sanguin fœtal est d'environ 0,1 à 0,15 unités inférieures au pH sanguin maternel. Ce gradient de pH favorise l'accumulation des médicaments basiques du côté fœtal et, à l'inverse, diminue la concentration des médicaments acides du côté fœtal. Une acidose fœtale, peut augmenter ce gradient de pH et peut entraîner une accumulation de molécules basiques comme la bupivacaine du côté fœtal [25].

II.4 Biotransformation des médicaments au niveau placentaire :

II.4.1 Généralités sur le métabolisme des médicaments

Les médicaments sont le plus souvent des substances hydrophobes qui, après administration, doivent être transformées en composés hydrophiles afin de faciliter leur élimination urinaire et biliaire.

Le métabolisme hépatique des médicaments et des xénobiotiques est classiquement divisé en deux phases successives. Au cours de la phase I, les médicaments subissent des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Cette première étape du métabolisme, dite de fonctionnalisation, est largement dominée par les réactions d'oxydation catalysées par les cytochromes P450 dont la propriété caractéristique est de pouvoir métaboliser une grande variété de substrats, stéroïdes endogènes, médicaments et xénobiotiques exogènes.

Ces réactions peuvent aboutir à la formation de composés réactifs, souvent toxiques, dont l'accumulation est dangereuse pour l'organisme. Dans un second temps, phase II du métabolisme, les médicaments subissent des processus de détoxification et des réactions de conjugaison pour aboutir à des métabolites inactifs. Ils consistent à adjoindre au médicament un radical de poids moléculaire élevé afin d'augmenter la polarité de la molécule. La qualité et la vitesse d'élimination des médicaments sont donc dépendantes de l'équilibre entre les réactions de phase I et phase II [26].

II.4.2 Métabolisme placentaire des médicaments

Les biotransformations réalisées par le placenta sont nombreuses, classées en phase 1 (fonctionnalisation) et phase 2 (conjugaison). Étudiées *in vitro*, elles sont faibles par rapport à celles du foie. Parmi les activités cytochromes P450,

l'activité P450 19A1 (aromatase), responsable de la conversion placentaire des androgènes en estrogènes, est importante. L'activité cytochrome P450 1A1, responsable du métabolisme des hydrocarbures aromatiques, est fortement induite chez les femmes enceintes qui fument. Les données concernant les réactions de phase 2 sont limitées. Une activité glutathion S-transférase a été détectée. L'influence du métabolisme placentaire sur le transfert des médicaments paraît donc limitée, sauf dans le cas des stéroïdes. En revanche, certaines activités sont fortement inductibles, par le tabac notamment. Les conséquences fœtales de ces inductions enzymatiques sont à l'étude [18].

II.5 Influence des facteurs maternels sur le passage transplacentaire :

Les concentrations plasmatiques fœtales des médicaments qui traversent le placenta dépendent directement des concentrations plasmatiques maternelles, donc de leur pharmacocinétique chez la mère et leur mode d'administration.

II.5.1 Pharmacocinétique maternelle

Toutes les étapes du devenir des médicaments dans l'organisme sont modifiées pendant la grossesse. La durée de vidange gastrique augmente alors que la motilité intestinale diminue.

Le retentissement sur l'absorption intestinale est variable en fonction des médicaments. La distribution dans l'organisme maternel est principalement altérée par les modifications du poids corporel (et de sa teneur en eau et graisses), du débit cardiaque et des protéines plasmatiques. Ainsi, l'augmentation du volume plasmatique d'environ 50 % accompagnée d'une diminution de la teneur en protéines plasmatiques (notamment en albumine) augmente le volume de distribution de nombreux médicaments, comme

l'ampicilline ou la caféine. Le métabolisme hépatique semble peu modifié. En revanche, l'élimination rénale des médicaments est progressivement modifiée par l'augmentation du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. Ainsi, de nombreux médicaments sont éliminés plus rapidement pendant la grossesse ; par exemple, la clairance de la digoxine est multipliée par deux en fin de grossesse [27,28].


Les études pharmacocinétiques chez la femme enceinte sont peu nombreuses, il est impossible de dégager des règles précises permettant de prévoir quels facteurs modifient les paramètres pharmacocinétiques au cours de la grossesse.

II.5.2 Modalités d'administration des médicaments

L'administration d'une thérapeutique médicale peut être réalisée selon deux modes : transfert maternofoetal ou injection directe.

Le passage transplacentaire des médicaments par diffusion passive dépend du gradient de concentration fœto-maternel. Ce dernier dépend de la posologie reçue par la mère et du rythme d'administration. Il est plus élevé, mais de manière transitoire, après administration intraveineuse rapide, ou de manière plus durable après des doses plus élevées.

Après une dose unique administrée soit par voie intraveineuse, soit par voie orale, l'état d'équilibre n'est pas atteint du fait de la cinétique de ce médicament dans le compartiment fœtal. Après administration d'une perfusion continue ou après administrations répétées, il est en théorie possible d'obtenir un état d'équilibre du rapport des concentrations maternofoetales après un délai suffisamment long [25].



*Deuxième partie :
Principes de la tératologie
humaine : le risque
médicamenteux*

III. PRINCIPES DE LA TERATOLOGIE HUMAINE : LE RISQUE MEDICAMENTEUX

III.1 Définition:

On définit tératogène tout médicament, substance chimique, virus ou polluant qui perturbe le développement normal de l'embryon et du fœtus. La tératologie est donc l'étude des anomalies du développement fœtal, que ce soit sur le plan structurel ou fonctionnel, avec ses manifestations typiques telles que le développement fœtal insuffisant, l'avortement ou la mort in utero, la carcinogenèse et les malformations [4].

III.2 Rappel historique

La tératologie est née de l'anatomie descriptive des fœtus malformés et s'est ensuite développée pour devenir un domaine multidisciplinaire complexe, touchant à la clinique, à l'épidémiologie, à la pharmacologie, à l'embryologie et à la biologie cellulaire et moléculaire [4].

Historiquement, le tératogène le plus connu est la thalidomide, un hypnotique-sédatif également utilisé dans le traitement de la lèpre et de la tuberculose. Ce désastre des années 1960 a démenti l'idée, autrefois très répandue, selon laquelle le placenta pouvait protéger le fœtus contre les médicaments. En effet, à la suite de son administration, entre le 27^e et le 42^e jour après la conception, de graves malformations aux membres sont apparues avec, en dehors de cet intervalle, des anomalies cardiaques et rénales. Bien que 20 à 30 % des fœtus aient été atteints de manière caractéristique, l'effet tératogène est resté méconnu pendant des années, engendrant par la suite la crainte que n'importe quel médicament pris au cours de la grossesse puisse représenter un danger. La plupart des tératogènes ne provoquent en effet pas de malformations

d'une incidence comparable à celle de la thalidomide, et des lésions aussi typiques, ce qui rend difficile leur identification immédiate.

Ainsi, moins de 30 médicaments sont actuellement connus pour être certainement tératogènes chez l'homme aux doses thérapeutiques, et peu d'entre eux sont d'usage courant [29,30]. D'autres médicaments précédemment considérés tératogènes tels que le diazépam, les contraceptifs oraux, les spermicides, les salicylés et la dioxylamine associée à la pyridoxine (Bendectin[®]) ont par la suite été reconnus comme sûrs grâce à des études plus approfondies [30, 31,32].

Dans les années 1970, un procès avait été engagé aux États-Unis contre le laboratoire producteur du Bendectin[®], antiémétique connu, parce qu'il était considéré tératogène. Le médicament fut donc retiré du marché en 1982, privant ainsi les femmes américaines d'antiémétiques approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) pendant de nombreuses années, ce qui eut pour conséquence l'augmentation des hospitalisations pour vomissements gravidiques. Des médicaments similaires n'ont pas été interdits dans d'autres pays car l'absence de danger a été démontrée [33].

Après ces expériences, on a estimé qu'il serait suffisant d'étiqueter les substances comme tératogènes pour en éviter l'administration pendant la grossesse. Mais cette stratégie s'est révélée insuffisante quand l'isotrétinoïne fut introduite pour le traitement de l'acné dans les années 1980. Cette substance, bien que clairement définie comme étant tératogène sur la notice, a frappé de nombreuses familles, par ignorance ou parce que la grossesse n'avait pas été prévue, ou en raison de l'échec du moyen contraceptif utilisé. Les anomalies congénitales ainsi provoquées furent très graves, touchant l'oreille, le cerveau, le

cœur et le thymus. Un véritable programme de prévention fut donc mis en place en 1989 : le RetinoidPregnancyPrevention Program comprenant un processus de consensus informé détaillé sur la nécessité d'une contraception efficace [34].

Cependant, aujourd'hui encore, les dérivés de ce médicament représentent un important risque tératogène chez les patientes fertiles.

III.3 Effet tératogène des médicaments

Les risques des médicaments sur le fœtus dépendent de plusieurs facteurs : le terrain génétique et maternel, la nature et la dose médicamenteuse, la chronologie des prises, mais surtout le stade de grossesse où les médicaments seront pris. En première approche sont connus les risques tératogènes, donnant la plupart du temps des atteintes morphologiques visibles à la naissance ou détectées dans les premières années de vie. Mais d'autres effets existent et doivent être pris en considération : ce sont les risques comportementaux détectés à long terme.

III.4 Les facteurs déterminants l'effet tératogène du médicament

Pour estimer le risque tératogène de la prise d'un médicament durant la grossesse, il faut prendre en compte le moment d'exposition à ce médicament, la constitution génétique de l'embryon, la dose tératogène, et l'état physiologique ou pathologique de la mère. Ces facteurs 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 chez l'embryon [13,35].

III.4.1 Influence du stade du développement

A. La période dite d'insensibilité aux agents tératogènes

Elle s'étend de la fécondation jusqu'à la fin du stade (de l'embryon) didermique et dure environ 2 semaines. Elle inclut par conséquent la période de la vie libre de l'embryon (de la fécondation au 6^e jour) et la nidation (6^e au 11^e jour).

Durant cette période l'embryon peut être tué (il est notamment sensible à de faibles doses de radiations ionisantes ou d'agents antimitotiques). S'il survit à l'action de l'agent tératogène, il se développe normalement après régulation. Ces possibilités de régulation rendent compte du fait que les cellules de l'embryon sont totipotentes jusqu'au stade morula (un blastomère peut suffire pour reconstruire un individu entier) et qu'au stade blastula leurs potentialités restent très élevées : une cellule tuée sera donc facilement remplacée.

Aucune anomalie ne peut être déterminée durant cette période, exception faite de mosaïques chromosomiques (cas théorique d'un agent tératogène interférant avec la dynamique du fuseau mitotique) [20,36,37,38].

B. La période de grande sensibilité tératogénique

Elle correspond à la période embryonnaire du 15^e jour à la fin de la 8^e semaine de la gestation. Elle comprend la gastrulation, période au cours de laquelle sont mis en place les 3 feuillets primitifs qui sont les précurseurs des organes, et la phase d'organogenèse.

Durant cette période, les facteurs tératogènes déterminent des anomalies graves qui sont souvent létales, ou au moins très visibles et invalidantes.

En règle générale, les anomalies sont d'autant plus graves qu'elles sont déterminées précocement.

Chaque organe présente une période de sensibilité qui lui est spécifique :

Le système nerveux central est sensible du 18^e jour (date d'apparition de la plaque neurale) jusqu'après la naissance. Les périodes de grande sensibilité du cœur (20^{ème} au 50^{ème} jour) et de l'œil (20^{ème} au 60^{ème} jour) sont précoces; celle des organes génitaux externes est plus tardive (7^{ème} -10^{ème} semaine).

Un agent tératogène affecte souvent, simultanément, le développement de plusieurs organes ayant la même période de sensibilité (syndrome poly malformatif) [37, 38,39].

Cette période est d'autant plus dangereuse qu'elle correspond au début de la grossesse, date à laquelle une femme ne se sait pas toujours être enceinte et pendant laquelle l'automédication est maximale du fait de divers malaises ressentis.

C. La période de sensibilité modérée aux agents Tératogènes

Elle couvre la période fœtale, qui commence à la fin du deuxième mois et se poursuit jusqu'à l'accouchement. La morphogénèse est pratiquement achevée et l'on assiste, au cours de cette longue phase, à des phénomènes de croissance et de maturation histologique et enzymatique des organes en place (système nerveux central, organes génitaux, reins...). Les agressions ne se traduiront plus, à partir de ce stade, par des malformations morphologiques proprement dites, mais par des altérations de deux types : des atteintes fœtopathiques ou une fœtotoxicité [40,41].

Il existe trois types d'altérations foetopathiques : des altérations de structures normales préexistantes (nécroses, amputations...), des anomalies histologiques (formation de kystes, anomalies d'organisation des tissus...) et des anomalies fonctionnelles (retard psychomoteur, troubles du comportement, troubles endocrinologiques...). La mise en évidence de ces troubles est souvent tardive par rapport à la naissance, allant de quelques mois pour le développement psychomoteur à plusieurs années pour les effets carcinogènes transplacentaires (diéthylstilbestrol) [8, 40, 41].

Ainsi, tout au long de la vie prénatale, que ce soit en période embryonnaire comme au cours de la période fœtale, une perturbation des processus physiologiques du développement est potentiellement vectrice de conséquences dont il est trop simpliste d'affirmer qu'elles seront d'autant plus graves que plus précoces.

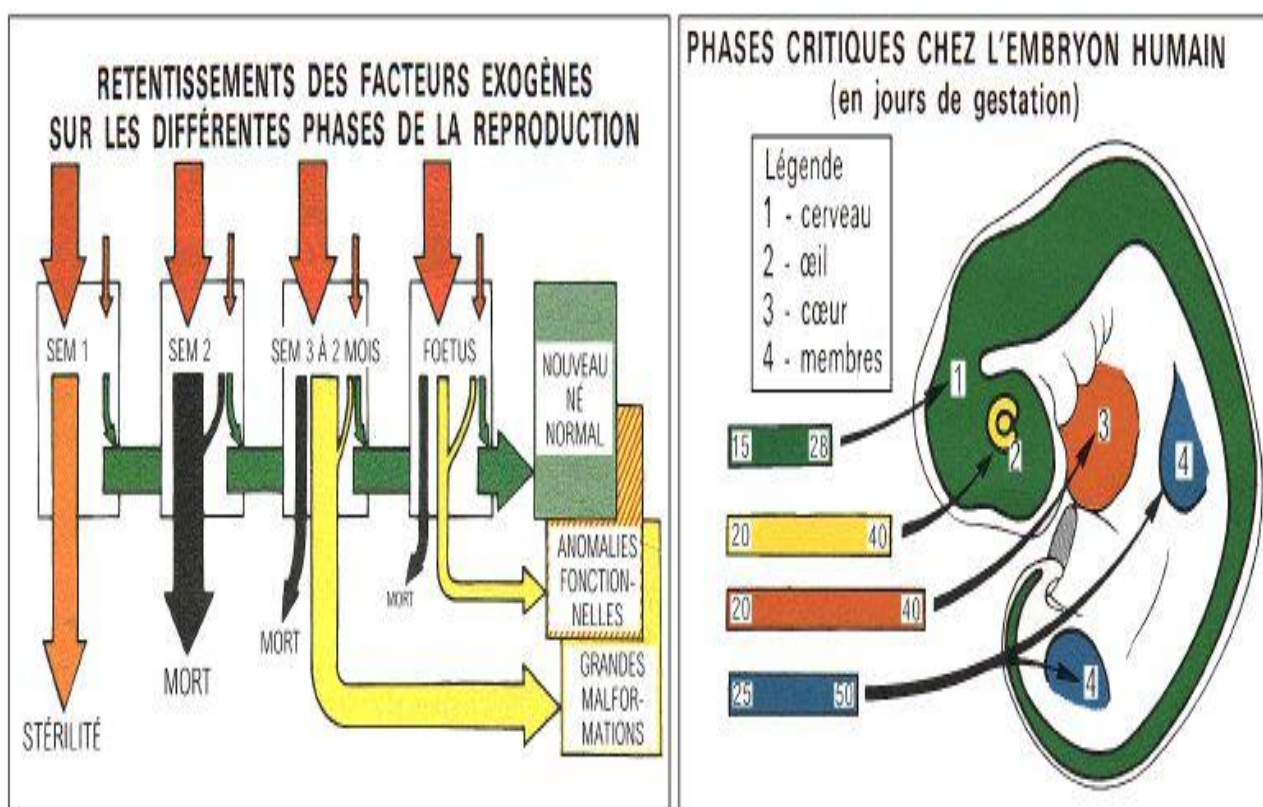


Figure 6 : Quelques grands repères en tératogénèse. [42]

III.4.2 Sensibilité génétique

La réaction de l'embryon aux agents tératogènes dépend de sa constitution génétique.

La notion de sensibilité individuelle variable aux différents agentstératogènes doit être soulignée. En effet, pour une même exposition médicamenteuse ou toxique, la réponse embryofœtale est extrêmement variable. Ceci peut répondre à deux hypothèses : la première est la variation individuelle du métabolisme maternel, la seconde est la sensibilité intrinsèque liée au génotype embryofœtal susceptible de modifier le métabolisme médicamenteux [36].

L'effet tératogène est variable suivant les espèces : c'est le cas de cortisone.

Ce produit entraîne des malformations multiples chez le lapin et la souris alors qu'elle n'est pas nocive pour l'embryon humain [43].

A l'intérieur même de l'espèce humaine, il existe 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 mal formés. D'autres parts, on a constaté que des populations sont plus sujettes à certaines malformations congénitales [36,43].

Les gènes sont important en terme de réponse aux tératogènes: ces résultats signent la difficulté d'extrapoler les résultats de l'animal à l'homme.

III.4.3 Sensibilité spécifique de l'embryon

L'embryon est plus sensible que l'adulte à l'action des médicaments, cela est principalement dû à une immaturité métabolique et notamment à l'absence de mécanismes de conjugaison nécessaires à la détoxification [20,44].

D'autre part, la circulation fœtale est particulière car elle privilégie certains organes tels que le cerveau et le cœur (ils sont donc exposés de façon répétée aux médicaments. Ce sont les organes cibles des malformations potentielles).

A l'inverse, le rein et le foie sont deux organes immatures.

Le médicament subit le cycle tube digestif-rein. Il arrive par la circulation sanguine au fœtus. Il est filtré par un rein immature, éliminé dans le liquide amniotique Or le fœtus réabsorbe le liquide amniotique donc le médicament retourne dans le tube digestif, d'où les passages multiples du médicament dans le fœtus [20, 44,45].

III.4.4 Dose tératogène

L'embryon est souvent plus sensible que la mère à l'action toxique. Ainsi, une molécule administrée à dose non toxique pour la mère peut se révéler tératogène chez l'embryon. Il existe souvent un écart entre les doses toxiques pour la mère et celles qui sont actives chez le fœtus.

Mais, il arrive pour certaines substances que l'écart diminue et devienne virtuel : les malformations n'ont alors pas le temps de se manifester avant que l'organisme maternel ne soit touché [46].

Cet effet dose a également été mis en évidence avec la série des anthelminthiques dérivés du benzimidazole qui sont embryoléthaux, tératogènes et foetotoxiques.

Les fréquences des malformations, des pertes de poids et de la mortalité augmentent quand on élève la posologie quotidienne. Aux posologies les plus fortes, l'effet tératogène devient masqué en partie par l'effet embryoléthale et ceci de plus en plus à mesure qu'on augmente la dose.

Des doses fortes interviennent donc dans le déterminisme des anomalies collectives mais des doses faibles peuvent parfois suffire à provoquer des malformations sans entraîner la mort de l'embryon [46,47].

III.4.5 Influence des facteurs maternels

A. Conditions physiologiques :

Des observations expérimentales étayées par des données cliniques montrent que les risques de malformation sont plus grands chez des sujets très jeunes et plus encore chez les sujets âgés. En ce qui concerne l'état nutritionnel, ce sont surtout les déficiences en vitamines, en substances minérales et en acides aminés essentiels qui se sont avérés capables de perturber la reproduction chez différentes espèces [48].

B. Conditions pathologiques :

Différentes maladies en particulier les affections chroniques et les maladies métaboliques (diabète, HTA) constituent des facteurs favorisant l'apparition des malformations [49].

III.4.6 Influence des facteurs associés

L'hypothèse d'une interférence de facteurs physiques ou médicamenteux lors de l'administration d'un tératogène a été évoquée. On pourrait alors avoir annulation, addition ou potentialisation des effets.

Une substance non tératogène peut d'ailleurs acquérir cette propriété si on l'associe à un autre agent. La vitamine A, par exemple, employée à des doses non tératogènes en même temps que l'on provoque un stress chez le rat induit des malformations [47].

III.5 Mécanismes d'action des médicaments tératogènes

L'embryon et l'adulte n'ont pas le même comportement vis-à-vis d'un médicament. Ils constituent deux systèmes biologiques distincts. Il faut donc ne pas confondre le pouvoir toxique d'une substance avec son pouvoir embryotoxique. Les mécanismes d'actions ne sont pas toujours les mêmes dans les deux cas [47].

Un médicament peut agir directement ou indirectement sur l'embryon pour provoquer des malformations congénitales. Une action directe sur le fœtus est possible car beaucoup de substances chimiques données à une femelle gravide traversent le placenta et atteignent le fœtus sans être modifiées. D'autres substances peuvent provoquer des malformations sans agir directement sur le fœtus [50].

Etant donné le nombre de molécules possédant un pouvoir tératogène, il existe de nombreux mécanismes pouvant intervenir dans les effets tératogènes:

III.5.1 Interférence avec les acides nucléiques

De nombreux agents tératogènes interfèrent pendant la réplication, la transcription des acides nucléiques ou durant la translation de l'ARN.

On peut classer dans cette catégorie les agents alkylants, les antimétabolites et les agents d'intercalation. Certaines de ces molécules sont actives par elles mêmes, d'autres nécessitent une bioactivation comme les aflatoxines et la thalidomide. Bien que certains toxiques conduisent aussi à des métabolites réactifs, ceux-ci sont très instables pour atteindre l'embryon (tétrachlorure de carbone et les nitrosamides). C'est pour cela que ces toxines ne sont pas tératogènes [47].

III.5.2 Diminution de l'apport d'énergie et d'osmolarité

Certains tératogènes peuvent modifier l'apport d'énergie nécessaire au métabolisme général en diminuant la disponibilité des substrats, soit directement (carence alimentaire), soit par la présence d'analogues ou d'antagonistes des vitamines ou d'acides aminés essentiels. Une hypoxie ou des molécules induisant cette hypoxie (CO, CO₂) peuvent aussi être tératogènes par modification des voies métaboliques l'oxygène indispensables ou sans doute aussi par la production de déséquilibres osmotiques. Ces phénomènes provoquent des œdèmes et des hématomes qui entraîneront des distorsions et des ischémies tissulaires [47].

III.5.3 Inhibition d'enzymes

Des inhibiteurs comme le 5-fluoro-uracile peuvent provoquer des malformations par interférence avec la croissance et la différenciation du fait de l'inhibition de la thymidilate synthétase [51,52].

III.5.4 Autres modes d'action

L'hypervitaminose A peut être associée à des lésions ultrastructurales des membranes cellulaires d'embryons chez les rongeurs. Ce mécanisme pourrait expliquer le caractère tératogène de la vitamine A.

Toutefois, le mode d'action de nombreuses molécules tératogènes reste incertain. Un tératogène potentiel pourra ou ne pourra pas exercer son effet en fonction de plusieurs facteurs comme la bioactivation, la stabilité des métabolites réactifs, la possibilité de traverser la barrière placentaire et la possibilité de détoxification des tissus embryonnaires [53].

III.6 Différents risques encourus

III.6.1 Risques malformatifs

Ce sont des effets massifs, générateurs de malformations détectables la plupart du temps à la naissance[54].

A. *Fréquence*

Pour apprécier l'augmentation d'incidence d'une malformation que l'on suppose être la conséquence d'une agression extérieure en cours de grossesse, il faut essayer en premier lieu de se baser sur la fréquence des malformations dans la population générale. Cette fréquence est parfois difficile à apprécier avec exactitude, pour deux raisons essentiellement :

- * Une forte proportion d'embryons malformés n'arrive pas au terme de la gestation. L'étude du caryotype de produits d'avortements spontanés indique, par exemple, qu'une majorité des embryons porteurs d'anomalies chromosomiques meurt précocement, au cours du 1er trimestre de la grossesse.
- * Certaines anomalies peuvent passer complètement inaperçues (ex.: agénésie rénale unilatérale).

Globalement, il semble que de 2 à 4 % des enfants environ naissent porteurs d'une malformation (malformations mineures et majeures confondues).

Les causes des malformations sont inconnues dans 65 à 70 % des cas. Les causes médicamenteuses ou toxiques ne représenteraient que de 4 à 5 % des cas. Cette dernière estimation faite par WILSON en 1977 ne fait pas apparaître la notion de gravité de ces atteintes et surestime vraisemblablement le risque

médicamenteux réel. Néanmoins, l'étiologie médicamenteuse existe malheureusement, mais dans une faible proportion [55,56, 57,58].

B. Classification des malformations :

Les principaux types de malformations que l'on peut observer sont [59] :

Agénésie : absence d'un organe, pouvant être la conséquence d'une absence de différenciation ou de prolifération cellulaire.

Hypoplasie : insuffisance du développement d'un organe, souvent secondaire à une insuffisance de prolifération cellulaire.

Dysplasie : organisation anormale des cellules composant un tissu ou un organe.

Atrésie : absence de lumière d'un organe creux.

Atrophie : diminution d'une masse cellulaire consécutive à une dégénérescence cellulaire.

Ectopie : anomalie de la position d'un organe à l'intérieur du corps.

C. Mécanismes d'apparition des malformations

Ces mécanismes de tératogenèse permettent de comprendre et de classer les malformations congénitales d'une façon logique [60] :

- Le phénomène d'induction peut être perturbé et entraîne des déficiences d'organes. En effet l'induction permet le développement par l'action d'un tissu inducteur sur un tissu voisin dit compétent, et provoquant ainsi une modification de son évolution. Par exemple, une anomalie du canal de Wolff entraîne l'absence de diverticule urétéral, donc l'agénésie rénale correspondante.

- De même, l'absence de mouvement morphogénétique entraîne d'importantes anomalies d'organes comme des anencéphalies, des fentes latérales ou encore des ectopies testiculaires.

- Un autre mécanisme est la persistance de structures embryonnaires qui ont normalement une existence transitoire. Celles-ci peuvent persister totalement ou laisser un reliquat anormal.

Un bon exemple est la persistance du canal artériel qui s'oblitére normalement peu après la naissance.

- Une tentative de réparation peut expliquer certaines monstruosité. Après la destruction d'une partie de l'embryon, le reste tente de réguler cette déficience et crée une autre sorte de structure ce qui entraîne l'apparition d'une monstruosité. Celles-ci résultent alors de la fusion d'ébauches homologues rendues plus proches car l'organe qui les séparait est déficient. Par exemple, la cyclopie naît de l'avortement du bourgeon frontal qui est suivi par la fusion des deux yeux.

- Certaines cellules ont une mort programmée à un certain moment du développement. Or, cette absence de mort cellulaire programmée est aussi à l'origine de malformations congénitales. Ainsi, les membres inter digitées doivent se résorber et libérer les doigts. Si cela ne se produit pas, on est en présence d'une syndactylie.

- Le dysfonctionnement d'un organe fœtal est aussi à l'origine de malformations congénitales. Par exemple, la non jonction des tubes urinaires excréteurs dans le rein fœtal empêche une élimination urinaire normale, entraînant ainsi la formation de reins polykystiques.

- Parfois, des anomalies des annexes peuvent entraîner des anomalies du fœtus : des brides amniotiques peuvent ainsi causer des malformations des extrémités du fœtus.

- Un développement anarchique de cellules germinales ectopiques ou des cellules embryonnaires totipotentes peut expliquer certains tératomes.

- Des anomalies de la gastrulation (duplication de la chorde) expliquent la formation de monstres doubles. Ces anomalies sont rares et très graves.

III.6.2 Effets tératogènes comportementaux

Il s'agit de perturbations psychomotrices, cognitives ou émotionnelles.

Depuis plusieurs années, il est devenu clair que les observations morphologiques sont insuffisantes pour évaluer le risque tératogène ; il faut des indicateurs biochimiques du comportement et des indicateurs physiologiques.

Ces anomalies comportementales sont moins spectaculaires que les malformations visibles ou détectables, car elles respectent la forme. Mais sont plus inquiétantes, car latentes et toujours compatibles avec la vie. Elles peuvent ne se manifester que bien après la naissance.

Le début de la tératologie comportementale (Behaviourteratology) remonte aux années soixante par Werboff et al. (1961-1963). Depuis, les recherches sont devenues de plus en plus nombreuses. Cependant, elles sont restées difficiles à interpréter. Elles doivent déterminer si les changements du comportement sont accompagnés d'une altération de la croissance du physique, des réflexes et/ou de changements pathologiques [54].

Les effets comportementaux peuvent apparaître à doses inférieures à celles qui donnent des effets morphologiques, ou survenir quand l'exposition apparaît après l'organogenèse. Elles peuvent être très subtiles et se manifester très tard, ce qui en rend la détection difficile. En effet, il est actuellement établi par l'expérimentation animale que des atteintes précoces du SNC ne peuvent avoir de traduction clinique que très tardivement, à la puberté ou à l'âge adulte.

Malheureusement, les études disponibles chez l'homme portent sur des périodes d'évaluation relativement brèves, n'excédant pas en général, les premières années de vie [61].

III.7 Méthodes d'évaluation des risques

III.7.1 Chez l'animal :

Les expérimentations animales sont utiles en tant que méthode de dépistage pour suspecter la tératogénicité d'un médicament et pour l'étude du mécanisme d'action tératogène, mais leurs résultats ne permettent pas de prévoir la réponse chez l'homme, et ce pour des raisons biologiques et expérimentales (dosages élevés souvent employés chez l'animal) [62]. En effet, sur environ 1 600 médicaments étudiés, presque la moitié a provoqué des effets tératogènes chez l'animal bien que seule une trentaine de tératogènes aient été documentés chez l'homme. Les exemples en sont nombreux.

Des dosages élevés de benzodiazépines induisent des fentes palatines et labiales chez les animaux, mais pas chez l'homme. Les salicylés induisent des malformations cardiaques chez les animaux, mais pas chez l'homme. La prudence est donc de rigueur dans l'extrapolation des effets tératogènes de l'animal à l'homme afin de ne pas provoquer une anxiété inutile chez les femmes

enceintes et leurs familles, qui pourrait conduire à l'interruption d'une grossesse désirée [29, 30,62].

Le thalidomide est au contraire tératogène chez l'homme, mais pas chez l'animal, de même que le misoprostol qui provoque un tableau malformatif spécifique désigné sous le nom de séquence de Moebius. Il s'agit cependant d'exceptions car généralement, comme dans le cas de l'isotrétinoïne, ce sont surtout les expérimentations animales qui, en engendrant la suspicion de tératogénicité, sont en mesure d'éviter un désastre similaire à celui de la thalidomide [62].

III.7.2 Chez l'homme :

A. Cas isolés

Il s'agit d'observations éparses de malformations apparues chez des enfants de mères traitées pendant leur grossesse. Pris séparément, ces cas n'ont pas beaucoup de valeur sur le plan épidémiologique, mais leur convergence peut attirer l'attention d'observateurs attentifs.

L'alerte pour une substance est donc provoquée par l'accumulation d'observations similaires, tant sur le plan de la période d'exposition (chronologiquement compatible avec le type d'anomalie observée), que sur le plan du type de malformation. Il demeure toujours souhaitable (mais pas toujours possible) de vérifier ces alertes par des études épidémiologiques, afin d'essayer de chiffrer le risque malformatif et de compléter éventuellement le tableau initialement décrit[63]. Le résultat des études est souvent décevant, et l'on doit reconnaître que l'essentiel des agents tératogènes chez l'homme a été détecté grâce à des cas isolés, spontanément notifiés par des cliniciens judicieux [64].

B. Études épidémiologiques

Registres. Il s'agit de l'enregistrement systématique de cas cliniques. Ces registres peuvent porter sur des malformations (le plus souvent) ou sur une exposition à un médicament au cours de la grossesse (femmes sous lithium devenues enceintes). Les registres de malformations à la naissance permettent d'évaluer la fluctuation du pourcentage de malformations dans le temps et dans un espace géographique bien délimité, et éventuellement de faire une hypothèse sur la cause (par exemple, spina bifida et acide valproïque (Dépakine[®]) [65,66]. Le registre des « bébés lithium » a permis d'estimer l'incidence des malformations dues au lithium [67,68]. Les conclusions ainsi obtenues peuvent ensuite être réévaluées par deux types d'études épidémiologiques : rétrospectives (études cas témoins) ou prospectives (cohortes) [62].

Études cas témoins. Le principe est basé sur la comparaison d'une population de nouveau-nés malformés à des témoins non malformés (qui ont par ailleurs les mêmes caractéristiques). Par rapport à la cohorte, les effectifs sont réduits, la durée d'étude est courte et le coût est peu important. L'inconvénient principal tient aux biais qui peuvent s'introduire dans le choix de la population témoin et du mode d'interrogatoire, puisqu'on cherche à obtenir des mères des renseignements antérieurs à la naissance de leur enfant. Néanmoins, le meilleur exemple de l'intérêt de ce type d'approche est celui du diéthylstilbestrol, puisque c'est ainsi qu'un lien a été établi entre les adénocarcinomes du vagin et la prise de cette substance au cours de la grossesse [69].

Études comparatives de type cohorte. L'issue des grossesses d'un groupe de femmes exposées à un médicament est comparée à celles d'un groupe de femmes non exposées dans la même population. Les deux groupes sont suivis dès le début de la grossesse.

Ces recherches échappent à certains biais des études rétrospectives et leurs conclusions sont à priori plus solides. Cependant, elles souffrent également de difficultés d'interprétation, compte tenu de la multiplicité des expositions simultanées (médicamenteuses en particulier) et de l'importance des effectifs nécessaires pour affirmer que les malformations observées sont bien induites par un ou des xénobiotique(s), et ne sont pas le fruit d'une coïncidence [70].

Développement des systèmes de centres d'information sur le risque tératogène. Des centres de renseignements se sont développés dans différents pays et permettent d'obtenir un suivi de grossesses pour lesquelles une demande de renseignement a été effectuée. La difficulté est de pouvoir, pour l'exploitation, comparer à un groupe témoin [62, 71,72].

III.8 Relation mutagenèse et tératogenèse

La tératogenèse est la formation et le développement in utero d'anomalies aboutissant à des malformations ou à des monstruosité. La mutagenèse est la production des mutations, qui désignent une modification irréversible de la séquence d'un génome (ADN ou ARN). Les mutations peuvent être dues à des erreurs de copie du matériel génétique au cours de la division cellulaire, ou à l'exposition à des agents mutagènes (radiations, agents chimiques, virus). Une très grande partie des erreurs commises au cours de la réplication du génome sont corrigées immédiatement par des mécanismes complexes et efficaces de réparation de l'ADN, et seule une faible part de ces erreurs deviennent des

mutations transmises aux cellules-filles. Si une mutation affecte les cellules sexuelles (dites germinales), elle est transmise aux descendants de l'individu mutant. La nouvelle séquence du gène est alors appelé un allèle. Dans certains cas, cette mutation peut procurer un avantage sélectif ou au contraire être défaisant. (C'est la sélection naturelle). En revanche, pour la plupart des mutations accidentelles (provoquées par irradiation ou substances chimiques), si elle affecte les cellules non sexuelles (dites somatiques), la mutation ne se transmet pas et n'affectera donc que le sujet l'ayant subie directement. S'il y a une surproduction incontrôlée des cellules, il y a possibilité de création d'une tumeur pouvant évoluer vers un cancer. Au contraire, sans division excessive l'effet est négligeable [73].

III.8.1 Les types de mutations

A. Les mutations géniques

Elles affectent la structure du matériel génétique au sein d'un seul gène. Dues à des erreurs lors de la réplication de l'ADN, elles sont à l'origine de l'apparition d'allèles nouveaux.

Si elle porte sur un seul nucléotide, on parle de mutation ponctuelle [74].

Il peut y avoir :

- substitution d'un nucléotide par un autre
- addition (insertion) et suppression (délétion) : décalent le cadre de lecture, donc modifient tous les codons qui suivent.

B. Les mutations chromosomiques et génomiques.

Modifications quantitatives de l'information héréditaire. Ce sont des changements profonds dans la structure d'un ou de plusieurs chromosomes (mutations chromosomiques) ou des variations du nombre des chromosomes (mutations génomiques). Ces anomalies sont cytologiquement décelables et se définissent par un caryotype particulier [74].

III.8.2 Origine des mutations

A. Mutations spontanées

Les mutations spontanées résultent d'un processus naturel, et se produisent au moment de la réplication cellulaire. En général, elles sont rares et aléatoires, et donc elles constituent la principale source de diversité génétique, moteur de l'évolution [75].

B. Mutations induites par les agents 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 le cyclophosphamide, tératogène très connu, administré à la souris le 12^{ème} jour de la gestation, provoquait simultanément des malformations variées ainsi qu'un effet mutagène (micronoyaux et échange de chromatides sœurs) dans les hépatocytes du fœtus [76].

Les auteurs suggèrent que ces effets mutagènes peuvent contribuer indirectement à la présence des malformations. L'expression des deux phénomènes chez le même individu n'implique pas obligatoirement une causalité de l'un à l'autre [76,77].

Il faut remarquer que ces résultats sont obtenus avec une catégorie de substances bien particulière, celle des agents alkylants, qui sont des antiméiotiques puissants, il faut donc éviter de généraliser ces observations à d'autres classes de produits et dans l'état actuel des connaissances, ne pas extrapoler de la mutagénèse vers la tératogénèse, il convient donc d'évaluer le risque de chaque activité potentielle en tenant compte de ses modalités propres [73].



*Troisième partie :
Les Médicaments
tératogènes*



IV. LES MÉDICAMENTS TERATOGENES :

Nous n'aborderons ici que les médicaments les plus courants réputés pour leurs effets délétères durant la grossesse, que ce soit du fait de leur tératogénicité ou du risque fonctionnel induit pour le fœtus et /ou le nouveau-né.

Pour une plus grande clarté, les différents médicaments, leurs risques et la prise en charge recommandée en cas d'exposition sont présentés sous forme de tableaux (tableaux 1, 2, 3, 4, 5). Ces listes ne sont en aucun cas exhaustives.

IV.1 Médicaments tératogènes formellement contre-indiqués

Il s'agit de produits clairement malformatifs dont l'usage ne répond pas à une nécessité vitale en cours de grossesse. On y trouve essentiellement des dérivés de synthèse de la vitamine A : isotrétinoïne (Roaccutane®...), indiqué dans le traitement d'acnés sévères et acitrétine (Soriatane®), indiqué dans le traitement d'ichtyoses (tableau 1) [78].

Tableau 1. Médicaments tératogènes contre-indiqués en cours de grossesse

Médicament	Risque tératogène	Conduite à tenir en cas d'exposition au 1er trimestre
<p>Isotrétinoïne (Roaccutane® et génériques)</p>	<p>Risque malformatif ± 25 % pour l'isotrétinoïne orale. Malformations du système nerveux central, oreille externe, cœur et thymus.</p>	<p>Respect des indications et du programme de prévention de la grossesse. Contraception et bHCG un mois avant le début du traitement, poursuivie pendant toute la durée du traitement et un mois après l'arrêt du traitement. Si une grossesse est conçue pendant le traitement ou le mois qui suit l'arrêt : évaluation au cas par cas avec un service spécialisé.</p>
<p>Acitrétine (Soriatane®)</p>	<p>Risque non chiffré. Malformations prédominant au niveau du squelette. Rétinoïde de synthèse tératogène chez plusieurs espèces animales.</p>	<p>Respect des indications et des précautions d'emploi. Contraception et bHCG un mois avant le début du traitement, poursuivie pendant toute la durée du traitement et pendant 2 ans après l'arrêt du traitement. Si une grossesse est conçue pendant le traitement ou les 2 ans qui suivent l'arrêt : évaluation au cas par cas avec un service spécialisé.</p>
<p>Méthotrexate (Novatrex®...)</p>	<p>Risque non chiffré. Atteintes craniofaciales et squelettiques, avec retard de croissance.</p>	<p>Contraception pendant le traitement. En cas d'exposition en début de grossesse et si la grossesse est poursuivie, surveillance échographique : crâne, face, membres et croissance fœtale.</p>

IV.2 Médicaments tératogènes que l'on peut néanmoins utiliser en cours de la grossesse

Le bénéfice thérapeutique des molécules de cette catégorie, ajouté aux possibilités de surveillance prénatale de certaines malformations, permet d'envisager leur prescription chez la femme enceinte (pendant toute ou partie de la grossesse) malgré leur potentiel tératogène (tableau 2).

Il nous semble nécessaire d'insister sur les données récentes qui concernent l'acide valproïque. Ce médicament est actuellement utilisé à la fois en neurologie et en psychiatrie (Dépakine®, Depakote®, Dépamide®...). Son risque malformatif est très élevé (de l'ordre de 10 à 15 %) ce qui en fait l'anticonvulsivant le plus tératogène dans l'espèce humaine à ce jour. Les atteintes sont d'ordre morphologique et fonctionnel (diminution du QI verbal des enfants) [79,80]. À ce jour, tout doit être envisagé pour éviter l'administration d'acide valproïque aux femmes enceintes ou souhaitant le devenir. Malheureusement pour certaines patientes les alternatives ne sont pas toujours efficaces ou elles sont mal tolérées.

Le problème du relais thérapeutique plus « sûr » se pose également dans d'autres situations où le traitement efficace est tératogène : patientes recevant un anticoagulant oral dans le cadre d'une prothèse valvulaire cardiaque [64], patientes hyperthyroïdiennes sous carbimazole ne tolérant pas le propylthiouracile... [81].

Tableau 2. Médicaments utilisables en cours de grossesse malgré leurs effets tératogènes

Médicament	Risque tératogène	Conduite à tenir en cas d'exposition au 1er trimestre
<p>Acide valproïque (Dépakine®), Dépakote®, Dépamide®...)</p>	<p>Risque malformatif : 10 à 15 %.</p> <p>Anomalies morphologiques : spina bifida environ 2 % des cas (soit 40 fois plus que dans la population générale); anomalies cardiaques ; dysmorphie faciale ; craniosténoses ; malformations des membres ; atteintes rénales ethyospadias.</p> <p>Anomalies fonctionnelles post-natales : diminution du QI verbal sans diminution du QI global (augmentation des recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire).</p>	<p>Contraception efficace pendant le traitement.</p> <p>En cas de désir de grossesse : envisager un autre traitement.</p> <p>En cas d'exposition pendant le 1er trimestre de la grossesse, diagnostic prénatal orienté sur le tube neural (même si prise d'acide folique), le coeur (échographie cardiaque foetale), les membres, les reins, le crâne et la face.</p>
<p>Carbamazépine (Tégrétol®)</p>	<p>Risque malformatif : doublement du risque de base, donc environ 6 %.</p> <p>Principalement anomalies de fermeture du tube neural (AFTN : spina bifida, myéloménocèle...) et malformations cardiaques.</p>	<p>En prévision d'une grossesse, bien que non évaluée dans cette situation, la prévention de la survenue d'AFTN par 5 mg/j d'acide folique est proposée (1 mois avant et 2 mois après la conception).</p> <p>En cas d'exposition en début de grossesse : diagnostic prénatal orienté sur le tube neural (même si prise d'acide folique) et le coeur.</p>
<p>Phénytoïne (Dihydan®...), phénobarbital (Gardenal®...)</p>	<p>Risque malformatif : doublement du risque de base (3 % dans la population générale) donc environ 6 %.</p> <p>Atteintes principales : fentes faciales, cardiopathies, hypospadias.</p>	<p>En prévision d'une grossesse, bien que non évaluée dans cette situation, la prévention de la survenue des malformations par 5 mg/j d'acide folique est proposée (1 mois avant et 2 mois après la conception).</p> <p>En cas d'exposition en début de grossesse : diagnostic prénatal orienté principalement sur la face, le coeur, les OGE (hypospadias).</p>

<p>Lithium (Téralithe®, Neurolithium®...)</p>	<p>Malformations cardiaques. Risque difficile à chiffrer, mais $\leq 7\%$ (fréquence des malformations cardiaques dans la population générale : 0,5 à 1 %). Sur-représentation des anomalies d'Ebstein.</p>	<p>En cas d'exposition pendant la mise en place du cœur (de J 21 à J 56 post-conception) : échographie cardiaque fœtale réalisée par un spécialiste à partir de 22-24 SA.</p>
<p>Anticoagulants oraux = antivitamine K (warfarine : Coumadine®, acénocoumarol : Sintrom®, fluindione : Préviscan®)</p>	<p>Exposition pendant le 1er trimestre : Risque de « Fetalwarfarin syndrome » : 4 à 7%. Dismorphie faciale (os propres du nez hypoplasiques ou absents), hypoplasie des dernières phalanges des mains et des pieds, calcifications osseuses. Parfois atrésie des choanes, hypoplasie de corps vertébraux. Période à risque : entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée. Exposition au-delà de 9 semaines d'aménorrhée : Anomalies cérébrales dans environ 2 % des cas : hydrocéphalies, microcéphalies, atrophie optique.</p>	<p>En cas d'exposition pendant la période de risque de « fetal warfarin syndrome » : échographie du massif facial (os propres du nez) et du squelette. En cas d'exposition au-delà de 9 semaines d'aménorrhée : surveillance échographique du cerveau, voire IRM cérébrale fœtale. Dès le diagnostic de grossesse, relais par héparine pendant toute la grossesse si l'efficacité est comparable.</p>
<p>Carbimazole (Néomercazole®)</p>	<p>Risque non chiffré mais <i>a priori</i> faible. Plusieurs cas d'enfants/fœtus malformés : aplasies circonscrites du cuir chevelu (aplasia cutis), atrésies des choanes, atrésie de l'œsophage avec fistule oesotrachéale, dysmorphies faciales, anomalies de la paroi abdominale (omphalocèles, gastroschisis), absence ou hypoplasie des mamelons.</p>	<p>En cas de désir de grossesse : envisager de traiter par propylthiouracile (PTU) En cas d'exposition au cours du 1er trimestre : surveillance échographique de la face, de l'appareil digestif, de la paroi abdominale et de la thyroïde du fœtus. Relais par propylthiouracile (PTU) dès que possible, en surveillant la thyroïde fœtale.</p>

IV.3 Médicaments pour lesquels un effet tératogène est soupçonné

Il faudra compléter cette liste par deux molécules pour lesquelles récemment un effet tératogène semble se confirmer: misoprostol (Cytotec®) [82] et mycophénolatemofétil (Cellcept®) [83] (tableau 3). Les données actuelles convergent à partir de plusieurs dossiers cliniques ou de séries de patientes. Ceci mérite d'être confirmé mais également d'être pris en compte en cas de prescription chez des femmes en âge de procréer, ces deux molécules pouvant faire l'objet d'un relais thérapeutique approprié.

Tableau 3. Médicaments pour lesquels un effet tératogène est soupçonné

Médicament	Risque tératogène	Conduite à tenir en cas d'exposition au 1 ^o trimestre
Misoprostol (Cytotec®...)	Risque non chiffré. Paralyse des 6e et 7e paires crâniennes (syndrome de Moebius), malformations des membres, quelques hydrocéphalies. Période à risque : 1 ^o trimestre sans précision.	Surveillance de la face (déglutition, mouvements oculaires, mimique), des membres et du SNC.
Mycophénolatemofétil (Cellcept®)	Risque non chiffré. Malformations prédominant au niveau de l'oreille (microtie, anotie, conduits auditifs absents ou borgnes), accompagnées de diverses atteintes moins fréquentes (fentes labio-narinaires et/ou palatines cardiopathies...) Période à risque : 1er trimestre sans précision.	Surveillance des appareils cibles. Contraception poursuivie pendant toute la durée du traitement.
Lamotrigine (Lamictal®)	Suspicion de fente labio-palatine.	Echographie axée sur la face.
Paroxetine (Déroxat®)	Suspicion de malformations cardiaques.	Échographie axée sur le cœur.
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Suspicion de malformations cardiaque et neurologique.	Échographie axée sur le cœur et le SNC ; contre indication formelle à partir du 2 ^o trimestre.

IV.4 Médicaments dont les risques fœtaux et/ou néonataux nécessitent une prévention et/ou une surveillance, voire une contre-indication

Ces médicaments peuvent être à l'origine d'un certain nombre d'effets fœtaux et/ou néonataux de gravité variable, sans être nécessairement tératogènes par ailleurs. Comme en début de grossesse, la connaissance d'éventuels effets fœtaux et/ou néonataux induits par ces traitements ne constitue pas à elle seule un motif de contre-indication à la prescription chez une femme enceinte qui doit être traitée en fin de grossesse, sauf pour les AINS et les IEC qui sont formellement contre-indiqués respectivement à partir de 24 SA et à partir de 15 SA. La contre-indication repose c'est sur la preuve d'effets irréversibles chez le fœtus et de l'existence d'alternatives thérapeutiques (tableau 4). Il faudra noter que l'effet-dose n'est pas une constante avec les AINS qui peuvent provoquer des effets irréversibles avec des posologies et des durées de prises très limitées (en particulier sur le plan cardiaque) en particulier à l'approche du terme[84]. Pour les autres traitements, la décision thérapeutique doit intégrer l'éventuelle survenue d'effets foetotoxiques et/ou néonataux et être discutée entre les différents intervenants qui prennent en charge la mère et l'enfant à la naissance (médecins, sages-femmes, pédiatres...) (tableau 5).

La démarche consistant à diminuer, voire à arrêter, un traitement maternel en fin de grossesse pour alléger l'imprégnation néonatale ne doit en aucun cas être systématique. Cette période particulière que constituent l'accouchement et le post-partum ne doit pas être oubliée dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque car c'est une période de fragilité certaine pour la mère dans diverses pathologies (psychiatrie, pathologies inflammatoires, maladies de

système...). À ce titre les besoins de la mère doivent être pris en compte au même titre que ceux de l'enfant.

Un juste équilibre doit être recherché de façon à ne pénaliser aucun des deux autant que faire se peut, quitte à maintenir un traitement maternel assorti d'une bonne surveillance (voire d'une adaptation de la prise en charge) du nouveau-né. [85]

Tableau 4 : Médicaments contre-indiqués en fin de grossesse en raison d'un effet foeto-toxique

Médicaments	Risque foetal et/ou néonatal	Conduite à tenir
<p>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris à faible posologie.</p> <p>Aspirine à dose supérieure ou égale à 500 mg par jour.</p> <p>Inhibiteurs de la COX2 (Celebrex®...)</p>	<p>Toxicité de classe liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines fœtales et néonatales.</p> <p>Effets plus marqués à partir de 24 SA :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Insuffisance rénale fœtale (oligoamnios, anamnios) et/ou néonatale, transitoire ou définitive, pouvant entraîner une mort fœtale <i>in utero</i>. Des atteintes rénales fœtales réversibles à l'arrêt du médicament peuvent survenir avant 24 semaines d'aménorrhée en particulier lors de traitements prolongés. 2. Constriction <i>in utero</i> (partielle ou totale) du canal artériel pouvant entraîner une mort fœtale <i>in utero</i>, une insuffisance cardiaque droite et/ou une hypertension artérielle pulmonaire parfois mortelle chez le nouveau-né. Ces atteintes peuvent apparaître lors de prises très brèves (1 jour), à posologie usuelle ce d'autant que la prise est proche du terme. 	<p>Contre-indication formelle à partir de 24 semaines d'aménorrhée (début du 6e mois).</p> <p>Éviter les prises prolongées avant 24 semaines d'aménorrhée.</p> <p>En cas de prise par mégarde après 24 SA, pendant au moins la durée de la présence de la molécule dans le sang de la mère (5 demi-vies pour une élimination complète) : surveillance de la vitalité fœtale et visualisation écho doppler de la fonction cardiaque et du canal artériel du fœtus.</p> <p>Attention à l'automédication.</p>
<p>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)</p> <p>Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II</p>	<p>Toxicité commune à ces 2 groupes de médicaments :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Insuffisance rénale fœtale (oligoamnios, anamnios) et/ou néonatale transitoire ou définitive, morts fœtales <i>in utero</i>, morts néonatales précoces. 2. Quelques cas de retard d'ossification des os du crâne. 	<p>Contre-indication formelle aux 2e et 3e trimestres.</p> <p>Découverte d'une grossesse chez une femme traitée :</p> <p>relais le plus tôt possible par un autre antihypertenseur, surveillance du liquide amniotique.</p>

Tableau 5. Médicaments utilisables pendant la grossesse, mais dont les risques fœtaux et/ou néonataux nécessitent une prévention et/ou une surveillance

Médicaments	Risques fœtaux et/ou néonataux	Conduite à tenir
Antituberculeux inducteur enzymatique : Rifampicine (Rifadine®...)	Syndrome hémorragique précoce du nouveau-né par déficit en vitamine K.	Pendant les 15 derniers jours de grossesse : Vitamine K1 à la mère (10 à 20 mg/j par voie orale). À la naissance : Vitamine K1 au nouveau-né (posologie d'enfant à risque hémorragique majoré).
Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : Phénobarbital (Gardéнал®) Primidone (Mysoline®) Phénytoïne (Dihydan®) Carbamazépine (Tégréтол®) Oxcarbazépine (Trileptal®)	Syndrome hémorragique précoce du nouveau-né par déficit en vitamine K. Pour phénobarbital et primidone : somnolence, hypotonie, difficultés de succion et parfois syndrome de sevrage chez le nouveau-né.	Pendant les 15 derniers jours de grossesse : Vitamine K1 à la mère (10 à 20 mg/j par voie orale). À la naissance : Vitamine K1 au nouveau-né (posologie enfant à risque hémorragique majoré).
Anti-thyroïdien de synthèse : Propylthiouracile : PTU	Hypothyroïdie fœtale ou néonatale, rarement goitre.	Posologie maternelle la plus faible possible. Surveillance échographique de la thyroïde fœtale. Bilan thyroïdien néonatal
Bêta bloquants par voie générale : Propranolol (Avlocardyl®...) Labétalol (Trandate®) Aténolol (Ténormine®...) Métoprolol (Seloken®...)... Et aussi par voie locale oculaire :	Persistance possible du bêta-blocage plusieurs jours après la naissance, le plus souvent sans conséquence clinique grave pour le nouveau-né : hypoglycémie, bradycardie. Très rares insuffisances cardiaques aiguës par inadaptation du cœur à l'effort lors de la naissance.	Tenir informée du traitement maternel l'équipe qui prend en charge la naissance, pour lui permettre d'adapter l'accueil et la surveillance du nouveau-né.

Timolol (Timoptol®...)	(facteurs de risque mal connus : accouchement difficile, souffrance fœtale aiguë associée...).	
Antidépresseurs : Tricycliques : clomipramine (Anafranil®...), Inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) : fluoxétine (Prozac®...), sertraline (Zoloft®...)... Inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : venlafaxine (Effexor®).	Trémulations, hyperexcitabilité et troubles respiratoires possibles dès la naissance et dans les jours qui suivent. En plus pour les tricycliques : distension abdominale éventuelle si les molécules ont des propriétés atropiniques.	Tenir informée du traitement maternel l'équipe qui prend en charge la naissance, pour lui permettre d'adapter l'accueil et éventuellement la surveillance du nouveau-né.
Neuroleptiques : Phénothiazines : chlorpromazine (Largactil®) ... Butyrophénones : halopéridol (Haldol®...) ...	Syndrome extrapyramidal néonatal en particulier si fortes doses maternelles. En plus pour les phénothiazines à fortes doses : signes d'imprégnation atropiniques (hypertonie, trémulations, distension abdominale), qui peuvent être majorés par la co-prescription de correcteurs antiparkinsoniens.	Tenir informée du traitement maternel l'équipe qui prend en charge la naissance, pour lui permettre d'adapter l'accueil et éventuellement la surveillance du nouveau-né.
Benzodiazépines : Longue demi-vie : clorazépate (Tranxène®), diazépam (Valium®...). Demi-vie intermédiaire : oxazépam (Séresta®).	Hypotonie, difficultés de succion, mauvaise courbe pondérale sont possibles. À fortes doses : pauses respiratoires. Syndrome de sevrage rare.	Tenir informée du traitement maternel l'équipe qui prend en charge la naissance, pour lui permettre d'adapter l'accueil et éventuellement la surveillance du nouveau-né.

IV.5 Aspects pratiques :

La prise de médicaments est constante au cours de la grossesse. Il s'agit en particulier d'antibiotiques, de médicaments à visée gynécologique, de psychotropes et d'antiasthmatiques, mais tous les médicaments peuvent être concernés. La plupart des médicaments pris par la mère passent dans la circulation fœtale à l'exception des molécules de poids moléculaire élevé comme l'insuline ou l'héparine. Le risque fœtal de tout médicament, qui suscite une vive inquiétude du corps médical et des patientes, est donc possible, mais doit être évalué à l'aide des données actuelles de la science. Le prescripteur du médicament, a souvent recours pour évaluer ce risque au Centre Régional de Pharmacovigilance, dont c'est une de ses missions essentielles en tant que centre d'information sur le médicament.

L'analyse précise du risque a pour objectif permanent d'éviter des angoisses injustifiées et des prescriptions dont le rapport bénéfice/risque est trop faible pour le couple mère/futur enfant, mais aussi d'éviter des décisions excessives visant plus à protéger le prescripteur que la grossesse [62].

Schématiquement, en pratique courante, trois types de situation se présentent :

IV.5.1 Démarche préventive

Une femme est traitée au long cours et désire une grossesse. La situation est plus confortable. L'intérêt d'un conseil préconceptionnel est certain, en particulier pour les femmes souffrant de pathologies chroniques.

L'objectif sera de réévaluer globalement non seulement le traitement, mais aussi la pathologie dans le nouveau contexte de grossesse. Au cours de cette démarche, il s'agira de :

- Repréciser la réalité du diagnostic et la gravité de la maladie ;
- Envisager le risque de la grossesse sur la maladie ;
- Apprécier le risque de la pathologie sur la grossesse ;
- Réévaluer la nécessité d'un traitement et ses risques pour l'enfant.

A l'issue de cette révision globale, deux situations se présentent :

Soit le traitement n'est pas, ou plus, jugé utile ; il est intéressant de proposer une fenêtre thérapeutique sous surveillance avant la conception, afin de juger l'état de la patiente sans traitement, quitte à y revenir si besoin. Soit un traitement est indispensable, auquel cas une période d'essai préconceptionnelle est souhaitable, avec la thérapeutique minimale efficace choisie parmi les solutions les moins nocives pour l'enfant (tableau 6) [55, 56,58].

IV.5.2 Démarche prospective

Une femme enceinte (ne le sachant pas le plus souvent) a pris des médicaments. Cette situation est de loin la plus fréquente. Le plus souvent, il s'agit de prises médicamenteuses au cours de l'organogenèse, avant la découverte de l'état de grossesse.

Il est nécessaire de souligner d'emblée que très peu de médicaments justifient à ce jour une inquiétude réelle et à fortiori une interruption de grossesse. Chaque cas mérite d'être étudié dans sa totalité. En effet, outre que l'exposition elle-même, d'autres paramètres tels que la nature de la pathologie et

ses impératifs thérapeutiques, les antécédents personnels (médicaux, chirurgicaux et obstétricaux) de la future mère, ainsi que l'enquête génétique des deux parents rentrent en ligne de compte dans l'appréciation du risque.

Cette approche au cas par cas semble mieux correspondre aux problèmes posés, que l'approche strictement médicamenteuse sans considération clinique.

Dans certains cas, le diagnostic anténatal peut intervenir dans l'évaluation du risque et mérite de faire partie du raisonnement global : échocardiographie fœtale avec le lithium, échographie du tube neural avec l'acide valproïque.

Si la grossesse est poursuivie et qu'un traitement est indispensable, le choix sera fixé sur les thérapeutiques les mieux connues en cours de grossesse.

Un dernier point capital, consiste à informer la mère des risques médicamenteux: pour certaines patientes, il s'agira de les convaincre de prendre leurs traitements au long cours alors qu'elles ont facilement tendance à arrêter d'elles-mêmes aux dépend de leur santé, avec des conséquences parfois non négligeables pour le fœtus ; pour d'autres, il s'agira de restreindre une automédication outrancière souvent mal appropriée (tableau 7) [55, 56,58].

IV.5.3 Démarche rétrospective

Une femme donne naissance à un enfant malformé et/ou ayant une pathologie ; l'anamnèse obstétricale permet de retrouver une prise médicamenteuse et l'on s'interroge sur le lien possible entre l'exposition et la malformation et/ou la pathologie.

Face à cette situation, chaque cas mérite d'être étudié avec précision :

- Sur le plan de l'exposition elle-même, date de prises, posologies, associations médicamenteuses.....

- Sur le plan des antécédents : en cas de malformation, ce sont les données génétiques familiales qui sont surtout reprises ; en cas de pathologie autre, c'est l'anamnèse au déroulement de la grossesse et des circonstances de l'accouchement qui est importante à connaître pour le diagnostic différentiel.

La littérature est ensuite soigneusement étudiée afin d'essayer de retrouver trace d'observations similaires ou comparables (tableau 8) [55, 56,58].

Tableau 6 : Démarche préventive


AVANT LE TRAITEMENT OU AVANT LA GROSSESSE : DÉMARCHE PRÉVENTIVE	
<p>Une femme est enceinte. Si un traitement est nécessaire, comment envisager la thérapeutique maternelle la moins nocive pour l'enfant en fonction de son terme de grossesse?</p> <p>OU :</p>	<p>Poser le problème de l'interaction possible de la pathologie et de la grossesse.</p> <p>Choisir le médicament le mieux connu au cours de la grossesse. Ne pas sous traiter les femmes enceintes.</p> <p>Programmer les éléments de surveillance chez la mère et l'enfant.</p> <p>Assurer une bonne coordination des équipes prenant en charge la mère et l'enfant.</p>
<p>Une femme est traitée au long cours (cardiopathie, diabète, épilepsie, maladies rhumatismales, pathologie psychiatrique) et désire une grossesse. Comment envisager la thérapeutique maternelle efficace la moins nocive pour l'enfant ?</p>	<p>Si une modification du traitement est nécessaire, la programmer, si possible, avant le début de la grossesse et s'assurer du bon contrôle thérapeutique de la maladie.</p> <p>Envisager, si besoin, des mesures préventives : acide folique.</p>

Tableau 7 : Démarche prospective


APRÈS LE DÉBUT DU TRAITEMENT : DÉMARCHE PROSPECTIVE	
<p>Une femme enceinte (et ne le sachant pas le plus souvent) a pris des médicaments, Quels sont les risques pour l'enfant ?</p>	<p>La décision est un acte médical</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ne pas affoler : <u>peu de médicaments justifient une décision d'interruption de grossesse.</u> • Tenir compte du contexte spécifique : <ul style="list-style-type: none"> ○ médical (y compris les habitudes : alcool, tabac) ○ gynéco-obstétrical ○ antécédents (personnels, familiaux, génétiques). ○ personnel (psychologique) • Connaître précisément le traitement et son motif. • Analyser les documents disponibles : pharmacologiques, embryologiques, épidémiologiques +/- interroger le cas échéant un centre d'information (Centre régional de Pharmacovigilance, Centre de renseignement sur les agents tératogènes...dont les coordonnées figurent dans le Vidal).
	<ul style="list-style-type: none"> • Si le traitement est chronique, envisager la grossesse dans toute sa durée.

Tableau 8 : Démarche rétrospective

APRÈS LA NAISSANCE : DÉMARCHE RÉTROSPECTIVE	
<p>Une femme donne naissance (ou le diagnostic anténatal visualise) à un enfant malformé et/ou ayant une pathologie néonatale non malformative. L'anamnèse obstétricale permet de retrouver une prise médicamenteuse. Quel est le lien possible entre l'exposition et la malformation et/ou la pathologie ?</p>	<ul style="list-style-type: none">• Obtenir un compte-rendu spécialisé de la malformation ou de la pathologie néonatale (déroulement de la grossesse, accouchement).• Rechercher une cause non médicamenteuse: génétique, etc.• Envisager une consultation spécialisée si besoin (conseil génétique..).• Communiquer ce cas à un système d'enregistrement.



*Quatrième partie :
Rôle du pharmacien d'officine
dans la prévention*



V. ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PREVENTION

A. Rôle d'éducateur sanitaire

Le pharmacien d'officine occupe une place de choix dans l'éducation sanitaire et sociale de la population, un des aspects de ce rôle est le conseil de la femme enceinte qui l'aidera à mener à bien sa grossesse.

Les prestations sont versées aux futures mères de façons à les encourager à suivre les prescriptions sanitaires conseillées. Un certain nombre de démarches sont obligatoires et le pharmacien d'officine peut quelques fois être amené à guider la future maman dans ces démarches [48].

Dès que la femme se sait enceinte et elle n'a pas encore consulté un médecin, le pharmacien doit l'informer de cette obligation.

Une fois, la grossesse est déclarée, la future mère doit passer les examens médicaux pré et post nataux obligatoires.

-Le premier examen médical prénatal doit être fait avant la fin du 3eme mois de grossesse. C'est un examen clinique général et biologique avec recherche de protéinurie et glycosurie, détermination du groupe sanguin et facteur rhésus avec éventuellement recherche des agglutinines irrégulières, réactions sérologiques pour la recherche de syphilis, VIH, et hépatite.

Il est conseillé de faire également un sérodiagnostic de la rubéole et de la toxoplasmose [20,36].

La rubéole contractée pendant la grossesse peut en effet 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, il y aura production de malformations différentes qui portent :

- De la 5ème à la 10ème semaine sur le cœur (persistance du canal artériel, communication inter-ventriculaire ou inter-auriculaire).
- De la 5ème à la 6ème semaine : sur l'œil (cataracte).
- De la 6ème à la 9ème semaine : sur l'oreille interne (surdité congénitale).
- De fœtopathies : rubéole congénitale
- D'hypotrophie
- D'avortements

La vaccination systémique des jeunes filles contre la rubéole, est préconisée pour éviter ces risques [87].

Si la femme enceinte n'est pas immunisée (premier sérodiagnostic négatif) d'autres recherches seront pratiquées au cours de la grossesse de façon à rechercher un éventuel contagion.

Si des cas de rubéole sont connus dans l'entourage de la femme enceinte, le pharmacien pourra lui conseiller d'éviter si possible le contact avec ces malades.

La toxoplasmose est une maladie fréquente et bénigne, qui, contractée par la femme enceinte donne lieu à des fœtopathies. L'affectation se fait par contact direct avec un chat ou par absorption de viande infectée. La toxoplasmose peut provoquer [86,88] :

- Au premier trimestre : l'avortement, une hydrocéphalie ou une microcéphalie donnant une arriération mentale, et des lésions oculaires.
- Au deuxième trimestre : la toxoplasmose primaire congénitale (avec ictère, éruption cutanée, lésions myocardiques ou pulmonaires) qui peuvent ne se révéler que tardivement.

Plusieurs examens sérologiques successifs (tous les 2mois) devront être pratiqués chez la femme enceinte non immunisée, de façon à détecter la présence d'une toxoplasmose évolutive.

D'autre part le pharmacien pourra lui conseiller certaines précautions : éviter les contacts avec les animaux, ne pas consommer de viande insuffisamment cuite, éviter les légumes crus.

Les examens suivants sont surtout obstétricaux et doivent être passés au cours du 6eme mois, de la première quinzaine du 8eme mois et de la première quinzaine du 9eme mois.

Ils comportent tous une recherche de protéinurie, de glycosurie et d'agglutinines irrégulières si nécessaire.

L'examen post natal, doit être fait dans les 8 semaines qui suivent l'accouchement.

B. Hygiène de la grossesse

La grossesse doit avant tout être vécue harmonieusement et normalement : les conseils quant au mode de vie doivent être simples et de bons sens, afin de ne pas être vécus comme contraignants par la future mère.

La prise de tabac et d'alcool doit être cessée : l'accompagnement de cette démarche par le pharmacien est primordial.

L'alimentation doit être normale, mais équilibrée. Un apport de 1800 à 2000 calories par jours est recommandé, à nuancer en fonction de la corpulence de la femme, mais sans toutefois être en dessous de 1600 calories par jour. Idéalement cet apport doit être reparti en 50 à 55% de glucides (dont 10% de sucres simples), 20 à 25% de lipides et 20% de protéines. La répartition optimale est de 3 repas, auxquels sont ajoutées une à 2 collations équilibrées afin d'éviter le grignotage.

Une supplémentation en fer est classiquement admise partir du 2eme trimestre afin de préserver les stocks maternels, un apport en calcium est également recommandé chez les femmes consommant peu de laitages (besoins de 1000mg/j soit ½ litre de lait + 60g de fromages +400 g de fruits+400 g de légumes).

L'apport de vitamines n'est pas systématique sauf cas particulier : acide folique chez les femmes à risques, vitamines D en cas de faible ensoleillement.

Les boissons doivent être abondantes, au moins un litre et demi d'eau par jour, les excitants, comme le café et le thé, sont à modérer.

Les voyages sont à déconseiller au dernier trimestre.

Les exercices physiques et les sports sont autorisés, à condition d'éviter les compétitions et de rester plutôt en dessous des performances habituelles ; certains sports comme l'équitation doivent temporairement être abandonnés ; la marche en revanche est recommandée [89].

La femme enceinte doit se protéger du froid en s'habillant chaudement.

C. Conseils du pharmacien lors de la délivrance de médicaments à la femme enceinte

1. La délivrance de médicaments hors prescription médical

Au cours de son exercice quotidien à l'officine, le pharmacien est régulièrement confronté à la dispensation de médicaments sans prescription médicale, de ce fait, il devra toujours évaluer cet acte, d'une part en fonction de la réalité et de la gravité des symptômes et d'autre part, en fonction de l'effet et des risques thérapeutiques engagés.

Il faut bien distinguer entre :

L'automédication : qui correspond à l'institution d'un traitement médicamenteux par la patiente sur sa propre initiative, et sans prescription médicale.

Parmi les situations qui amènent la femme enceinte à s'auto prescrire des médicaments sont les suivants :

- La grossesse s'accompagne souvent de petits maux que la femme veut soulager (nausées, constipation...).
- La femme enceinte peut avoir une légère affection (douleur locale, toux...) pour laquelle il ne lui semble pas nécessaire de consulter un médecin.

Selon des enquêtes épidémiologiques, l'automédication concerne environ 1 patiente sur 5 avec près de 11 % des médicaments consommés. De nombreuses classes thérapeutiques sont utilisées, et certaines sont considérées à tort comme anodines car banalisées comme les suppléments vitaminiques, les antalgiques, d'autres sont des traitements symptomatiques de pathologies courants pendant la

grossesse comme les veinotoniques ou les médicaments de gastroentérologie (antiacides, laxatifs, anti nauséux) [90].

L'automédication peut s'avérer dangereuse pour de multiples raisons : erreur dans les posologies, non-respect des contre-indications, des interactions médicamenteuses, retard au diagnostic....donc elle est fortement déconseillée chez la femme enceinte.

Le rôle du pharmacien consiste donc à, mettre en garde la femme enceinte contre l'automédication et la sensibiliser au fait que les médicaments qui paraissent anodins, ne sont pas sans danger au cours de la grossesse.

La médication officinale : correspond à un acte pharmaceutique, il s'agit de médicaments délivrés sans prescription médicale. Ils sont directement conseillés à l'officine. Pour des raisons évidentes de protection de la santé, la délivrance de ces médicaments devrait faire l'objet d'avis et de conseils prodigués par le pharmacien, qui est l'un des acteurs de santé le mieux placé par sa proximité et sa compétence de spécialiste du médicament, pour assumer ce rôle de conseil afférent au bon usage du médicament. Ces médicaments sont en général destinés à des traitements symptomatiques de courte durée, pour des affections bénignes, demandés ou choisis par la femme enceinte et ou conseillés par le pharmacien [91].

Le pharmacien est amené, lors de la prescription de médicaments chez la femme enceinte à:

- Choisir un médicament ayant fait la 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 de nouvelles études épidémiologiques).
- Ne pas hésiter à contacter un centre d'information (centre de pharmacovigilance par exemple).

2. Délivrance de médicaments sur prescription médicale

L'une des règles à observer par le pharmacien lorsqu'il délivre une ordonnance destinée à une femme en âge de procréer (et d'autant plus s'il y a 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 perturber l'évolution de la grossesse et le développement du produit de conception.

Un certain nombre de médicaments sont des prescriptions classiques de la grossesse (les anti-nauséux...) dont l'innocuité est admise depuis longue date.

D'autres médicaments peuvent être prescrits pour soigner une affection survenant au cours de la grossesse (infection urinaire par exemple) et sont en général choisis selon la date de la grossesse, parmi ceux qui ne présentent pas de risque. Dans le cas contraire, il faudra bien s'assurer que le médecin a bien évalué le rapport risque-bénéfice avant sa prescription.

Il faut cependant 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 (exemple des antiépileptiques). Certaines maladies sont-elles même dangereuses pour le produit de conception si elles ne sont pas traitées (épilepsie, diabète, HTA). Enfin, la grossesse ne peut être maintenue, dans certains cas, que par l'apport d'une thérapeutique.

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.



Conclusion



L'influence des médicaments sur l'organisme en voie de développement est complexe. Les réactions fondamentales dépendent non seulement de la dose, de la distribution et de la vitesse d'excrétion du médicament administré, mais également de l'interaction embryon-organisme maternel.

Ces deux systèmes, mère et embryon, ont des caractéristiques biologiques distinctes. Tandis que chez l'adulte les activités fonctionnelles et les corrélations organiques prédominent, chez l'embryon ce sont les processus de multiplication, de migration et de différenciation cellulaire qui sont les plus importants.

En conséquence on peut prévoir que l'action d'un médicament sur l'organisme en voie de développement dépendra non seulement de ses caractéristiques chimiques et pharmacologiques, mais également du stade de développement embryonnaire, de la sensibilité génétique, et de l'état physiopathologique de la mère.

Contrairement à une idée reçue, beaucoup de médicaments peuvent être utilisés pendant la grossesse.

Le risque tératogène concerne un nombre restreint de médicaments. Ce risque rare et non systématique est lié à une exposition pendant le premier trimestre de la grossesse.

Au-delà du 1^o trimestre de la grossesse une agression pharmacologique toxique peut avoir des effets sur le développement fœtal ou sur la croissance de certains organes.

Dans certains cas il peut être bénéfique de poursuivre un traitement par un médicament dit "dangereux pendant la grossesse" car l'arrêt de ce médicament pourrait avoir des conséquences pire que la poursuite du traitement. Dans ces situations particulières un suivi régulier dans un centre spécialisé est nécessaire.

Le pharmacien d'officine a un rôle primordial à jouer lors de la délivrance des médicaments, et il doit assumer pleinement sa responsabilité vis-à-vis de la femme enceinte en tant qu'éducateur de santé.



Résumé



Résumé

Titre : Perception du risque tératogène des médicaments chez la femme enceinte

Mots clés : Tératogénèse – Pharmacovigilance – Embryopathies – Fœtopathies - Grossesse.

Auteur : Ghizlane BENTALEB

Les connaissances physiopathologiques et pharmacologiques de la grossesse ont conduit à abandonner la notion fortement ancrée de « barrière » placentaire protectrice au profit de celle de placenta « zone d'échanges » entre la mère et le fœtus. La période d'exposition du conceptus est déterminante dans l'intensité de l'action du tératogène. Le moment le plus "à risque" va du 13^{ème} au 56^{ème} jour de grossesse, ce qui correspond à la période où la grossesse peut être encore ignorée.

Durant cette période, la substance tératogène détermine des anomalies graves qui sont souvent létales, ou au moins très visibles et invalidantes. Les principaux médicaments courants présentant un risque tératogène important avec des possibilités de diagnostic anténatal limitées sont : le Roaccutane® et le Soriatane®.

Les principaux médicaments à risque tératogène pour lesquels un diagnostic anténatal est possible sont : Neurolithium®, Téralithe®, Dépakine®, Tégréto® Anticoagulants oraux, anticancéreux. Certains médicaments sont à risque fœtal et/ou néonatal ; il convient de les utiliser sous précaution et uniquement à certaines périodes de la grossesse : AINS, IEC, rifampicine, anticonvulsivants, Neuroleptiques, Phénothiazines, Anafranil, Prozac, Benzodiazépines, β bloquants.

L'effet tératogène des médicaments n'est pas le seul à pouvoir être observé, un médicament peut agir également sur les grandes fonctions du fœtus et du nouveau-né, donc la grande prudence doit être toujours recommandée lors des traitements médicamenteux de la femme enceinte.

Abstract

Title: perception of teratogenic risk of medicines at the pregnant woman

Keywords: teratogeny-embryopathy-foetopathy-drug safety-pregnancy

Autor: Ghizlane BENTALEB

Physiopathological and pharmacological knowledge of the pregnancy led to abandon the concept strongly attached of protective placental “barrier” to the profit of placenta “area of exchanges” between the mother and the fetus. The period of exposure of the conceptus is determinative of the intensity of the teratogenic action. The moment most “at risk” goes from 13th to the 56 in the daytime of pregnancy, which corresponds to the period when the pregnancy can be still ignored. During this period, the teratogenic substance determines serious abnormalities which are often lethal, or at least very visible and invalidating.

The principal current drugs presenting an important teratogenic risk with possibilities of diagnosis anténatal limited are: Roaccutane® and Soriatane®.

The principal drugs presenting a teratogenic risk for which a diagnosis anténatal is possible are: Neurolithium®, Téralithe®, Dépakine®, Tégrétol®, oral Anticoagulants and anticancer drugs.

For certain drugs with foetal and/or néonatal risk; it is advisable to use them under precaution and only at certain periods of the pregnancy: AINS, IEC, rifampicine, anticonvulsants, neuroleptics, Phenothiazines, Anafranil, Prozac, Benzodiazepines, β blockers.

The teratogenic effect of the medicines is not the only one to be able to be observed, a medicine can affect also the big functions of the fetus and the newborn child, and therefore the big caution must be always recommended during the medicinal treatments of the pregnant woman.

ملخص

العنوان: إدراك الخطر الماسخ للأدوية عند المرأة الحامل

الكلمات الرئيسية: مسخ - يقظة دوائية - علل مضغي - علل جنيني - حمل.

من طرف: غزلان بنطالب

أدت مفاهيم الفيزيولوجيا المرضية والصيدلانية للحمل إلى التخلي عن فكرة الحاجز الوقائي المرتبطة بشدة بالمشيمة لفائدة مجال للتبادل بين الأم والجنين. إن فترة التعرض خلال الحمل للمادة الماسخة تحدد حدة مفعول هذه الأخيرة. الفترة الأكثر خطورة تمتد من اليوم الثالث عشر إلى اليوم السادس والخمسون من الحمل، وهي الفترة التي يكون فيها الحمل مازال مجهولا. وخلال هذه الفترة يمكن للمادة الماسخة أن تؤدي إلى عيوب خطيرة كثيرا ما تكون قاتلة ، أو على الأقل جد مرئية ومسبب للعجز .

من بين أكثر الأدوية المتبادلة والتي تمثل خطرا ماسخا مع إمكانيات محدودة للتشخيص قبل الولادة نجد: roaccutane®, Soriatane®

من أكثر الأدوية التي تمثل خطرا ماسخا مع وجود إمكانية التشخيص قبل الولادة، نذكر:

Neurolithium®, Téralithe®, Dépakine®, Tégrétol® مضادات

السرطان، مضادات التخثر الفموية.

بالنسبة للأدوية التي تمثل خطورة شديدة على الجنين أو الأطفال حديثي الولادة، يجب استخدامه بوقاية وفي أوقات معينة من الحمل فقط نذكر:

AINS, IEC, rifampicine, anticonvulsivants, Neuroleptiques, Phénothiazines, Anafranil, Prozac, Benzodiazépines, β bloquants

التأثير المسخي للأدوية ليس بالوحيد الذي يمكن ملاحظته، بل هناك أدوية تؤثر أيضا على المهام الرئيسية للجنين وحديثي الولادة لذا يجب توخي الحذر أثناء علاج المرأة الحامل.



Bibliographie



- [1] James D. Fix et Ronald W. Dudek.
Embryologie humaine, Editions Pradel ; 1998.
- [2] Ghanassia Edouard et Virigine Procureur.
Biologie du développement et de la reproduction.
Editions Estem 1999.
- [3] Keith L. Moore et T.V.N Persaud, W.B.
The Developing Human.
Clinical Oriented EmbryologySaunders Company 6th Edition 1998.
- [4] O'Rahilly R, Muller F Human
embriology and teratology.
New York : John Wiley and sons, 2001
- [5] William J. Larsen,
Embryologie Humaine.
De Boeck Université, 1996, pp 37-40.
- [6] langman j.
Embryologie humaine.
Pradel , édition 1996, PP32-36.
- [7] www.snof.org cliché du Pr. Barbet
- [8] DavidG, haegel P.
Embryogenèse sous la direction du pr. Tuchmanduplessis .
Étapes initiales du développement. 4eme ed 91-pp106-111

- [9] Kaufmann P, Huppertz B, Frank HG.
The fibrinoids of the human placenta: origin, composition and functional relevance.
AnatAnz. 1996 Dec ; 178(6):485-501. Review.
- [10] Langman J.
Développement des membranes fœtales et placenta.
Embryologie médicale: 82,361 pp 98-108.
- [11] Rey E, Gerard P, Olive G.
Les traitements médicamenteux du fœtus.
Comptes rendus de 6ème journée de pharmacologie clinique pédiatrique, Paris 17 Nov 95, pp 5-13.
- [12] Encyclopédie Encarta 2003 :
Définition *développement (biologique)*
- [13] Merger R, Levy J, Melchior J .
Notion de physiologie foetale.
Précis d'obstétrique 1980, 22-23.
- [14] Nauh H.
Clonical pharmacokinetics in new borns and infants, and teratogenesis.
Pharmacokinetics in teratogenesis. Ed Matisson, 1987,1, 81-105.
- [15] V piguet.
Médicaments, grossesse et lactation.
Pharmacologie et toxicologie clinique HUG, 2009, pp18.

- [16] Reynolds P.
Placental transfer of opioids.
Baillieresclin .Anesth 1987, 1: 859-880.
- [17] Lacroix R.
Le passage transplacentaire de médicaments et le risque pour le fœtus.
Informations médicales 83, 16 :6-8
- [18] Olive G., sureau C.
Utilisation des médicaments chez la femme enceinte.
Pharmacologie clinique. Bases de la thérapeutique.
2 ed .paris : expansion scientifique française, 1988, 199-218
- [19] Kuller j., Katz V., MC mahon M., Wells.,Bashford R.
Pharmacology treatment of psychiatric disease in pregnancy and lactation: fetal and neonatal effects.
Obstetrics, gynecology, 1996, 87, n5 part 1, 789-794.
- [20] Elefant E, BoyerP ,RouxC,
Médicaments et embryopathies.
EMC ped 4002 X²⁰, 2-1990, 1-4
- [21] Pacifici G.M., Nottoli.R.
Placental transfer of drugs administered to the mother.
Clin. Pharmacokinet., 1995,28: 235-269.
- [22] Nau H.
Physiochemical and structural properties regulating placental drug transfer in: Polin R.A, Fox W.W.(Eds) fetal and neonatal physiology.
Saundes WB company, 1992:130-141.

- [23] Brosset A., Nouatlle Y., Merle L.
Danger des médicaments et vaccins au cours de la grossesse.
EMC, obstétrique 5048 M10, 199.
- [24] R. serreau.
Drugs during preeclampsia. Fetal risks and pharmacology.
EMC , Annales françaises d'anesthésie et de réanimation, volume 29,
issue 4, April 2010, Pages e37-e46.
- [25] Carmine S., Derewlany L. O., Gideon K.
Drug transfer across the placenta.
Clin. perinatal., 1994/21/463-481.
- [26] Clive P. Page, Michael J. Curtis, Morley C. Sutter, Michael J.
Pharmacologie intégrée.
1999 – Medical, PP72-75.
- [27] Lebaudy C., Amoura Hulot J.S., Costedoat-Chalumeau Z, et al.
Changes in enoxaparin kinetics on anti-Xa activity during pregnancy
and implications for antithrombotic therapeutic strategy *Clin .
Pharmacol Ther* 2008 ; 84 : 370-377
- [28] 28. Mattison DR, Malek A, Cistola C.
Physiologic adaptations to pregnancy: Impact on pharmacokinetics.
In: Yaffe-Aranda, ed. Pediatric Pharmacology, Therapeutic Principles
in Practice (2nd edition). Philadelphia: WB Saunders Company; 1993.
p. 81–96.

- [29] ACOG educational bulletin.
Teratology.
*Int J ObstetGynaecol*1997 ; 57 : 81-88
- [30] Pagano M, Mastroiacovo P
La prescrizione deifarmaci in gravidanza.
Milano : McGraw-Hill Libri Italia, 1997
- [31] Briggs GG, Roger K, Freeman RK, Sumner J.
Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk.
Baltimore : Williams and Wilkins, 2001
- [32] Newman RB.
Prescribing in pregnancy.
ObstetGynecolClin North Am 1997 ; 24 (n° 3) :
- [33] Ornstein M, Einarson A, Koren G Benedectin
Diclectin for morning sickness: a Canadian follow-up of an American tragedy.
Reprod Toxicol 1995 ; 9 : 1-6.
- [34] Pastuszak AL, Koren G, Rieder MJ
Use of the retinoid pregnancy prevention program in Canada: patterns of contraception use in women treated with isotretinoin and etretinate.
ReprodToxicol 1994 ; 8 : 63-68.

- [35] Kondo oestreicher M.
Le conseil thérapeutique lors d'exposition médicamenteuse en cours de grossesse.
Med et hug 1998, 56 : 774-6.
- [36] Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot.
Symposium sur les antimétabolites—
Colloques internationaux du C.N.R.S. Montpellier (1959).
- [37] Brambati .B.
first trimester perinatal diagnosis of genetics diseases.
Jlpedrpriculture 91 n8 tomz IV pp464-69.
- [38] Brunel P.
Suivi de 151 grossesses exposés à un traitement antidépresseur au cours de l'organogénèse.
Thérapie 94,49 : pp117-122.
- [39] Soulé M,
Les aspects psychologiques de la médecine fœtale et du diagnostic anténatal,
Jl pediat per 91 tome IV 483-487.
- [40] Auroux M
Foetopathies: toxiques et médicaments.
Eurobiologiste 1996 tome xxx N^o 222 pp11-15.

- [41] Benesova O.
Drug traitement in the perinatal period and risk of function al
teratogenicity.
Arch toxicol suppl 1996,18:89-96.
- [42] Tuchmann-Duplessis, Herbert ; Haegel, Pierre .
Embryologie, travaux pratiques et enseignement dirigé. Fasc. I :
embryogenèse, étapes initiales du développement. 4e édition
Paris : Masson 1991, Vol. 1, ix, 117p.
- [43] Burns. J et A. H. Conney.
Seminars in Hematology 1, 4, 375 (1964).
- [44] Feely M.
Drug treatment of epilepsy.
BMJ 1994 , 318,1288-9
- [45] Lind hout D.
Pharmacogenetics and drug interactions: role in antiepileptic drug,
induced teratogenesis.
Neurology92, 42(4 suppl5): 43-47.
- [46] Aganish ND
teratogenity of etretinate during early permanancy in the rat and its
correlation with maternal plasma concentration of the drug .
teratology 90,42(1) 25-33.

- [47] Jaussaud,
Etude de quelques corrélations embryotoxiques interspécifiques.
Thèse de doctorat, université claudbernard, lyon, 1978, 51p.
- [48] fritz M.
La protection maternelle et infantile.
Ann pediatri 1998,45(7) :501-507.
- [49] Demarez Jp, Begaud B
Pharmacovigilance et médecine pratique, une approche pragmatique
du conseil thérapeutique pour la femme enceinte.
Therapie 87, 42(2) pp 223,226
- [50] Joly, pp.
Effets indésirables des médicaments sur la fonction de reproduction des
mammifères.
Thèse de doctorat, faculté de médecine, creteil, 1989, 100p.
- [51] Berthier, bonneau, perant MC.
Medication exposure during pregnancy.
therapie 93 , 48-46.
- [52] Friedman JP.
Potential human teratogenicity of frequently prescribed drugs.
Obstet gynecol 90, 75(4): 594-9.
- [53] Frank.
Toxicologie : données générales, procédures d'évaluation, organes
cibles, évaluation du risque.
1991, In : frank, clu(ed), masson, paris, 131-150.

- [54] VERDOUX H., BOURGEOIS M.
Conséquences à long terme de l'interruption d'un traitement par sels de Lithium.
Encéphale, 1993, XIX, 645-650
- [55] Bavoux F, Elefant E.
Médicaments et grossesse.
Tournaire M. mises à jour en gynécologie et obstétrique. paris, 1978,287-345 .
- [56] Bavoux F, Elefant E.
Effets indésirables des médicaments au cours de la grossesse : règles régissant la prescription des médicaments dans ce cas.
Revue du praticien, 1989,39, n 10, 873-882
- [57] HERMAS S., SALAH-EDDINE A., BOUHYA S., ADERDOUR M.
La prescription médicale chez la femme enceinte : quels risques? Quels conseils?
Espérance méd., 2000, 7, n° 64, 440-449.
- [58] SEMCHAOUI A.
Grossesse et anxiété.
Espérance Méd., 1994, n° 6, 38-39.
- [59] Eyquem A.
pathologie du développement embryonnaire.
Eurobiologiste 96 tome xxx n222 pp5-8.

- [60] Wolff quenot,
Embryogenese normale et pathologique.
M, j.(1996),Point veterinaire, vol. 28, N⁰speciale, 36-40
- [61] EliaJ ,simpson G .
teratogenicity of psychotherapeuticmedications.psycopharmacology.
bulletin 23,n 4,531-586.
- [62] KorenG ,Pastuszek A.
Drug in pregnancy.
NEngl J Med, 1998, 388: 1128-36.
- [63] Herbst A.L., Scully R.E.
Adenocarcinoma of the vagina in adolescence: a report of 7 cases
including 6 clear-cell carcinomas.
Cancer 25: 745-757. 1970
- [64] Hall J.G., Pauli R.M., Wilson K.M.
Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy.
Am J Med 1980. 68: 122-140.
- [65] Martinez-Frias M.L.
Clinical manifestation of prenatal exposure to valproic acid using case
reports and epidemiologic information.
Am J Med Genet 1990,37 : 277-282.
- [66] Robert E., Rosa F.
Valproate and birth defects (letter).
Lancet 1983,2 : 1142.

- [67] Schou M., Goldfield M.D., Weinstein M.R., Villeneuve A.
Lithium and pregnancy. I. Report from the register of lithium babies.
Br Med J 1973, 2 : 135-136.
- [68] Schou M., Amdisen A., Streenstrup O.R.
Lithium and pregnancy. II. Hazards to women given lithium during pregnancy and delivery.
Br Med J 1973, 2 : 137-138.
- [69] Herbst A.L., Ulfelder H., Poskanzer D.C.
Adenocarcinoma of the vagina association of maternal stilboestrol therapy with tumor appearance in young women.
N Engl J Med 1971,284 : 878-881.
- [70] Heinonen O.P., Slone D., Shapiro S.
Birth defects and drugs in pregnancy.
Publishing Sciences Group Inc (eds), Littleton Mass. 1977.
- [71] Elefant E., Roux C.
Évaluation du risque et information sur la tératogénèse médicamenteuse.
*Thérapi*1985. e 40 : 297-300
- [72] Jacobson S.J., Jones K., Johnson K., Ceolin L., et al.
Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester.
Lancet 1992, 339 : 530-533.

- [73] Vannier ,
relation entre mutagenèse et tératogenèse,
Jl de toxicol clin et expérimentale 89, T9N2 bis,27-39.
- [74] Anthony J. F. Griffiths,Jeffrey H. Miller,David T. Suzuki,Richard
Introduction à l'analyse génétique. PP 524 , édition 2002
- [75] Sozen MA, Suzuki K, Tolarova MM, Bustos T, Fernandez Iglesias JE,
Spritz RA.
Mutation of PVRL1 is associated with sporadic, non –syndromic cleft
lip/palate in Northern Venezuela.
Nat Genet 2001 Oct;29(2):141-2.
- [76] Garnier M.
cyclophosphamide pendant la grossesse.
J. gynecol-obst et biol de rep 95, 24(3) :314-318.
- [77] Webster WS.
Teratogenic potential of almokalant, dofetilide, and d-sotalol : drugs
with potassium channel blocking activity.
Teratology 96, 53(3): 186-75.
- [78] maurice moulin, antoinecoquerel,
Pharmacologie.
Elsevier Masson, *édition 2002, p 135*
- [79] Viinikainen K, Eriksson K, Mönkkönen A, et al.
The effects of valproate exposure in utero on behavior and the need for
educational support in school-aged children.
Epilepsy Behav 2006; 9 : 636-40.

- [80] Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy.
Neurology 2005 ; 64 : 961-5.
- [81] Giantonio E, et al.
Adverse effects of prenatal methimazole exposure.
Teratology 2001 ; 64 : 262-6.
- [82] Vauzelle-Gardier C, Assari-Merabtene F, Cournot MP, Elefant E.
Cytotec (misoprostol) au 1er trimestre de la grossesse : doutes sur un effet malformatif.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2004; 33: 337-8.
- [83] Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT.
Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolatemofetil or sirolimus.
Transplant 2007; 82 : 1698-702.
- [84] Koren G, Florescu A, Moldovan Costei A, Boskovic R, Moretti ME.
Nonsteroidalantiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductusarteriosus : a meta-analysis.
Ann Pharmcother 2006 ; 40 : 824-9.
- [85] Elisabeth Elefant, Catherine Vauzelle, Marie-Pierre Cournot,
Médicaments et grossesse
Médecine thérapeutique. Volume 13, Numéro 6, 403-10, novembre-décembre 2007, Revue

- [86] RegnierCL,Rolland M.
Embryopathies et foetopathies.
EMC pediater, 11-1978, 4002x, 18-30.
- [87] Grangeot-Keros
Diffusion des virus chez le fœtus.
Eurobiologiste 96 tomexxx N222pp19-23.
- [88] Raoul O, RazaviEncha F
Caryotype : indications variations normales et pathologique.
JL pediater et de puériculture 1988, (2) pp : 81-87.
- [89] Tchobrousky C .
prendre en charge et traiter une femme enceinte.
2eme ed 95 pp 341-357.
- [90] **Damase-Michel C., , M. Lapeyre-Mestre⁽¹⁾ , , C. Moly⁽¹⁾**
(Consommation de médicaments pendant la grossesse.
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction
Vol 29, N° 1 - février 2000p. 77.
- [91] jean paulbelon.
Conseil à l'officine : aide au suivi pharmaceutique.
Masson ,2006, pp51,54.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَوْسَمَ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

إدراك الخطر الماسخ للأدوية عند المرأة الحامل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: غزلان بنطالب

المزودة في: 22 يونيو 1984 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مسخ - يقظة دوائية - علل مضغي - علل جنيني - حمل.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: عمر شقيري

أستاذ في الأنسجة والأجنة

أعضاء

السيد: ابراهيم اغراب

أستاذ في أمراض النساء والتوليد

السيد: حسن آيت اوعمار

أستاذ في طب الأطفال