



N° d'ordre:

N° de série:

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ECHAHID HAMMA LAKHDAR D'EL-OUED
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Licence LMD

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Toxicologie

THEME

**Les risques sanitaires liés à l'utilisation des
médicaments pendant la grossesse**

Présenté par:

BOUAFIA Ryma

BOUFAROUA Sabrine

DADDA Raita

MOUSSAOUI Chaima

L'encadreur:

M. LAICHE Ammar Touhami (M.A.A)

Année universitaire 2014/2015

Remerciement

Nous remercions tout d'abord Allah le tout puissant de nous avoir donné le courage, la force et la patience d'achever ce modeste travail.

Nous tenons par la suite à exprimer nos profondes gratitude à M. LAICHE Ammar Touhami, qui a bien voulu diriger notre travail. Merci pour votre bien vaillance, votre confiance, votre disponibilité et votre savoir.

Nos profondes reconnaissances à tous les enseignants du département de Biologie de l'Université: Echahid Hamma Lakhder qui ont contribué à notre formation tout le long de notre cursus universitaire.

Nous remercions aussi Dr SEGHIRI Aicha et Dr BELHOUT Nacira, des Médecins et Mlle MARAD Zineb une pharmacienne qui nos aides pour comprendre mieux notre thème.

Une tendre pensée pour nos parents, pour leur patience et leur encouragements et présence à nos cotés tout au long de nos études.

Nous ne saurions pas oublier tous nos collègues et amis(es), avec qui nous avons toujours au se retenir une ambiance chaleureuse et amicale.

Enfin, un grand merci à tous ceux qui ont participés de prés ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Résumé

Les risques sanitaires liés à l'utilisation des médicaments pendant la grossesse

Pendant la grossesse, la femme enceinte peut rencontrer des nombreuses pathologies telles que: constipation, anémie, douleurs ...

La femme enceinte et le futur nouveau-né sont solidaires sur les plans physiologique et métabolique. En effet, tout médicament administré à la mère traverse le placenta et peut avoir des conséquences immédiates ou lointaines sur l'embryon, le fœtus et le nouveau-né. Ainsi, l'analyse du risque médicamenteux nécessite: la bonne connaissance du calendrier de développement de l'embryon, des paramètres pharmacologiques de chaque produit et la prise en compte des modifications physiologiques consécutives à l'état de grossesse.

Tous les médicaments ne sont pas sans risque pendant la grossesse, la prescription du médicament doit prendre en compte les particularités anatomiques et physiologiques du fœtus, le passage transplacentaire, ainsi que les modifications pharmacocinétiques liées à la grossesse.

Les médicaments présentant un risque tératogène se manifestent par des risques par des anomalies squelettiques et cardiaques, des malformations du système nerveux central et malformations rénales.

Certains médicaments sont à risque fœtal et/ou néonatal, il convient de les utiliser sous précaution et uniquement à certaines périodes de la grossesse.

Mots clés : Médicaments, Grossesse, Pathologie, Pharmacovigilance, Risques sanitaires.

Sommaire

Sommaire

Introduction.....	02
Chapitre I: Généralité sur les médicaments	
I. Définition des médicaments.....	04
II. Classification des médicaments.....	04
1. Classification selon l'origine.....	04
1.1 Médicaments d'origine minérale.....	04
1.2 Médicaments d'origine végétale.....	05
1.3 Médicaments d'origine chimique.....	05
1.4 Médicaments d'origine animale.....	05
1.5 Médicaments issus des biotechnologies.....	05
2. Classification chimique.....	06
3. Classification pharmacologique.....	06
4. Classification thérapeutique.....	07
5. Classification pharmacothérapeutique.....	07
III. Formes pharmaceutiques des médicaments.....	08
IV. Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments.....	09
1. Définition.....	09
2. Les étapes de la La pharmacocinétique.....	10
2.1 L'absorption.....	10
2.1.1 Différentes voies d'administration d'un médicament.....	10
2.1.2 Modalités d'absorption.....	11
2.2 Distribution.....	14
2.2.1 La liaison aux protéines plasmatiques.....	14
2.2.2 Facteurs tissulaires	15
2.3 Métabolisme.....	16
2.3.1 Définition.....	16
2.3.2 Facteurs susceptibles d'affecter le métabolisme des médicaments.....	18
2.3.3 Métabolisme et toxicité.....	19
2.4 Élimination	19
2.4.1 L'élimination rénale.....	19

2.4.2 Élimination digestive.....	19
2.4.3 Élimination pulmonaire.....	20
V. Le Bon usage du médicament	20
VI. La conservation des médicaments.....	21
Chapitre II: Grossesse Physiologie et Pathologies	
I. Physiologies de la grossesse.....	24
1. Définition	24
2. Les modifications de l'organisme maternel pendant la grossesse.....	24
2.1 Modification général	24
2.2 Organes génitaux	25
3. Le placenta	27
1. Modifications pharmacocinétiques.....	27
4. Utilisation des médicaments pendant la grossesse	28
II. Période embryonnaire et période fœtale	28
2. La période embryonnaire	28
3. La période foetale	29
III. Pathologies et Grossesse	30
1. La nausée et vomissement	30
1.1 Définition	30
1.2 Impact de la nausée et le vomissement sur la grossesse.....	30
1.3 Traitement	31
2. Reflux gastro-oesophagien	31
2.1 Définition.....	31
2.2 L'impact de la Reflux gastro-oesophagien sur la grossesse.....	31
2.3 Traitements	31
3. Les douleurs	32
3.1 Définition	32
3.2 Impact de la douleur sur la grossesse	32
3.3 Traitement	32
4. La Grippe	34
4.1 Définition	34
4.2 Impact de la grippe sur la grossesse	34
4.3 Traitement	34

5. Rhinite allergique	35
5.1 Définition	35
5.2 Impact de la rhinite sur la grossesse	35
5.3 Traitement	35
6. Diarrhée	36
6.1 Définition	36
6.2 Impact de diarrhée sur la grossesse	36
6.3 Traitement	36
7. Maux de gorge et toux	36
7.1 Définition	36
7.2 Impact de la toux sur la grossesse	37
7.3 Traitement.....	37
8. Anémie	38
8.1 Définition	38
8.2 Les modifications hématologiques de la grossesse.....	38
8.3 Traitement	38
9. Infection urinaire	39
9.1 Définition	39
9.2 Impact des infections urinaires sur la grossesse	39
9.3 Traitement	39
10. La constipation et les Hémorroïdes	40
a) La constipation	40
1. Définition.....	40
2. Conséquences de la consipation sur la grossesse	40
3. Traitement	40
b) Les Hémorroïdes.....	40
1. Définition.....	40
10.2 Conséquences des Hémorroïdes sur la grossesse	41
10.3 Le traitement	41
11. Diabète gestationnel	42
11.1 Définition	42
11.2 Conséquences possible	42
11.3 Traitement	42

Chapitre III: Les effets indésirables des médicaments sur la santé maternelle et fœtale

I. Pharmacovigilance de la reproduction.....	44
1. Médicaments et mère	44
1.1 Problème psychologique	44
1.2 Problème organique	44
2. Médicaments et gametes	45
2.1 Stérilité	45
2.2. Mutations	45
3. Médicaments et Œuf	45
4. Le transfert placentaire des médicaments	45
5. Médicament et enfant in utero	46
5.1 Mécanisme des accidents	46
5.1.1 Mécanismes maternels	46
5.1.2 Altérations du placenta	46
5.1.3. Atteintes directes	46
5.2 Médicaments et embryogénèse	47
5.2.1 Aspects cliniques	47
5.2.2 Conditions d'apparition	47
II. Les types des effets indésirables des médicaments	48
1. Les risques tératogènes	48
2. Principaux médicaments tératogènes et leurs risques	49
a) Médicaments tératogènes formellement contre-indiqués.....	49
b) Médicaments tératogènes utilisables en l'absence d'alternative	50
3. Les risques neonatal	51
4. Principaux médicaments à risque néonataux	51
III. Démarche préventive	52
Conclusion.....	54
Références bibliographique	55
Annexe.....	61
resumé et mots-clés	

LISTE DES TABLEAUX

Numéro	Titre	Page
Tableau 01	Modifications cardiovasculaires pendant la grossesse	26
Tableau 02	Traitements antalgiques utilisables pendant la grossesse	33
Tableau 03	Calendrier d'apparition des organes	48
Tableau 04	Médicaments tératogènes formellement contre-indiqués	49
Tableau 05	Médicaments tératogènes utilisables en l'absence d'alternative	50
Tableau 06	Médicaments à risques néonataux	51

LISTE DES FIGURES

Numéro	Titre	Page
Fig 01	Les étapes de la pharmacocinétique	09
Fig 02	Diffusion passive	11
Fig 03	Diffusion facilitée	12
Fig 04	Le transport actif	13
Fig 05	Pinocytose	14
Fig 06	Les phases des métabolismes	16
Fig 07	La réaction de phase I	17
Fig 08	La réaction de phase II	17
Fig 09	Les modifications des seins pendant la grossesse	25
Fig 10	La période embryonnaire	29
Fig 11	La période foetale	29
Fig 12	L'embryon dans la muqueuse utérine: les échanges entre la mère et l'embryon	46

Introduction

Introduction

Les médicaments occupent une place importante au sein de notre société. Ils sont des produits d'origine chimique ou biologique destinés à agir médicalement sur l'organisme humain ou animal, et servant notamment à diagnostiquer, à prévenir ou à traiter des maladies, des blessures et des handicaps.

Le but d'un médicament est ainsi d'agir médicalement sur l'organisme humain, et dans le cadre des champs d'application traditionnels que sont le diagnostic, la prévention et le traitement (y compris la guérison et le soulagement) des maladies, des blessures et des handicaps.

La grossesse bien que n'étant pas une maladie, mais elle est accompagnée par des pathologies gravidiques doit être traitée.

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. C'est pourquoi toutes les notices de médicaments comportent une mise en garde à l'attention des femmes enceintes en énonçant clairement une contre-indication pendant la grossesse.

Dans la population générale, environ 2 % des enfants présentent une malformation congénitale dont moins de 5% sont liées à une cause médicamenteuse : même en dehors de toute prise médicamenteuse le « risque zéro » n'existe donc pas.

Ce travail s'intéresse à l'utilisation des médicaments pendant la grossesse et les risques observés sur l'état de la santé de maternelle et fœtale liés à leur usage.

Et pour expliquer mieux les risques des médicaments pendant la gestation, on a divisé notre sujet sur trois chapitres :

La première, illustre encore mieux les médicaments, leurs compositions, les voies d'administrations, leur pharmacocinétique et pharmacodynamique....

La deuxième intitulée : la grossesse physiologie et pathologie ; explique les différentes modifications corporelles observées chez la femme enceinte et leur sensibilisations qui provoquent plus tard des complications ou des pathologies.

La troisième partie montre les risques sanitaires liés à l'utilisation des médicaments pendant la grossesse et comment un médicament peut nuire à la gestation.

Chapitre 1

Généralité sur les médicaments

I. Définition des médicaments

Un médicament est défini d'une façon très large comme une substance chimique qui affecte les processus de la vie. L'organisation Mondiale de la Santé en donne une définition plus restrictive: toute substance ou produit qui utilisé pour modifier ou explorer les systèmes physiologiques ou les états pathologiques pour le bénéfice de celui qui reçoit la substance. (HELALI A; 2002)

Un médicament peut être administré par voie orale, par injection, par voie rectale ou par voie cutanée. Il peut se présenter sous forme de cachet, d'ampoule, de suppositoire, de pommade ou de sirop, entre autres.

Le médicament peut être utilisé pour détruire des bactéries, pour soulager une douleur, pour diminuer un symptôme ou pour pallier une carence.

Certains médicaments nécessitent une prescription médicale pour être délivrés, notamment en raison de leurs effets secondaires, de leur toxicité ou de leurs propriétés addictives. (Anonyme 01)

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principe actif, et, le plus souvent, une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients. (DANGOUMAU J et al; 2006)

II. Classification des médicaments

On peut définir des classes de médicaments de différentes manières: classes selon leurs origines, leurs compositions ou leurs structures chimiques, classes pharmacologiques selon leurs actions sur l'organisme, classes thérapeutiques selon les pathologies traitées, aucune classification ne permet de couvrir de manière satisfaisante pour le médecin et l'ensemble des médicaments. On a donc recours à un système hétérogène de classes pharmacothérapeutiques qui allient les mécanismes d'action et l'effet thérapeutique. (DANGOUMAU et al; 2006)

1. Classification selon l'origine

les médicaments peuvent être classés selon leur origine. On peut ainsi, par exemple, distinguer:

1.1 Médicaments d'origine minérale: par exemple : les argiles.

1.2 Médicaments d'origine végétale: cette classification a été longtemps très importante, tant que les médicaments d'origine végétale ont dominé la pharmacopée. C'est ainsi que l'on peut considérer les médicaments de l'ergot de seigle, ceux des solanacées, des

digitales (ou digitaliques), l'aubépine, la passiflore, etc. Cela va encore quand tous les produits issus d'une même famille botanique ont des indications similaires, beaucoup moins lorsqu'elles sont multiples et empêchent de rapprocher des médicaments de mêmes indications issus de plantes différentes. Ce point de vue est certes toujours intéressant pour le botaniste et le chercheur spécialisé, mais est peu pertinent pour le médecin.

1.3 Médicaments d'origine chimique: on va retrouver là la plupart des médicaments utilisés actuellement. On en vient alors à la nécessité d'une sous-classification. En fait, les médicaments d'origine chimique sont soit des composés de synthèse à partir de principes de chimie minérale, soit des composés de semi synthèse c'est-à-dire des dérivés obtenus par synthèse chimique à partir de substances naturelles extraites de végétaux, de fermentation ou de tout autre procédé.

1.4 Médicaments d'origine animale: *stricto sensu* ils sont peu nombreux. Mais, un certain nombre de produits sont issus directement ou après extraction et transformation du corps humain : l'exemple majeur est celui des médicaments dérivés du sang. C'est là une catégorie tout à fait spécifique.

On peut aussi classer les médicaments selon les domaines physiologiques auxquels ils se rattachent ou les organes sur lesquels ils agissent. C'est ainsi qu'on considérera les hormones, leurs dérivés de semi synthèse et les substances de synthèse qui agissent sur les systèmes hormonaux, les neuromessagers et les substances qui s'y rattachent, les hormones locales et les eicosanoïdes, etc. Mais, on rejoint là la classification pharmacologique .

1.5 Médicaments issus de la biotechnologie: ils prennent une importance croissante. Ils sont caractérisés par leurs procédés d'obtention (génie génétique, fermentation, etc.). Cette approche est importante aux points de vue industriel, réglementaire et sécuritaire. Elle l'est moins au point de vue médical.

Il est certes intéressant de disposer de principes actifs permettant d'atteindre des cibles inaccessibles par les approches classiques et, de plus, offrant souvent des garanties de sécurité supérieures. Mais, pour le clinicien le résultat compte plus que la nature du médicament. (DANGOUMAU J et al; 2006)

2. Classification chimique

La classification par séries chimiques est évidemment pertinente pour le chimiste et le pharmacien. C'est dans ce cadre que se placent les études structure – activité. Elle est utile au chercheur et à la découverte de nouveaux principes actifs.

Son inconvénient est d'être peu pertinente en pratique clinique. Dans la même série chimique, les dérivés présentent à des degrés divers de multiples effets pharmacologiques et des applications thérapeutiques parfois très différentes. Les sulfamides en sont un exemple typique : ils peuvent être anti-infectieux, diurétiques, antiparasitaires, urico-éliminateurs, etc. (DANGOUMAU J *et al*; 2006)

3. Classification pharmacologique

La classification pharmacologique est une classification par effet pharmacologique, donc par cibles et par mécanismes d'action. Les parasympholytiques, les inhibiteurs des phosphodiéstrases, etc. Elle a le grand avantage d'être satisfaisante pour l'esprit car elle permet la compréhension des phénomènes et donc de la logique de l'utilisation des médicaments.

Ses limites sont en fait celles de la physiopathologie. Ce n'est que dans la mesure où celle-ci est connue et les cibles potentielles des médicaments identifiées que le classement par effet pharmacologique est rationnel. Or, c'est loin d'être toujours le cas ou tout au moins on travaille sur des hypothèses et non des certitudes.

Pour le médecin, la classification pharmacologique a l'inconvénient de rassembler dans une même classe des produits d'intérêts thérapeutiques différents et inversement de disperser dans plusieurs classes les médicaments destinés à traiter la même pathologie.

La classification pharmacologique est donc d'abord celle des pharmacologues. Elle est utile à ceux qui veulent comprendre la thérapeutique. Elle est par contre assez peu opérationnelle en médecine pratique. (DANGOUMAU J *et al*; 2006)

4. Classification thérapeutique

La classification thérapeutique consiste à lister les médicaments par les pathologies qu'ils traitent. C'est ainsi que l'on aura comme « classes thérapeutiques » par exemple les antihypertenseurs (médicaments de l'hypertension artérielle), les antirhumatismaux (médicaments des rhumatismes), les anti-ulcéreux (médicaments de l'ulcère gastro-duodéal),

les anticancéreux (médicaments du cancer), etc. C'est évidemment la classification la plus satisfaisante pour le praticien car elle est directement opérationnelle. C'est celle privilégiée par les traités de médecine et de thérapeutique.

En réalité, la plupart des médicaments ne s'inscrivent pas dans une approche aussi simpliste. Leurs cibles sont souvent multiples et les effets d'une action sur une cible se

limitent rarement à une seule conséquence. Comprendre ce qui se passe permet d'adapter la thérapeutique à chaque cas particulier, à prévoir ce qui va se passer et à anticiper les événements possibles.

Aussi indispensable qu'elle soit pour la pratique courante, la classification thérapeutique des médicaments est donc insuffisante. (DANGOUMAU J *et al*; 2006)

5. Classification pharmacothérapeutique

Pour le médecin, la classification usuelle doit être pragmatique. Elle doit être applicable dans la pratique médicale, mais dans une pratique intelligente. De ce fait la classification utilisée couramment est hybride. La plupart des classes sont définies à la fois par les effets pharmacologiques et thérapeutiques des médicaments; ce sont les classes pharmacothérapeutiques.

La description classique des médicaments par classes que l'on trouve dans les traités (et dans ce cours) n'est pas homogène, certaines étant pharmacologiques, d'autres thérapeutiques, lorsqu'elles ne sont pas pharmacothérapeutiques. De ce fait, les recoupements sont nombreux, un même médicament pouvant appartenir à deux classes selon le critère de sélection et les renvois d'un chapitre à l'autre incessants. Les classes ne sont pas indépendantes mais corrélées.

A titre d'exemple, on trouvera ci-dessous les relations entre des classes des domaines de la douleur, de l'inflammation, de l'immunité, etc. (DANGOUMAU J *et al*; 2006)

III. Formes pharmaceutiques des médicaments

La forme pharmaceutique d'un médicament est la présentation physique du médicament. La manière de prendre le médicament est la voie d'administration. La posologie est la quantité de médicaments qu'il faut prendre au cours de la journée, pendant pendant une durée précise (ex. trois comprimés le matin pendant cinq jours).

Les formes pharmaceutiques présentes dans le dépôt sont :

- **Les comprimés:** ce sont des préparations de consistance solide, de formes diverses (ovales, ronds, ...). On distingue les comprimés à avaler et les comprimés à usage gynécologique.

- **les gélules:** ce sont de petites boîtes cylindriques constituées de deux enveloppes rigides en dans l'autre et contenant poudre médicamenteuse.
- **les sirops:** ce sont des préparations liquides contenant une forte proportion de sucre et destinées à être avalées. La posologie est le plus souvent donnée en cuillère à soupe ou à café.
- **Les suspensions:** ce sont des poudres contenues dans un flacon. Avant utilisation, le malade ajoute un volume précis d'eau propre (indiqué sur le flacon), puis il dissout correctement la poudre en agitant fortement le flacon.
- **Les pommades:** ce sont des préparations de consistance molle, destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses. On distingue les pommades dermiques (pour la peau) , ophtalmiques (pour les yeux) et anales (pour l'anus).
- **Les collyres:** ce sont des médicaments destinés au traitement des maladies oculaires. Ces préparations stériles sont appliquées directement sur l'œil. Un flacon de collyre ouvert depuis plus de quinze jours ne doit plus être utilisé, car il y a des risques de contamination .
- **Les préparations injectables:** ce sont des solutions ou des poudres que l'on dissout avant l'administration au patient. Ces produits sont destinés à être injectés à travers la peau (injection intraveineuse ou intramusculaire. (Anonyme 06; 2004)

IV. Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments

1. Définition

La pharmacocinétique c'est l'étude des mécanismes et des facteurs influençant la pénétration dans l'organisme et l'efficacité d'un médicament. Le but de la pharmacocinétique est de bien choisir la voie d'administration du médicament (bouche, veine). (GALION L; 2008)

On peut distinguer schématiquement 4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament: son absorption, sa distribution dans l'organisme, son métabolisme et son élimination de l'organisme. (LECHAT Ph. 2005/2006)

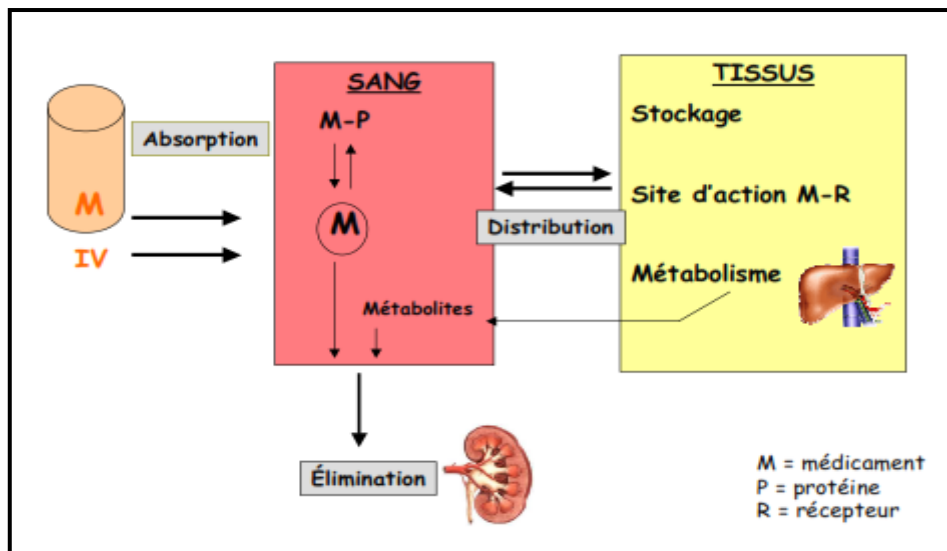


Fig 01: Les étapes de la pharmacocinétique
(BOURNE C)

2. Les étapes de la La pharmacocinétique

2.1 L'absorption

Processus de passage du médicament inchangé de l'extérieur à l'intérieur de l'organisme (du site d'administration à la circulation générale). (EVELYNE J; 2011/2012)

l'absorption est indirecte ou médiate lorsque ce passage nécessite le franchissement d'une barrière sélective, il y a résorption (peau, muqueuse, séreuse).

La vitesse et la durée de l'absorption dépendent de:

- L'état physique du médicament et de la libération du principe actif: cette mise à disposition constitue la « phase galénique ». L'ordre décroissant de vitesse de passage est: solutions aqueuses > solutions huileuses > suspensions > solides

- La concentration: plus elle est forte et plus le passage est rapide.

- La circulation: plus le tissu est vascularisé et plus le passage est rapide (muscle). Les tissus peu vascularisés retiennent les médicaments (graisse).

- La vasodilatation et la vasoconstriction accélèrent ou ralentissent l'absorption.

- La surface: plus la surface d'absorption est grande, plus le passage est rapide et important. (DANGOUMAU J et al; 2006)

2.1.1 Différentes voies d'administration d'un médicament

Il existe plusieurs voies d'administration des médicaments:

- **Voie orale** ou **per os**: la voie orale consiste à prendre un médicament par la bouche.

Ce médicament passe dans l'œsophage, l'estomac et l'intestin.

- **Voie intra-veineuse**: sur une veine périphérique ou centrale.

• **Voie sub-linguale**: vers les veines linguales et maxillaires internes puis la veine jugulaire externe et la veine cave supérieure.

• **Voie rectale**: vers les veines hémorroïdaires inférieures et moyennes puis en partie le tronc porte.

- **Voie sous-cutanée**: généralement sur l'abdomen.

• **Voie cutanée** ou **trans-dermique**: cette voie d'administration consiste à déposer un médicament sur la peau dans le but d'avoir une action locale.

- **Voie intra-musculaire**: quadrant supéro-externe du fessier ou deltoïde...

- Dans un **organe** ou **in situ**: intra-oculaire, intra-thécale, intra-tumoral...

• **Voie nasale** (sprays): la voie nasale est une voie locale (traitement des rhinites...), mais elle peut devenir une voie générale car la muqueuse nasale est très richement vascularisée. (LECHAT Ph; 2005/2006)

• **Voie oculaire**: une action locale, les médicaments administrés par ces voies s'appellent collyres pour les yeux. (Anonyme 03)

• **Voie inhalée** ou **Voie pulmonaire**: c'est une voie d'absorption et d'élimination rapide car elle évite le foie: le médicament absorbé au niveau du poumon, passe dans l'oreillette gauche et le ventricule gauche, et ensuite dans la circulation générale. (LECHAT Ph; 2005/2006)

2.1.2 Modalités d'absorption

Le médicament doit passer une barrière qui le sépare de la circulation générale. Parmi les différents mécanismes:

2.1.2.1 Diffusion passive

Le franchissement s'effectue grâce à des solutions de continuité, les « pores », déchiscences intercellulaires surtout, ou chenaux dans l'épaisseur de la paroi cellulaire.

(DANGOUMAU J et al; 2006)

C'est un mécanisme non spécifique, n'utilisant pas d'énergie (LECHAT Ph; 2005/2006)

Les facteurs qui influencent la diffusion passive sont:

- Le gradient de concentration.
- La taille de la molécule: une molécule de grande taille ou fixée aux protéines plasmatiques diffusera plus difficilement qu'une molécule de petite taille.
- L'état d'ionisation: l'eau est un solvant polaire, et les molécules dissoutes dans l'eau sont ionisées. Seule la forme non ionisée d'un médicament est capable de passer la membrane cellulaire. (LOICHOT C et *al*; 2005/2006)

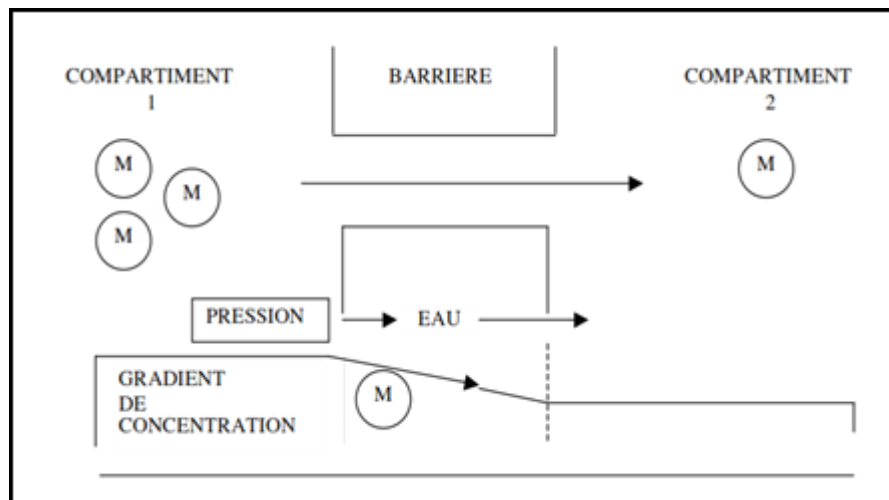


Fig 02: Diffusion passive (M: médicament)

(DANGOUMAU J et *al*; 2006)

2.1.2.2 Diffusion facilitée

Le médicament se lie spécifiquement sur la première face de la barrière, avec une molécule appelée « transporteur ». Le complexe médicament - transporteur traverse la barrière et se dissocie au niveau de la seconde face.

Le médicament est libéré dans le second espace et le transporteur peut être réutilisé.

C'est un mécanisme passif, n'utilisant pas d'énergie, fonctionnant dans le sens d'un gradient de concentrations jusqu'à égalisation de celles-ci. (DANGOUMAU J et *al*; 2006)

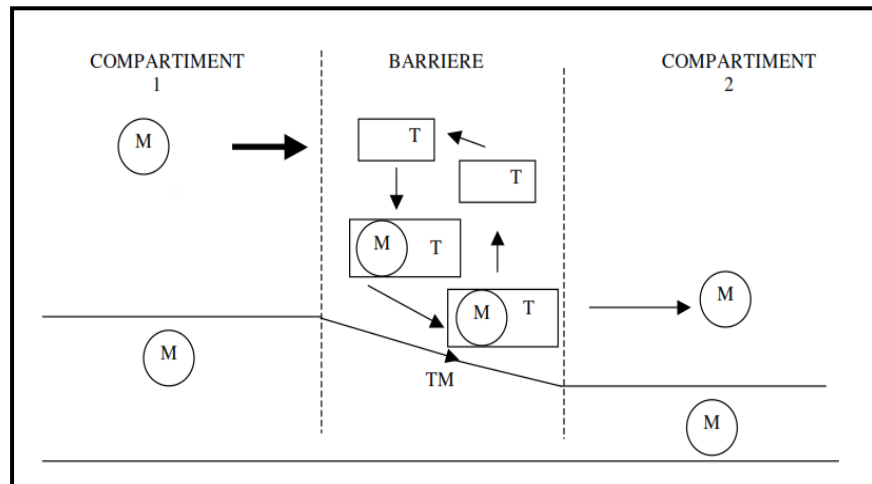


Fig 03: Diffusion facilitée (M: médicament, T: transporteur)
(DANGOUMAU J et al; 2006)

2.1.2.3 Diffusion non ionique

Elle concerne le passage à travers des barrières lipidiques.

Pour traverser une barrière lipidique, le médicament doit être liposoluble. Les molécules hydrosolubles ne peuvent pas passer, il en est ainsi des ions qui sont fortement hydrophiles.

Au contraire, les molécules non dissociées, hydrophobes et lipophiles, passent.
(DANGOUMAU J et al; 2006)

2.1.2.4 Le transport actif

On appelle transport actif le passage d'une substance à travers une membrane contre un gradient de concentration.

Ce système de transport est capable de former un complexe avec la molécule à transporter, la formation de ce complexe se fait sur l'une des faces de la membrane et sa dissociation sur l'autre, libérant ainsi la molécule transportée.

– C'est un mécanisme nécessite d'énergie et spécifique d'une substance ou d'un type de substance, (par ex. le transport des acides aminés). (LOICHOT C et al; 2005/2006)

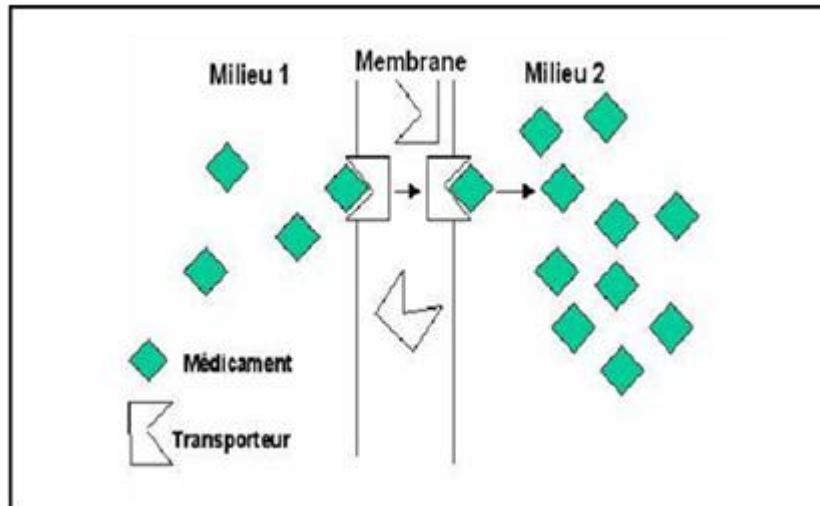


Fig 04: Le transport actif
(LOICHOT C et al; 2005/2006)

2.1.2.5 Pinocytose

Phénomène cellulaire, concerne des flaques liquidiennes qui sont englobées par une invagination de la membrane, puis forment une vacuole, finalement digérée en libérant son contenu dans le cytoplasme.

L'importance de ce mécanisme est faible pour les médicaments. Il concerne des molécules de poids moléculaire élevé. (DANGOUMAU J et al; 2006)

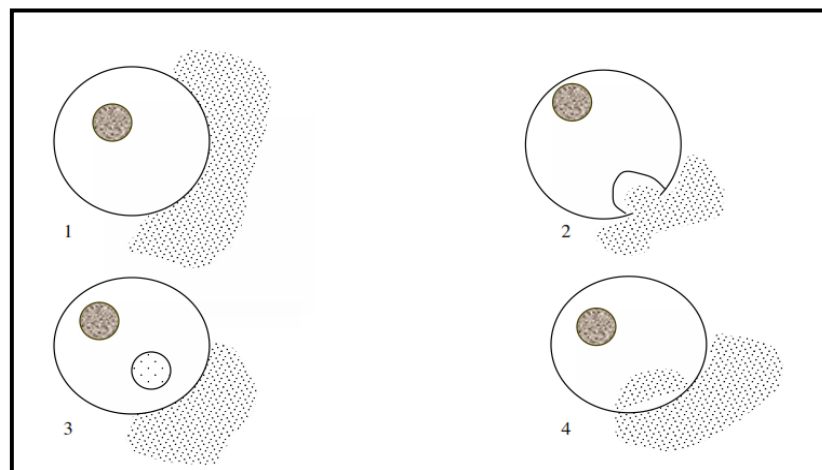


Fig 05: Pinocytose
(DANGOUMAU J et al; 2006)

2.2 Distribution

Une fois dans la circulation sanguine atteinte, les médicaments vont se distribuer dans les différents compartiments de l'organisme.

La substance, une fois dans le sang, se trouve pour la plus grande partie à des protéines plasmatiques ou diffuse sous la forme libre ou fixe aux tissus.

Pour diffuser dans les différents tissus, le médicament doit passer les membranes plasmiques (voir passages transmembranaires). (CLARY E; 2011)

Il existe plusieurs facteurs modifiant la distribution, parmi lesquels:

2.2.1 La liaison aux protéines plasmatiques

Certaines protéines plasmatiques possèdent la propriété de fixer des substances endogènes mais également les produits exogènes comme les médicaments. Il en résulte la formation d'un complexe [protéine – médicament] menant à la distinction du médicament sous une forme libre et sous forme liée.

La liaison médicament-protéine est réversible. Elle répond à la loi d'action de masse:
médicament libre + protéine plasmatique → médicament lié à la protéine

Seule la forme libre du médicament est active pharmacologiquement. La forme liée est inactive pharmacologiquement et ne peut diffuser pour atteindre son lieu d'action. Cette inactivité n'est que temporaire car les formes liée et libre sont en équilibre réversible. Au fur et à mesure de la disparition de la forme libre (par diffusion vers les tissus ou élimination), il y a passage de la forme liée vers la forme libre.

Différentes protéines plasmatiques sont impliquées dans la fixation des médicaments : l'albumine, l' α glycoprotéine acide, les lipoprotéines et la γ globuline

L'albumine et l' α glycoprotéine acide sont les deux principales protéines impliquées dans la fixation des médicaments.

La fixation aux protéines plasmatiques dépend des caractéristiques acido-basiques des médicaments. (LOICHOT C et al; 2005/2006)

2.2.2 Facteurs tissulaires

✓ Le débit sanguin local

L'irrigation des tissus est un facteur limitant de la distribution tissulaire des médicaments.

La distribution tissulaire des médicaments est proportionnelle à l'importance de ces débits locaux.

- Les tissus les plus vascularisés sont le coeur, le rein, le foie, le poumon, les glandes endocrines.

Ces tissus reçoivent rapidement une grande quantité de médicaments mais ceux-ci sont également rapidement éliminés en raison du débit sanguin élevé.

- La peau et les muscles sont moins vascularisés.
- Le tissu adipeux est peu vascularisé, tout comme les os, les phanères, les dents, les ligaments.

Par conséquent, ces tissus représentent un lieu de stockage avec la possibilité d'atteindre, dans ces tissus, des concentrations toxiques si le médicament est utilisé au long cours.

Par opposition, le foie et le rein qui ont un débit sanguin local élevé sont surtout des lieux de transit des médicaments. (LOICHOT C *et al*; 2005/2006)

✓ **Le phénomène de redistribution**

Un des facteurs essentiels qui règlent la répartition entre le plasma et les tissus est le gradient de concentration. Pour certains médicaments liposolubles, la distribution tissulaire peut être si rapide et intense dans certains organes à fort débit sanguin, que l'on assiste à une inversion du gradient de concentration avec des concentrations plus élevées dans le tissu que dans le plasma. Il en résulte une redistribution de ces médicaments vers le plasma.

(LOICHOT C *et al*; 2005/2006)

✓ **Le stockage par des tissus**

Certains tissus sont capables de fixer et de stocker de manière prolongée certaines substances: Exemple des tétracyclines qui sont capables de fixer (chélater) du Ca^{+2}

Les tétracyclines chélatent les ions Ca^{+2} des dents et des os. Ceci peut altérer la formation des dents chez l'enfant car ces médicaments restent plusieurs semaines dans ces tissus. (Loichot C *et al*; 2005/2006)

2.3 Métabolisme

2.3.1 Définition

Le métabolisme d'un médicament correspond à la transformation enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs composés, dits métabolites qui peuvent être aussi actifs que la molécule originale (diazépam), inactifs jusqu'à ce qu'ils soient métabolisés en médicament actif dans l'organisme (la levodopa), ou parfois toxiques.

Le métabolisme est une des phases d'élimination d'un médicament: les différentes étapes du métabolisme conduisent à la formation de substances hydrosolubles plus facilement éliminées par les milieux aqueux tels que l'urine, la bile, la salive ...

Le métabolisme des médicaments se fait essentiellement dans le foie, mais également dans les reins, poumons, intestins... Il fait intervenir deux types de réactions: Les réactions de phase I; Les réactions de phase II. (Anonyme 04)

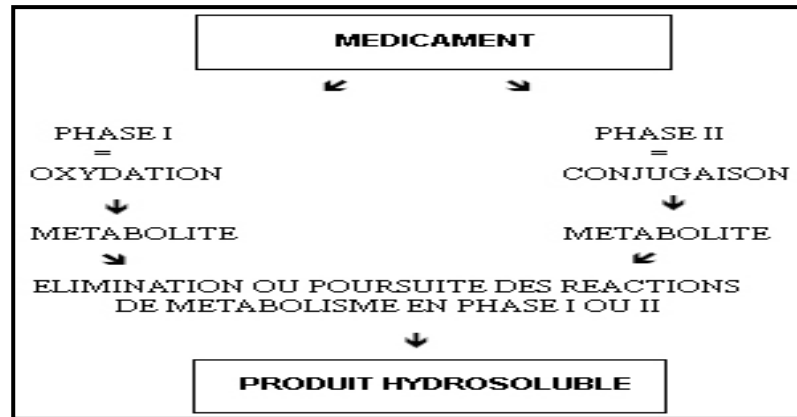


Fig 06: Les phases des métabolismes

(Anonyme 04)

a) Les réactions de phase I

Les réactions de phase I impliquent une biotransformation du médicament en un métabolite polaire qui peut être éliminé directement ou poursuivre les processus de métabolisation par la phase II.

Cette première phase n'est pas obligatoire, certains médicaments peuvent subir immédiatement la phase II.

Les réactions de phase I sont des réactions

- D'oxydation: elles ont lieu au niveau des microsomes qui impliquent la présence de nicotinamide-adénine dinucléotide phosphate (NADPH), de l'oxygène et deux enzymes clés: la flavoprotéine (NADPH-cytochrome P 450 réductase) et l'hémoprotéine cytochrome P450 qui agit comme une oxydase de fin de réaction.

- De réduction: moins fréquentes.

- D'hydrolyse: elles ont lieu au niveau des organes comme le rein, le foie... mais aussi au niveau de plasma.

- Réaction catalysée par le cytochrome P 450. (Anonyme 04)

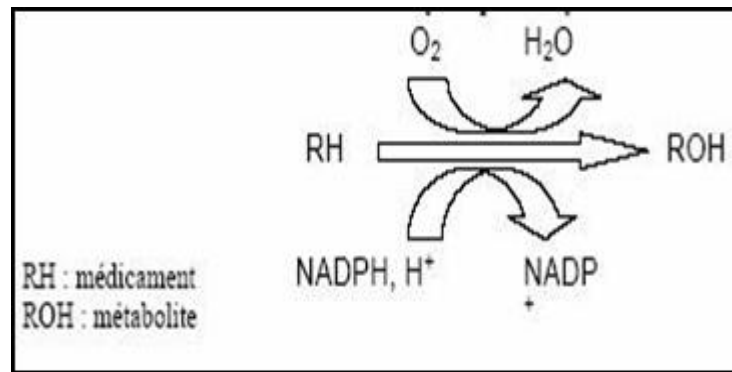


Fig 07: La réaction de phase I

(Anonyme 04)

b) Les réactions de phase II

La phase II se passe généralement dans le foie et c'est une phase de conjugaison qui aboutit à la formation de substances conjuguées, hydrosolubles et donc facilement éliminées par les reins.

Les métabolites subissent différentes réactions de conjugaison pour donner un produit conjugué qui sera éliminé. La conjugaison est en fait le transfert sur un groupe fonctionnel (OH, NH₂, COOH) d'un composé type sulfate, glucuronide, méthyl, ... (Anonyme 04)

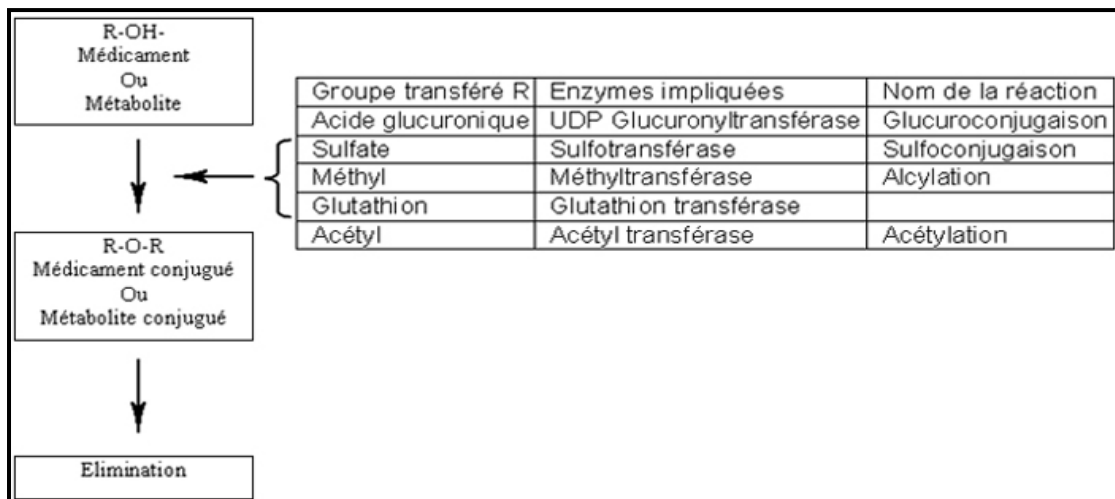


Fig 08: La réaction de phase II

(Anonyme 04)

2.3.2 Facteurs susceptibles d'affecter le métabolisme des médicaments

- **L'induction enzymatique:** certains médicaments (ex:carbamazépine, rifampicine)et polluants (hydrocarbures aromatiques présents dans la fumée du tabac) augmentent l'activité des enzymes métabolisant les médicaments.

- **L'inhibition enzymatique:** une telle inhibition peut être responsables d'effets secondaires observés après l'administration de certains médicaments. L'inhibition enzymatique est plus rapide que l'induction car ce processus intervient dès que la concentration en médicament inhibiteur est suffisamment élevée pour entrer en compétition avec le médicament. l'érythromycine inhibe les cytochromes p-450 augmentant ainsi l'activité de lathéophylline de la wafarine de la carbamazépine et de la digoxine.

- **Le polymorphisme génétique:** Les réactions aux médicaments varient d'un individu à l'autre. L'hydroxylation de la débrisoquine constitue un exemple important de polymorphisme, environ 8% de la population manifestent une faible activité d'hydroxylation et montre une réponse exacerbée et prolongée aux médicaments comme qui sont largement métabolisés par le foie.

- **L'âge:** chez le bébés prématurés les fonctions rénale et hépatique sont diminuées à la naissance et se développent rapidement durant les quatre premières semaines de la vie (doses pédiatriques).

Après 65 ans la filtration glomérulaire diminue de 30% et ensuite de 1-2% chaque année (en raison d'une perte de cellules et d'une diminution du flux urinaire)c'est pourquoi chez les personnes âgées, il faut administrer des doses de médicaments plus faibles que chez les individus jeunes. (NEAL M; 19.12.2014)

2.3.3 Métabolisme et toxicité

Les réactions de phase I et II peuvent conduire à la formation de métabolites dits « réactifs » qui peuvent présenter alors une accumulation d'un métabolite actif, hépatotoxique et partiellement létal. Toxicité pour divers organes tel que le foie.

Ces métabolites réactifs sont normalement réduits en présence de glutathion dont la quantité est limitée au niveau hépatique. (Anonyme 04)

2.4 Élimination

L'élimination consiste en l'excrétion de la substance médicamenteuse hors de l'organisme. Elle est assurée par divers organes: le rein (le plus important), le foie et les poumons. Une portion de certains médicaments peut se retrouver dans la salive, la sueur ou le lait maternel.

- **2.4.1 L'élimination rénale:** est le résultat de phénomènes complexes se produisant dans le néphron, unité fonctionnelle du rein.

Les médicaments liposolubles, comme les vitamines A, D, E et K, s'éliminent

généralement plus lentement que les hydrosolubles. Certains médicaments sont excrétés en presque totalité sous forme inchangée; la fonction rénale doit alors être intacte pour les éliminer sans risque d'effets toxiques.

Cette processus agit par trois mécanismes différents : filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire et réabsorption tubulaire. (CLOUTIER et *al* ; 2005)

2.4.2 Élimination digestive: la sécrétion des médicaments peut se faire tout au long du tube digestif : par la salive, le liquide gastrique, la bile, les sécrétions intestinales.

a. Élimination salivaire: la sécrétion salivaire est loin d'être négligeable car elle peut atteindre un à deux litres par jour. Cette sécrétion, variable dans la journée, en fonction des repas notamment, est quasi inexistante pendant le sommeil.

b. Sécrétion gastrique: Ce sont les médicaments basiques tels que la quinine qui sont sécrétés dans le liquide gastrique. Par contre, les médicaments acides ne passent pratiquement pas, ce qui se comprend assez bien si l'on regarde les phénomènes de dissociations en fonction du pH.

c. Sécrétion biliaire: les médicaments atteignent le foie par deux voies différentes:

- le système veineux et le réseau lymphatique après absorption digestive et, dans ce cas, la totalité du médicament absorbé passe par le foie avant d'être distribué dans l'ensemble de l'organisme.

- l'artère hépatique après administration parentérale. Dans ce cas, le médicament véhiculé par le sang est distribué à l'ensemble de l'organisme et seule une fraction de la quantité administrée passe d'emblée par le foie.

Le foie est l'organe principal des biotransformations des médicaments dans l'organisme: les réactions de la phase I d'oxydation et les réactions de la phase II, c'est-à-dire les conjugaisons, jouent un rôle extrêmement important. Ces biotransformations produisent des molécules plus polaires et de poids moléculaire plus élevé, deux caractéristiques qui favorisent l'élimination biliaire.

La concentration des médicaments ou des métabolites dans la bile peut être supérieure, égale ou inférieure à celle du plasma.

d. Sécrétion intestinale: l'importance de la sécrétion intestinale dans l'élimination des médicaments est généralement faible mais mal connue.

2.4.3 Élimination pulmonaire: l'élimination pulmonaire (air expiré) ne concerne qu'un faible nombre de médicaments, mais pour lesquels elle peut représenter la principale voie d'élimination.

Il s'agit de produits volatils comme certains anesthésiques généraux, l'halothane, par exemple, dont 60% sont éliminés dans l'air expiré, et d'antiseptiques pulmonaires comme l'eucalyptol. (Anonyme 03)

V. Le Bon usage du médicament

Le bon usage des médicaments peut être défini simplement comme l'utilisation du bon médicament, à la bonne dose, pendant la durée nécessaire, pour un patient donné qui le tolère correctement.

Il est impossible, étant donné le nombre de médicaments et le nombre infini des situations cliniques individuelles de ne pas baser la prescription sur une référence. La référence peut être unique, lorsque la situation clinique est simple et le médicament,

à choisir, unique. Dans ce cas une bonne formation initiale et continue sert de référence au choix. L'usage du Résumé des Caractéristiques du Produit, choisi permet d'obtenir une prescription plus précise et plus sûre. Dans beaucoup de cas l'usage de telle ou telle stratégie thérapeutique peut conduire au résultat souhaité. Dans ces cas, des référentiels scientifiques permettent d'aider le prescripteur à choisir la meilleure stratégie. Enfin les stratégies thérapeutiques peuvent avoir une efficacité égale et des coûts très différents. Des référentiels peuvent être émis pour diminuer le coût d'une prescription donnée. (Anonyme 05; 2008)

VI. Conservation des médicaments

Pour rester actif, un médicament doit être conservé dans de bonnes conditions. La chaleur, la lumière, le soleil, l'humidité, les insectes, la poussière, les champignons sont des facteurs qui diminuent la qualité des médicaments. Un médicament a toujours une date de fabrication et une date de péremption. Cette date de péremption est la date à partir de laquelle le produit va commencer à perdre de son activité et risque de devenir toxique.

Au cas où la date de péremption n'est pas indiquée, il faut tenir compte de la date de fabrication et ajouter trois ans pour les médicaments injectables et les antibiotiques, et ajouter cinq ans pour les autres médicaments. Une fois que le médicament est périmé,

il ne doit plus être vendu ni être utilisé. Le gérant doit retirer les produits des étagères de vente, et les stocker dans un carton spécifique. Cependant, il arrive que certains produits se dégradent de manière anormalement rapide et deviennent inutilisables alors que la date de péremption n'est pas encore arrivée.

Les facteurs de dégradation sont:

- **L'odeur:** certains produits (comme l'acide acétylsalicylique) dégagent une odeur lorsqu'ils sont attaqués par la chaleur ou l'humidité.
- **La couleur :** certains médicaments changent de couleur : il faut vérifier la couleur originale.
- **La désagrégation :** les comprimés se désagrègent ou s'effritent lorsqu'ils sont humides.
- **Le dessèchement:** les préservatifs, normalement lubrifiés, ne doivent pas être utilisés s'ils ont séché.
- **La fusion:** le sel de réhydratation orale peut fondre au-dessus de 30°C. Il devient marron foncé, collant et ne se dissout pas. Il en est de même avec les suppositoires et les capsules qui se collent ou qui coulent. (Anonyme 06; 2004)

Chapitre II

Grossesse Physiologie et Pathologies

I. Physiologie de la grossesse

1. Définition

La grossesse correspond à l'état de la femme enceinte, durant neuf mois (plus exactement 273 jours, à partir de la date de la fécondation), commençant à la conception (fécondation), pour finir à l'accouchement (naissance de l'enfant).

La date de la fécondation n'est pas toujours évaluée avec certitude. Pour cette raison, les obstétriciens s'expriment en semaines d'aménorrhée (semaines sans règles). Le premier jour de la grossesse est donc le premier jour des dernières règles normales, on parle pour indiquer la durée d'une grossesse normale de 41 semaines d'aménorrhée.

La grossesse est un événement naturel, se déroulant habituellement chez la majorité des femmes enceintes. Il est néanmoins nécessaire de mettre en évidence d'éventuelles complications, afin d'améliorer le confort et le vécu, de chaque femme enceinte. (Anonyme 14)

2. Modifications organiques au cours de la grossesse

Pendant la première semaine du développement, l'œuf ou zygote, résultant de la fécondation, est l'objet de deux ordres de modifications d'une part une migration du 1/3 externe de la trompe utérine jusqu'à la cavité utérine facilitée par les modifications de l'organisme maternel, d'autre part l'œuf, pendant cette migration, commence sa segmentation. (Anonyme; 2014)

Lors de la grossesse, l'organisme de la mère subit de nombreuses modifications physiologiques (cardiovasculaires, pulmonaires...) destinées à couvrir ses nouveaux besoins et à apporter aux fœtus puis au nouveau-né, par le biais de l'allaitement maternel, les substances indispensables à son développement et à sa croissance. (LACROIX I; 2009)

2.1 Modification général : le développement d'une grossesse nécessite un état d'immunodépression. La grossesse est une greffe semi-allogène qui a pour conséquence une augmentation de la sensibilité de la gestante aux infections.

- **La température:** il y a un plateau thermique $>$ ou $=$ à 37° au 1^{er} trimestre (effet de la progestérone). Il y a ensuite une régulation avec une tendance à l'hypothermie en fin de grossesse.

- **Le poids:** l'augmentation doit être régulière. Elle dépend de la stature, du poids initial et de la morphologie de la gestante. Le poids augmente à raison de 1 kg par mois jusqu'au 6^{ème} mois, puis de 2 kg par mois au cours du 3^{ème} trimestre. (Anonyme 2014).

2.2 Organes génitaux

2.2.1 L'utérus

Au 1^{er} trimestre, le développement de l'utérus se fait dans les deux sens (longueur 10-13cm, largeur 8-10cm). À la fin du 6^{ème} mois, l'utérus se développe d'avantage en largeur (longueur 17-18cm, largeur 18cm).

L'utérus prend la forme d'une orange en début de grossesse, puis d'un pamplemousse, l'utérus devient cylindrique, puis ovoïde à grosse extrémité supérieure.

Proche du terme de l'accouchement, son épaisseur est d'environ 10mm sur les faces latérales et de 4mm au niveau des fondus. Elle est élastique et souple. Au cours du palper, l'utérus devient dur sous l'apparition d'une contraction. (Anonyme; 2011)

2.2.2 Les seins

Les seins sont tendus et augmentent de volume. Les seins se modifient également au cours de la grossesse. Au cours des derniers mois de grossesse, des cellules glandulaires et des canaux galactophores se développent et préparent la lactation. (CHRISTINE et *al* ; 2009)

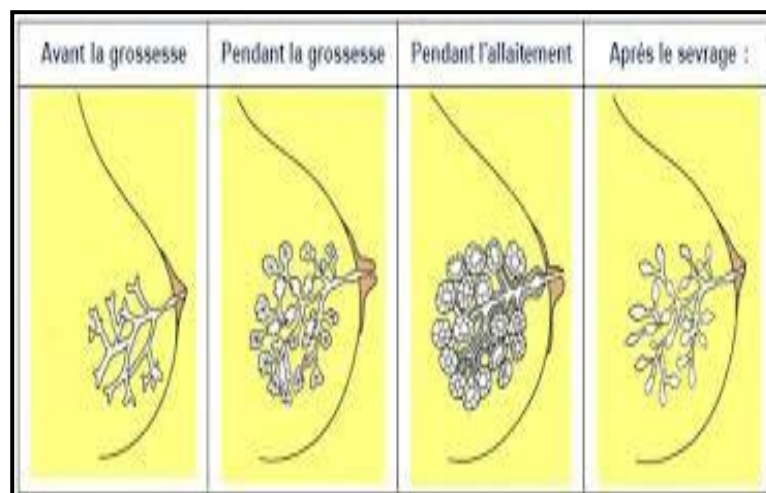


Fig 09: Les modifications des seins pendant la grossesse

(Anonyme; 2011)

2.2.3 Les modifications du vagin

La vulve devient gonflée, pigmentée. Des leucorrhées physiologiques s'apparaissent.

Le corps produit plus de sang, parfois 50 % de plus. La majeure partie de ce sang va dans l'utérus pour nourrir et oxygéner le fœtus qui grandit à l'intérieur. Le vagin et les lèvres contiennent également plus de sang. Le vagin peut donc paraître gonflé et sensible. Il est également possible que les petites lèvres soient plus proéminentes. (Anonyme 15)

2.3 Système cardiovasculaire

La grossesse s'accompagne de grandes modifications du système cardiovasculaire:

Tableau 01: Modifications cardiovasculaires pendant la grossesse
(LACROIX I; 2009)

Variables	Modification pendant la grossesse
Rythme cardiaque	Augmentation
Résistance vasculaire	Diminution
Volume sanguine	Augmentation
Débit cardiaque	Augmentation
Pression artérielle	Diminution

2.4 Système respiratoire

Le diaphragme étant déplacé vers le haut, on peut s'attendre à une diminution de la capacité respiratoire. En fait la diminution de hauteur de la cavité thoracique est plus que compensée par une augmentation de largeur, de sorte que la capacité vitale est augmentée au cours de la grossesse. (LACROIX I; 2009)

La croissance fœto-placentaire, l'hyperactivité utérine ainsi que l'hyper-métabolisme entraînent une augmentation importante de la consommation en O₂ de la femme enceinte, qui est à l'origine de l'essentiel des modifications cardio-respiratoires de la grossesse. (MERCIER FJ. et *al*; 2006)

3. Le placenta

Le placenta est l'interface entre la circulation maternelle et la circulation fœtale.

Du côté maternel, la circulation est artérielle avec une pression élevée, tandis que du côté fœtal, la circulation est veineuse et donc à basse pression. Cette différence de pression de part et d'autre du placenta permet ainsi une filtration des molécules grâce à un phénomène osmotique du secteur maternel à pression élevée vers le secteur fœtal à pression basse.

Le placenta agit comme un filtre. La zone d'échange est constituée de différentes couches cellulaires:

- la paroi endothéliale des vaisseaux fœtaux séparée par le tissu conjonctif axial des villosités et le syncytiotrophoblaste.
- de l'endothélium vasculaire maternel.

La surface d'échange augmente jusqu'à la 36^{ème} semaine d'aménorrhée, passant de 1,5m² à 3 mois à 10-12m² à terme.

L'épaisseur de la membrane basale quant à elle diminue, atteignant 2 à 4 microns en fin de grossesse contre 20 microns au début. Le flux sanguin utérin augmente jusqu'à atteindre 500mL/minute à terme. Ces modifications placentaires associées à une augmentation du débit sanguin maternel facilitent le passage des molécules, notamment des médicaments avec une perméabilité maximale au 8^{ème} mois.

4. Modifications pharmacocinétiques

La résorption gastro-intestinale, la distribution et l'élimination modifient au cours de la grossesse.

La motilité de l'estomac et de l'intestin est diminuée, le temps de vidange gastrique augmente de 30 à 50% ce qui ralentit la résorption mais augmente la concentration max en raison de la prolongation de la présence du médicament sur son site de résorption. (Loichot C et al; 2005/2006)

Il existe une augmentation des compartiments hydriques et lipidiques au cours de la grossesse avec un maximum à 30-34 semaines d'aménorrhées. L'eau totale augmente de 8 litres (30%) dont 60% correspondent au fœtus, au liquide amniotique et au placenta. Le volume de distribution pour les médicaments hydrophiles est donc élargi.

En parallèle, il existe au cours des deux premiers trimestres de la grossesse, une augmentation des graisses d'environ 3 à 4 kg, ce qui amplifie le volume de distribution pour les médicaments lipophiles. (LECARPENTIER C; 2013)

L'activité métabolique hépatique est multipliée favorisant la biotransformation des médicaments. L'œstrogène et la progestérone entraînent une augmentation de l'activité enzymatique de certains cytochromes (CYTP450 et CYT2D6).

Du côté rénal, le débit sanguin s'élève de 60 à 80% avec un maximum à 26 semaines d'aménorrhée et le débit de filtration glomérulaire augmente de 40 à 50%. La clairance des médicaments éliminés par le rein est alors augmentée. Tout ceci entraîne une élimination accrue des médicaments. (LECARPENTIER C; 2013)

5. Utilisation des médicaments pendant la grossesse

Il ya quatres situations sont retenues pour l'utilisation des médicaments en cours de grossesse:

- Une utilisation possible ou envisagée est différente d'une (utilisation possible) parce que les données, en particulier cliniques, sont moins nombreuses. Néanmoins, on peut prescrire un médicament.
- Utilisation à éviter par précaution: les données sont plus faibles.
- Déconseillé: on est proche de l'inconnu sur les données cliniques ou alors il y a suspicion.
- Contre indication: un risque est prouvé chez l'espèce humaine, qu'il soit malformatif ou foetotoxique. (Elisabeth E)

II. Période embryonnaire et période fœtale

Quelques heures après la fécondation, la cellule-oeuf se divise et donne un embryon. Tout en se divisant, l'embryon progresse à l'intérieur de la trompe grâce aux cils vibratiles de celle-ci. Le sixième jour, l'embryon atteint l'utérus dans lequel il s'implante: c'est la nidation.

1) La période embryonnaire

On parle d'embryon pendant les 10 premières semaines. Celui-ci n'a pas une forme humaine. Le 21ème jour, le coeur bat.

La période embryonnaire est une période très importante pendant la quelle les organes génitaux se mettent en place. C'est pendant cette période que les risques de malformation sont les plus importants. À la fin de cette période, l'embryon mesure 5 cm et pèse 30g. (Anonyme 20)

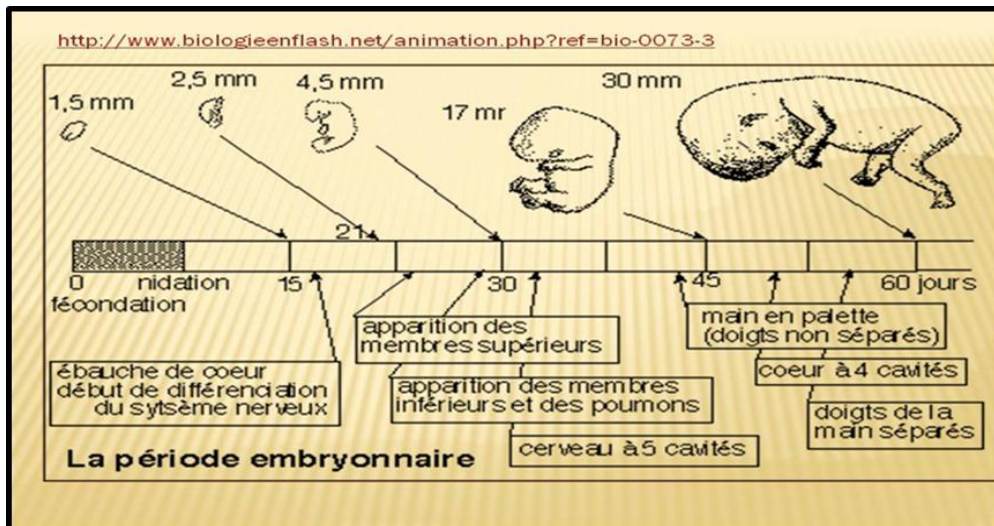


Fig 10: La période embryonnaire
(Anonyme 20)

1) La période foetale

Elle s'étend de la 11ème semaine jusqu'à la fin du 9ème mois en général. C'est essentiellement une période de croissance. Le fœtus a toujours une forme humaine. Un fœtus ne peut être viable qu'à partir du 7ème mois car auparavant les poumons n'ont pas finis leur développement. À la fin de la grossesse, il pèse 3kg et mesure 55 cm. (Anonyme 20)

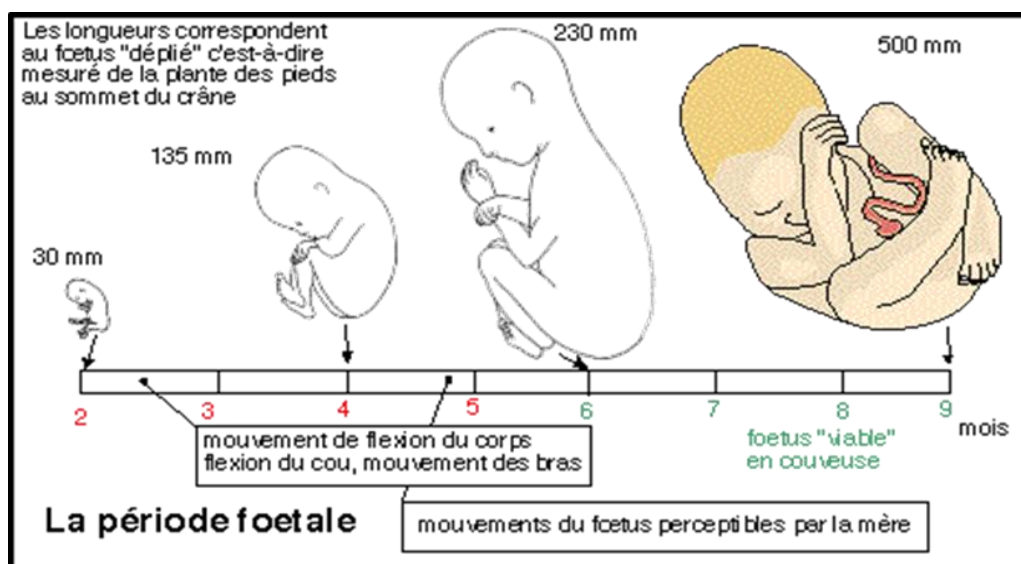


Fig 11: La période foetale
(Anonyme 20)

III. Pathologies et Grossesse

De nombreuses femmes sont inquiètes des pathologies pouvant survenir pendant leur grossesse. On parle de pathologie de la grossesse lorsqu'une anomalie intervient au cours des neuf mois de grossesse.

Certaines maladies viennent parfois perturber le bon déroulement de la grossesse et peuvent être source de nombreuses complications pour le bébé et la future maman. Ces pathologies sont nombreuses, tout comme leurs origines et leurs conséquences: on entend souvent parler de ses complications, du diabète gestationnel qui survient parfois en milieu de grossesse pour disparaître à la naissance du bébé mais nécessite un régime alimentaire stricte... (Anonyme 07).

1. La nausée et vomissement

1.1 Définition

Nausées: sensation subjective désagréable non douloureuse provenant du tractus digestif haut, associée au besoin de vomir ou à la sensation que les vomissements sont imminents.

Vomissements: mécanisme actif de contractions cycliques violentes de la musculature abdominale, du diaphragme et des muscles respiratoires conduisant au rejet brutal par la bouche du contenu de l'estomac. Les vomissements peuvent être provoqués ou spontanés. Ils sont souvent précédés de haut-le-cœur : contractions synchrones du diaphragme, des muscles abdominaux et des muscles intercostaux externes. (Anonyme10; 2008/2009)

1.2 Impact de la nausée et le vomissement sur la grossesse

Les nausées et vomissements sont presque toujours sans gravité pour le fœtus. Plusieurs études ont même montré une diminution du risque de fausse couche et de naissance prématurée. Il faut cependant faire attention à la déshydratation et aux carences nutritionnelles lors de vomissement incoercibles. Il est important d'identifier les signes associés aux vomissements qui peuvent faire évoquer une autre pathologie organique (hyperthyroïdie, hépatite, cholécystite...). (CUVEX C; 2011)

1.3 Traitement

Si les vomissements persistent, le médecin aura recours au Diclectin (succinate de doxylamine/vitamine B6).

Plusieurs études ont prouvé que ce médicament constitue un traitement sûr contre les nausées et les vomissements de la grossesse. En outre, il est sans danger pour la mère et le fœtus. Il peut toutefois causer de la somnolence chez certaines patientes, qui doivent donc éviter de conduire. Il existe d'autres antinauséux approuvés pour les femmes enceintes : la doxylamine, le métoclopramide, la métopimazine. (Anonyme 11)

2. Reflux gastro-oesophagien

2.1 Définition

On retrouve des brûlures d'estomac chez presque deux tiers des femmes enceintes. (NAUMANN CR; 2012)

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) correspond au passage involontaire et sans effort du contenu gastrique à travers le cardia en rapport avec une incompetence de la barrière antireflux. (Galmiche JP et al; 2005)

2.2 Impact du Reflux gastro-oesophagien sur la grossesse

Les brûlures d'estomac peuvent conduire la femme enceinte à réduire son alimentation avec des conséquences sur sa propre nutrition ainsi que sur celle de l'enfant.

Ceci peut également altérer sa qualité de vie, notamment entraîner des troubles du sommeil. (CLAIRE A; 2011)

2.3 Traitements

2.3.1 Antiacides

En première intention, il faut privilégier les antiacides en traitement de courte durée. Ce sont des mélanges de bases comportant essentiellement des sels de magnésium, de calcium et d'aluminium visant à neutraliser localement l'acidité du contenu de l'estomac. Une récente conférence de consensus européenne a recommandé l'utilisation d'antiacides à base de sels de magnésium et de calcium au cours de la grossesse car ils ne présentent pas de risques pour le fœtus. (CLAIRE A; 2011)

2.3.2 Alginates

Les alginates forment un gel visqueux qui surnage au dessus du contenu gastrique et protège la muqueuse œsophagienne lors des épisodes de reflux.

L'alginiate n'est presque pas absorbé au niveau de la muqueuse gastrique et son utilisation est jugée sans danger durant la grossesse. (CLAIRE A; 2011)

3. Les douleurs

3.1 Définition

La douleur est une sensation désagréable ressentie lorsqu'un tissu est endommagé et que cela provoque l'excitation de certains récepteurs qui peuvent siéger dans les viscères, les muscles ou la peau. La douleur est la résultante d'un message nociceptif (nerveux) transmis au cerveau par les nerfs périphériques via la moelle épinière. Selon les individus et leur degré de sensibilité, la douleur peut être ressentie de façon plus ou moins intense. Elle est considérée comme une maladie à part entière lorsqu'elle est chronique. En revanche, la douleur aiguë est un symptôme. (Anonyme 08)

3.2 Impact de la douleur sur la grossesse

La morbidité d'états douloureux non contrôlés peut être largement supérieure au risque d'un éventuel traitement : alitement, insomnies, problèmes psychiques...

De plus, toute douleur est angoissante pour la femme et pour le médecin qui craignent tous deux une pathologie pouvant mettre en jeu le déroulement de la grossesse. (CUVEX C 2011)

3.3 Traitement

Les grandes bases du raisonnement thérapeutique chez la femme enceinte s'appliquent aux antalgiques. La prudence ne doit pas tourner à la paralysie et il faut traiter les patientes qui souffrent. La morbidité d'états douloureux non contrôlés peut être largement supérieure au risque éventuel d'un traitement: alitement, nausées, vomissements, problèmes psychologiques, insomnies etc...

Les antalgiques les plus anciens, les plus connus, sont les plus sûrs. Le choix dépend ensuite du type de douleur, de son intensité, des antécédents ou allergies de la patiente, de l'âge de la grossesse ; l'automédication doit être fermement combattue.

Chapitre II : Grossesse physiologie et pathologies

Tableau 02: Traitements antalgiques utilisables pendant la grossesse

(Anonyme 09; 2013)

Traitements antalgiques utilisables pendant la grossesse			
<i>Palier</i>	<i>Terme</i>	<i>Molécule</i>	<i>Posologie usuelle</i>
I	Toute la grossesse	PARACETAMOL per os (voie orale) ou IV (intraveineuse)	1 g toutes les 6 heures maxi: 4 g/jour
II	1er, 2ème et 3ème trimestres	PARACETAMOL + CODEINE Dafalgan codéine® ou Efferalgan codéine®	1 à 2 comprimés toutes les 4 à 6 h maxi : 6 comprimés/jour traitement ponctuel
	2ème et 3ème trimestres	TRAMADOL DIHYDROCODEINE Dicodin LP 60 mg®	50 à 100 mg de chlorhydrate de tramadol deux fois par jour, le matin et le soir 1 comprimé à 60 mg toutes les 12 heures. maxi:120 mg (2 comprimés) par jour
III	1er, 2ème et 3ème trimestres	MORPHINE à libération immédiate per os Actiskénan® Sevredol®	Débuter par 10 mg toutes les 4 h Débuter par 30 mg toutes les 12 h

4. La Grippe

4.1 Définition

La grippe est une infection respiratoire aigüe, hautement contagieuse, causée par les virus de l'influenza. L'infection se distingue du rhume par de la fièvre élevée, des frissons, des myalgies et de la fatigue. (FERREIRA E; 2007)

4.2 Impact de la grippe sur la grossesse

La grippe est une infection virale dont les conséquences sont potentiellement graves chez les femmes enceintes. Les femmes qui développent des complications sont plus à risque d'avortements spontanés, d'accouchements prématurés et de morts fœtales. (Englund JA; 2003)

4.3 Traitement

4.3.1 Traitements antiviraux grippaux

Le traitement de la grippe est axé sur le soulagement des symptômes. L'amantadine [Mantadix®] est indiqué pour la prophylaxie et le traitement précoce de la grippe, et le zanamivir [Relenza®] est indiqué pour le traitement précoce uniquement et il n'est pas tératogène ni foetotoxique. (CLAIRE A; 2011)

Les données actuelles sur l'Amantadine [Mantadix®] ne suggèrent pas d'augmentation des malformations majeures mais sont insuffisantes pour exclure tous les risques. (FERREIRA E; 2007)

4.3.2 Vaccination

L'immunisation annuelle avec un vaccin inactivé, constitue le moyen le plus efficace de diminuer les complications grippales. Certains cliniciens recommandent de retarder la vaccination après le premier trimestre pour éviter l'association coïncidente avec un avortement spontané, événement qui peut survenir couramment pendant cette période. (MARTIN B et al; 2005)

5. Rhinite allergique

5.1 Définition

La rhinite allergique est définie par l'ensemble de manifestations fonctionnelles nasales induites par l'inflammation d'immunoglobulines Ig E dépendante de la muqueuse nasale après exposition à l'allergène. (ELOIT C)

Les symptômes de la rhinite allergique sont les suivants: des éternuements, une rhinorrhée, une congestion nasale et un prurit nasal, oculaire et du palais.

Elle s'accompagne aussi fréquemment d'un écoulement nasal postérieur, d'une toux, d'une irritabilité et d'une fatigue. (Shazo RD; 2010)

5.2 Impact de la rhinite sur la grossesse

La rhinite ne semble pas préjudiciable au développement de l'enfant à naître cependant elle peut avoir des conséquences pour la femme enceinte notamment sur son sommeil et son alimentation. Elle peut aussi exacerber un asthme préexistant (avec des conséquences néfastes pour l'issue de la grossesse) ou prédisposer à une sinusite. L'asthme sévère peut entraîner des complications autant chez la mère (prééclampsie, travail complexe) que chez le fœtus (hypoxie néonatale, prématurité, faible poids de naissance...)

C'est pour ces différentes raisons que le traitement de la rhinite doit être optimisé durant la grossesse. (Yawn B et al; 2007)

5.3 Traitement

5.3.1 Lavage nasal

Le lavage au sérum physiologique et le mouchage restent le traitement de première intention des rhinites aiguës ou chroniques chez la femme enceinte. (CLAIRE A; 2011)

5.3.2 Antihistaminiques locaux

Seule l'azélastine [Allergodil®] possède l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la rhinite allergique. Elle peut être utilisée par voie nasale ou ophtalmique.

Aucune donnée n'est disponible sur son usage chez la femme enceinte mais les études animales n'ont pas révélé de tératogénicité. De plus, son passage systémique semble limité donc les risques pour le fœtus paraissent très faibles. (CLAIRE A; 2011)

6. Diarrhée

6.1 Définition

La diarrhée est l'évacuation fréquente de selles molles et riches en eau. Généralement, elle constitue le symptôme de certains types de gripes, d'intoxications alimentaires et elle peut même apparaître après l'absorption d'aliments épicés. Si elle n'est pas traitée, la diarrhée peut conduire à une déshydratation. (Anonyme 12)

6.2 Impact de diarrhée sur la grossesse

Les épisodes de diarrhée sont habituellement modérés et répondent rapidement au traitement, ainsi leurs effets sur la grossesse sont négligeables. Une diarrhée non traitée ou chronique entraîne un risque de déshydratation avec désordres électrolytiques, hypovolémie pouvant nuire à la perfusion placentaire ainsi que le déclenchement d'un travail préterme. La diarrhée causée par une infection à Salmonella, peut aussi être la cause d'une infection intra-utérine. Il faut donc consulter un médecin si les diarrhées sont accompagnées de fièvre de plus de 38,3°C, de sang ou s'il n'y a pas d'améliorations après 48 heures. (CUVEX C; 2011).

6.3 Traitement

Pour soulager les symptômes il existe différents médicaments disponibles avec ou sans ordonnance. Les médicaments anti-diarrhéiques comme le loperamide (dont certains ne nécessitent pas une prescription médicale comme Imodium (Lingual®) réduisent l'activité excessive des intestins et améliorent l'absorption de liquide. Cela permet de normaliser de nouveau les selles.

Pour les douleurs abdominales, vous pouvez consommer des antispasmodiques (comme le Spasfon Lyoc ou Imodium Duo car l'ingestion se fait plus rapidement). (Anonyme 13)

7. Maux de gorge et toux

7.1 Définition

La toux est un mécanisme physiologique qui concourt à la protection des voies aériennes inférieures vis-à-vis des agents infectieux, de la poussière.

- Il s'agit soit d'un mouvement volontaire, soit d'un réflexe en réaction le plus souvent à une irritation du larynx, de la trachée ou des bronches. On peut retrouver une toux grasse ou alors une toux sèche lorsque les sécrétions sont absentes. Bien souvent la toux est précédée ou associée à des maux de gorge venant d'une irritation ou d'une inflammation des parois du

pharynx ou des amygdales. En cas de toux sévère ou prolongée, il est important de s'assurer de l'absence d'infection par la coqueluche. (CUVEX C; 2011)

7.2 Impact de la toux sur la grossesse

Les infections des voies respiratoires supérieures n'entraînent pas d'atteinte du fœtus, car elles restent en général locales. Cependant, la toux secoue le bébé, est fatigante pour la maman et peut provoquer une incontinence urinaire. (CLAIRE A; 2011)

7.3 Traitement

7.3.1 Traitements des maux de gorge: les pastilles et les vaporisateurs topiques pour la gorge contiennent divers principes actifs généralement en faible quantité. Leur efficacité pour réduire l'irritation de la gorge tient surtout à la stimulation de la production de salive, hydratant et lubrifiant ainsi la muqueuse buccale.

- Le cétylpyridium [Lysopaïne®] bénéficie de quelques données d'exposition rassurante au cours de la grossesse mais son efficacité n'a pas réellement été démontrée et on préférera conseiller des gargarismes à l'eau salée associée à des pastilles (type bonbon au miel).

- La benzocaïne bénéficie également de quelques données au cours de la grossesse et n'a pas montré de risques particuliers chez plus de 300 grossesses.

7.3.2 Traitements de la toux sèche: la toux est en fait un mécanisme de protection pour évacuer les sécrétions des voies respiratoires et ainsi diminuer le risque d'infection des bronches et des poumons:

- Dextrométhorphan: [Atuxane®, Drill®] sirop toux sèche, [Pulmodexane®, Tussidane®] est un antitussif couramment trouvé dans les médicaments en vente libre.

- Codéine: une utilisation à dose antitussive de la codéine [Neocodion®, Polery®] pendant quelques jours n'entraîne pas de risques connus pour le nourrisson. La codéine bénéficie en effet de nombreuses données d'exposition au cours de la grossesse et son recul d'utilisation est rassurant au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. Toutefois, son utilisation en fin de grossesse est à éviter car elle expose le nouveau né à un risque de sevrage ou de dépression respiratoire. (CUVEX C; 2011)

8. Anémie

8.1 Définition

L'anémie est l'anomalie la plus fréquente en hématologie. Elle est définie par une baisse du taux d'hémoglobine c'est-à-dire inférieure à 12g/dl chez la femme en dehors de la grossesse. L'anémie est présente dans 10 à 15 % des grossesses. (SURBEK D; 2011)

8.2 Les modifications hématologiques de la grossesse

La grossesse entraîne de profondes modifications de l'hémogramme.

En effet, il se manifeste une augmentation du volume plasmatique et ceci dès le 1^{er} trimestre pour atteindre 30 à 50% en fin de grossesse, à partir du deuxième trimestre de la grossesse le taux d'hémoglobine peut être diminué sans qu'il y ait anémie; il s'agit d'une augmentation du volume plasmatique sans élévation du volume globulaire ce qui est appelée: fausse anémie par hémodilution. Cette augmentation de la volémie est nécessaire pour subvenir aux besoins du fœtus.

On propose comme critères de définition pour l'anémie gravidique:

- 1er trimestre: < 11 g/l
- 2ème trimestre: < 10,5 g/l
- 3ème trimestre: < 11 g/l. (SURBEK D; 2011)

8.3 Traitement

Une supplémentation en fer doit être administrée aux femmes enceintes dont le taux de ferritine est bas au cours du premier trimestre afin de prévenir toute AF au cours de la grossesse, même si le taux d'hémoglobine reste normal.

Le traitement d'une AF manifeste au cours de la grossesse comprend une supplémentation orale en fer. Dans certains cas, cependant, l'administration de fer par intraveineuse s'avère nécessaire si le traitement oral est insuffisant ou inadéquat.

- Chez les patientes souffrant d'AF au cours de la grossesse, l'administration de fer par intraveineuse est indiquée dans les cas suivants: mauvaise tolérance (effets indésirables gastro-intestinaux), mauvaise observance, mauvaise absorption (augmentation insuffisante du taux d'hémoglobine et/ ou de ferritine).L'administration de préparations à base de fer par intraveineuse est contre-indiquée au cours du premier trimestre.

- Les données présentées indiquent qu'au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, l'administration de carboxymaltose ferrique (Ferinject®) par intraveineuse est aussi sûre que l'administration de saccharate de fer (Venofer®) en ce qui concerne les effets indésirables subis par la mère. (SURBEK D; 2011)

9. Infection urinaire

9.1 Définition

Une infection urinaire touche majoritairement la femme et prend plus généralement le nom de cystite, ce qui désigne une inflammation de la vessie consécutive à l'envahissement d'un germe dans les urines. (Anonyme 08)

Les infections du tractus urinaire touchent environ 20% des femmes enceintes et représentent la cause la plus fréquente d'admission dans les services d'obstétrique. Elles se présentent sous 3 formes différentes: la bactériurie asymptomatique, la cystite et la pyélonéphrite aiguë. (CUVEXC; 2011)

9.2 Impact des infections urinaires sur la grossesse

Les infections urinaires non traitées peuvent conduire à une naissance prématurée, à un faible poids de naissance et même une mort fœtale in utéro.

La pyélonéphrite est associée à la possibilité de prééclampsie, d'anémie, de thrombocytopénie et à une insuffisance rénale transitoire.

La pyélonéphrite peut aussi s'aggraver et entraîner une septicémie, une dissémination intravasculaire disséminée et même une détresse respiratoire chez la mère.

9.3 Traitement

Dans ce cadre, un traitement identique est adapté, mais une échographie de la vessie et des voies urinaires est faite à la recherche d'une anomalie favorisant la survenue des cystites, voire un examen plus poussé appelé cystographie. Un traitement antibiotique préventif peut être discuté, associé aux mesures habituelles évitant les infections urinaires. (Anonyme 08)

10. La constipation et les Hémorroïdes

Les femmes enceintes ont souvent du mal à aller à la selle. Cette constipation peut devenir très désagréable. Le fait de forcer pour aller à la selle peut entraîner des hémorroïdes.

Il s'agit de veines qui enflent autour de l'anus. Les hémorroïdes causent des démangeaisons, de la douleur ou des saignements rouge vif. (Anonyme 17)

a) La constipation

1. Définition

La constipation est un malaise courant durant la grossesse, au cours duquel le transit intestinal est ralenti. Ce problème touche entre le tiers et la moitié des femmes enceintes. Il est plus souvent observé lors du premier et du troisième trimestre.

Les symptômes associés à la constipation:

- Consistance anormale des selles (selles trop dures).
- Diminution de la quantité de selles émises ou de la fréquence de la vidange intestinale (moins d moins de trois fois par semaine)
- Difficulté d'expulsion des selles. (LEVESQUE S; 2014)

2. Conséquences de la constipation sur la grossesse

La constipation est source d'inconfort et peut se traduire par des douleurs abdominales ou lombaires, des hémorroïdes, voire un fécalome. C'est pourquoi il importe de la traiter précocement. (CUVEX C; 2011)

3. Le traitement

➤ Laxatifs de lest : On choisira en première intention, quelque soit le terme de la grossesse, un laxatif de lest ou un laxatif osmotique car ils sont peu absorbés par l'intestin. Parmi les de lest on trouve le psyllium (Parapsyllium®, Transilane®) ont l'action est comparable à végétales.

En 2006, une étude réalisée sur 100 femmes ayant utilisent du psyllium pendant le premier trimestre de grossesse n'a démontré aucune augmentation du taux de malformations du fœtus.

➤ Laxatifs osmotique: parmi les laxatifs osmotiques, on retrouve ceux dits « sucrés »: lactulose, sorbitol. Concernant le lactulose des études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.(CUVEX C; 2011)

b) Hémorroïdes

1. Définition

Les hémorroïdes sont des veines dilatées qui se forment dans la paroi du rectum et de l'anus. Elles peuvent résulter de la constipation, de la pression accrue sur les veines rectales lors de la grossesse ou de l'action de certaines hormones sur le système gastro-intestinal.

(LEVESQUE S; 2014)

2. Conséquences des hémorroïdes sur la grossesse

Les hémorroïdes ne présentent pas de conséquences nuisibles à la santé de la femme enceinte ou à celle de son bébé à naître, mais entraînent un inconfort. Les symptômes incluent ou des douleurs dans la région anale, des saignements mineurs lors de la défécation:

- des démangeaisons ou des douleurs dans la région anale.
- des saignements mineurs lors de la défécation. (LEVESQUE S; 2014)

3. Traitement

Pour traiter les hémorroïdes les mesures suivantes bien sont utile:

- Nettoyer la région anale après chaque selle
- Faire des bains de siège à l'eau tiède de 3 à 4 fois par jour pendant de 15 à 20 minutes.
- Faire une application locale de crème ou d'onguent, comme une compresse d'hamamélis ou de la pommade d'oxyde de zinc, car cela peut aider à réduire les symptômes associés aux hémorroïdes (douleur, sensation de brûlure, démangeaison inconfort et irritation). (LEVESQUE S; 2014)
- Traitement chirurgical: la sclérothérapie, la cryothérapie, ou la chirurgie, sont réservées pour les patientes dont les symptômes persistent malgré un mois de traitement. (CUVEX C; 2011)

11. Diabète gestationnel

11.1 Définition

L'insuline, une hormone sécrétée par le pancréas, permet au glucose de pénétrer dans les cellules du corps pour être utilisé comme source d'énergie. Durant la grossesse, le placenta produit des hormones qui contrecarrent l'action de l'insuline. Ceci peut entraîner, chez certaines femmes, l'augmentation du glucose dans le sang (hyperglycémie), vers la fin du 2^e et au 3^e trimestre. C'est ce que l'on appelle le diabète gestationnel.

Le diabète gestationnel se définit par un taux de sucre (glucose) élevé dans le sang qui survient ou que l'on détecte pour la première fois durant la grossesse. Pour la quasi-totalité des femmes (98 %), il disparaîtra après la naissance du bébé. (Anonyme 18)

11.2 Conséquences possibles:Le diabète gestationnel expose la mère et l'enfant à des risques accrus:

❖ Pour la mère

- Hypertension et enflure (prééclampsie).
- Infection urinaire.
- Accouchement par césarienne (en cas de poids élevé de l'enfant).
- Accouchement prématuré.
- Être atteinte de diabète de type 2 après la grossesse.

❖ Pour l'enfant

- Poids dépassant 4 kg à la naissance (macrosomie).
- Hypoglycémie néonatale.
- Syndrome de détresse respiratoire.
- Possiblement, développer un diabète, le plus souvent de type 2.(Anonyme 19)

11.3 Traitement

Lorsqu'un diabète gestationnel est diagnostiqué, un régime destiné à obtenir une glycémie sanguine normale (taux sanguin de sucre) doit être instauré. Un traitement par insuline est parfois nécessaire lorsque le régime est inefficace.

Il est indispensable de surveiller régulièrement :la glycémie, la présence de sucre dans les urines, la tension artérielle. (Anonyme 18)

Chapitre III

*Les effets indésirables des médicaments
sur la santé maternelle et foetale*

L'objectif de la pharmacovigilance est la réduction de la fréquence et de la gravité des effets indésirables des médicaments tout en maintenant ou, mieux, en améliorant leur efficacité. En aucun cas un effet indésirable d'un médicament ne doit être analysé sans tenir compte de ses propriétés générales et de la gravité de la maladie pour laquelle il est prescrit.

I. Pharmacovigilance de la reproduction

1. Médicaments et mère

1.1 Problème psychologique

Au cours de la grossesse, la mère n'est pas à l'abri de troubles demandant l'administration de médicaments.

Deux écueils sont à éviter :

- Il faut traiter si cela est nécessaire: ne pas traiter lorsque la prescription est motivée et faire courir un risque inutile (un exemple simple : la fièvre est probablement tératogène. Il serait donc stupide de ne pas traiter un « syndrome grippal » par un antipyrétique).

- Il ne faut pas traiter si cela n'est pas nécessaire : cela veut dire pour le praticien, ne pas céder à la pharmacomanie ambiante. Une grossesse normale n'a pas besoin de médicaments. De plus, il faut mettre en garde la mère contre une automédication qui pourrait lui être nuisible.

1.2 Problème organique

La grossesse modifie l'organisme maternel et donc a priori les réponses aux médicaments.

Dans ce cadre, un danger sérieux est à citer: les tétracyclines (surtout au cours du 3^{ème} trimestre et par voie parentérale) peuvent entraîner une nécrose aiguë du foie, presque toujours mortelle pour la mère et l'enfant (cet exemple est heureusement devenu historique). (Anonyme 21)

2. Médicaments et gamètes

2.1 Stérilité

Certains médicaments peuvent détruire les cellules germinales. C'est le cas des anticancéreux qui inhibent les mitoses. La testostérone et les anabolisants hormonaux à fortes doses inhibent la gamétogénèse en supprimant la sécrétion de FSH dans les traitements prolongés. Les contraceptifs oraux ont justement pour but de supprimer l'ovulation.

On admet que les médicaments ne peuvent pas par action sur les gamètes, provoquer de malformations. On observe, au pire, une stérilité (ou une hypofertilité).

2.2 Mutations

Des effets mutagènes sur les micro-organismes, des ruptures chromosomiques sur des cellules en culture ont été observés avec de nombreuses substances chimiques et quelques médicaments. La transposition à l'homme ne peut être faite avec certitude. De plus, une mutation peut ne pas s'exprimer pendant plusieurs générations si elle est récessive.

Aucune preuve d'un effet mutagène d'un médicament chez l'homme n'a été apportée à ce jour, même pour les anticancéreux. (Anonyme 21)

3. Médicaments et Œuf

L'implantation de l'œuf ne se fait qu'au bout d'une semaine. Pendant ce temps se produit la segmentation. A ce stade, l'œuf ou blastocyte, est extrêmement sensible, mais on admet que c'est tout ou rien : ou bien l'œuf survit sans conséquences nocives (en effet toutes les cellules sont équivalentes à ce stade : même si certaines étaient détruites, les autres seraient capables de les remplacer), ou bien l'œuf meurt (et on est en présence d'une fausse couche).

Ceci est vrai en cas d'exposition aiguë, mais risque de ne pas l'être avec des médicaments à élimination lente ou s'accumulant dans l'organisme (rétinoïdes).

L'implantation peut être rendue impossible par des modifications de l'endomètre (œstrogènes et « pilule du lendemain »).

4. Le transfert placentaire des médicaments

Le placenta se comporte comme une membrane lipoprotéique. Le transfert placentaire des médicaments se fait principalement par diffusion passive selon un gradient de concentration descendant entre la mère et le fœtus. Il ne nécessite pas d'énergie.

Tout médicament de poids moléculaire inférieur à 600 daltons (Da) passe vers le fœtus, entre 600 et 1000 Da, c'est la liposolubilité qui va déterminer le passage et au delà de 1000 Da, aucun passage n'est possible. (Anonyme 21)

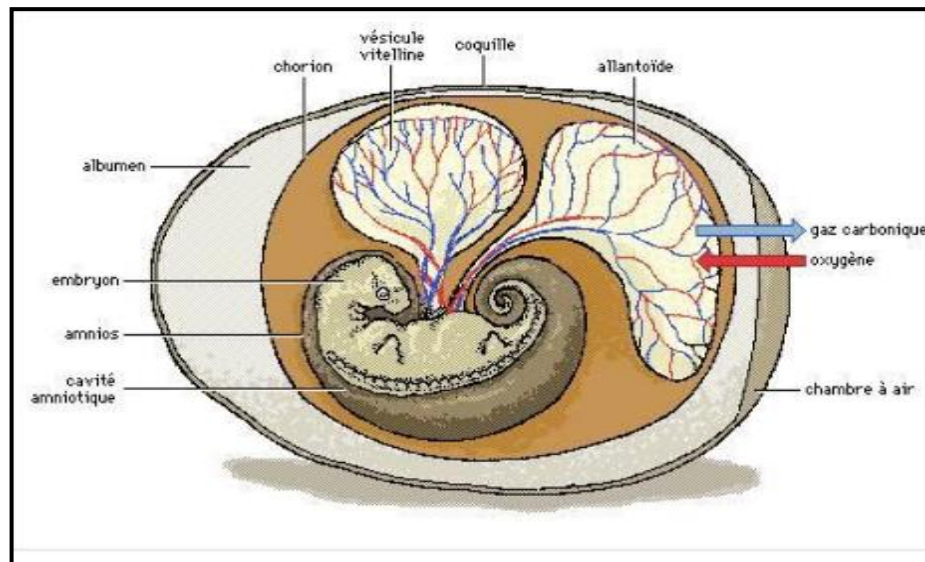


Fig 12: L'embryon dans la muqueuse utérine: les échanges entre la mère et l'embryon
(Bentaleb G; 2011)

5. Médicament et enfant in utero

C'est à ce stade que se pose le maximum de problèmes. Tous les médicaments sont a priori suspects parce que tous (ou presque) passent la « barrière placentaire », parce que les essais sur l'animal ne donnent pas une sécurité absolue, parce que le dépistage clinique des accidents est d'une extrême difficulté. De plus, il est des médicaments à risque dont on ne peut pas se passer (antitumoraux, antiépileptiques, lithium...).

5.1 Mécanisme des accidents

5.1.1 Mécanismes maternels

Les modifications de l'organisme maternel peuvent retentir sur l'enfant. On sait par exemple, que la survenue de convulsions est extrêmement nocive pour le fœtus. En ce qui concerne le médicament, le risque est mal connu.

5.1.2 Altérations du placenta

Toute lésion du placenta compromet la vitalité fœtale. Il en est ainsi d'un décollement ou d'un hématome rétro placentaire. Une vasoconstriction importante et permanente peut entraîner un retard de croissance intra-utérin.

5.1.3. Atteintes directes

L'enfant peut être directement victime du médicament. Pour cela, il faut qu'il ait franchi la barrière placentaire. Certains médicaments ne traversent pas ou très mal le placenta

(héparine, insuline, pachycurares, hormones thyroïdiennes). Cependant, en règle générale, on doit considérer que le placenta est une très mauvaise barrière qui ne mérite pas son nom.

En pratique, le fœtus est exposé à tous les médicaments absorbés par la mère.

5.2 Médicaments et embryogénèse

L'embryogénèse va du 13^{ème} jour au 58^{ème} jour. C'est la période de morphogénèse (seule la formation de l'appareil génital externe et la maturation du système nerveux central débordent le 58^{ème} jour). C'est la période critique : c'est à ce moment que les médicaments peuvent provoquer des malformations c'est-à-dire une tératogénèse.

5.2.1 Aspects cliniques

D'une manière très schématique, trois cas peuvent être envisagés:

✓ des atteintes massives le plus souvent incompatibles avec la vie ; l'enfant meurt in utero (avortement) ou à la naissance. Il en est ainsi des malformations craniales ou cardiaques graves, des anencéphalies, etc.

✓ des malformations d'un organe compatibles avec la vie in utero et au moins un certain temps aérienne, aisément décelables à la naissance. Le pronostic vital peut être ou non engagé. On peut citer par exemple les phocomélies, les fentes palatines, les malformations cardiaques sévères, les malformations importantes des organes génitaux externes

✓ des malformations passant inaperçues à la naissance et décelées ultérieurement au cours du développement (parfois très tard). Ceci explique que le pourcentage d'enfants malformés soit plus important à deux ans (5 %) qu'à la naissance (3 %) Il peut s'agir, par exemple, de malformations cardiaques ou rénales relativement légères.

5.2.2 Conditions d'apparition

Les malformations proviennent de la rencontre d'un organe, d'un médicament et d'un individu. Chaque médicament donne préférentiellement un type particulier de malformations. C'est ainsi que le thalidomide provoque, mais pas uniquement, des phocomélies. Encore faut-il qu'une dose suffisante ait été administrée, au moment de la formation des ébauches des membres.

Les organes ne sont sensibles à l'action du médicament que pendant une période limitée. Cette phase critique permet d'établir un calendrier :

Tableau 03: Calendrier d'apparition des organes

(Anonyme 21)

Organe	Période d'apparition
Système nerveux	13 - 25 jours
Cœur	20 - 40 jours
Œil	24 - 40 jours
Membranes	24 - 36 jours
Gonades	37- 46 jours
Voies génitales males	45 - 90 jours
Voies génitales femelles	59 - 150 jours

Pour qu'une malformation puisse se produire, il faut qu'un médicament ayant une affinité pour tel organe soit administré pendant le « créneau » de sensibilité de cet organe. Plus tôt ou plus tard, les « chances » d'accidents sont réduites.

Pour le système nerveux et le coeur, la période critique débute à un moment où la grossesse peut ne pas être connue, d'où un risque maximum. Il est à remarquer qu'en dehors de cette période de sensibilité maximale, l'histogénèse du système nerveux central se poursuit pendant toute la grossesse et les premières semaines de vie.

Il existe par ailleurs une sensibilité individuelle non expliquée qui fait que l'accident, même lorsque la condition est remplie, n'est pas automatique. (Anonyme 21)

II. Les types des effets indésirables des médicaments

En fonction de la période de la grossesse, certains médicaments sont susceptibles de provoquer deux types d'effets sur le développement embryo-fœtal:

- les effets tératogènes ou malformatifs, liés aux expositions du premier trimestre de la grossesse.
- les effets néonataux, liés le plus souvent à des expositions survenues en fin de grossesse ou pendant l'accouchement. (BENLMOUDEN A; 2011)

1. Les risques tératogènes

On définit tératogène tout médicament, qui perturbe le développement normal de l'embryon et du fœtus. Les médicaments peuvent léser l'embryon par effet tératogène lorsqu'ils sont administrés pendant l'organogénèse.

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 utéro, la carcinogénèse et les malformations.

Ces dernières, que l'on peut définir comme des défauts structurels ou fonctionnels des organes, sont classées en mineures et majeures. (BENLMOUDEN A; 2011)

2. Principaux médicaments tératogènes et leurs risques

a) **Médicaments tératogènes formellement contre-indiqués:** les médicaments sont clairement malformatifs et leur usage en cours de grossesse ne répond pas à une nécessité vitale. Leur consommation en cours de grossesse est donc formellement contre-indiquée. Le tableau ci-dessous montre les médicaments tératogènes contre-indiqués et ses effets indésirables.

Tableau 04: Médicaments tératogènes formellement contre-indiqués

(LECARPENTIER C; 2013)

Médicaments	Les risques
Thalidomide	Anomalies squelettiques et cardiaques
Isotrétinoïne par voie orale (Roaccutane®)	<ul style="list-style-type: none">- atteintes cardiaques- malformation du système nerveux central- atteintes d'oreille (anotie, microtie)- atteintes le thymus (aplasie, ectopie, hypoplasie)
Acitrétine (Soriatane®)	<ul style="list-style-type: none">- Risque malformatif de 20%- Atteintes cardiaque, de la face et des oreilles- quelques malformations au niveau du squelette

b) **Médicaments tératogènes utilisables en l'absence d'alternative:** ces médicaments peuvent être utilisés en raison de leur bénéfice thérapeutique certain en l'absence d'alternative thérapeutique. Le tableau ci-dessous montre médicaments tératogènes utilisables en l'absence d'alternative et ses risques.

Tableau 05: Médicaments tératogènes utilisables en l'absence d'alternative
(LECARPENTIER C; 2013)

Médicaments	Les risques
Lithium (Neurolithium®, Téralithe®)	Malformation cardiaque dans 4 à 8% des cas
Acide valproïque (Dépakine®)	<ul style="list-style-type: none">- Cardiopathies- anomalies de fermeture du tube neural- fentes labiopalatines- malformations rénales- dysmorphies faciales
Carbimazole (Néomercazole®, Thyrozol®)	<ul style="list-style-type: none">- aplasie du cuir chevelu- atrésie de l'œsophage- dysmorphie faciale- anomalies de la paroi abdominale et du mamelon
Phénobarbital (Gardéнал®) carbamazépine (Tégrétol®) phénytoïne (Dihydan®)	<ul style="list-style-type: none">- Anomalies de fermeture du tube neural- malformations cardiaques- fentes faciales et hypospadias
Anticoagulants oraux Warfarine (Coumadine®)	<ul style="list-style-type: none">- dysmorphie faciale (os propres du nez hypoplasiques ou absents).- hypoplasia des dernières phalanges des mains et des pieds.- calcifications osseuses- atrésies des choanes inconstantes.- Anomalies cérébrales (hydrocéphalies, microcéphalies, atrophie optique).

3. Les risques néonataux

c'est le risque encouru par le nouveau-né lorsque sa mère a absorbé une substance toxique pendant les dernières semaines de grossesse ou lors de l'accouchement. De plus, de nombreux médicaments passent dans le lait maternel et risquent d'être absorbés par le nourrisson. (Anonyme 22)

4. Principaux médicaments à risque néonataux

De nombreux médicaments, prescrits fréquemment pendant la grossesse, sont à risque transitoire pour le nouveau-né. Il est décrit des risques d'imprégnation et de syndrome de sevrage chez le nouveau-né. C'est pourquoi, il est important de mettre en place une prise en charge adaptée dès l'accouchement et dans le post-partum. (Anonyme 22)

On montre les effets indésirables des certains médicaments dans un tableau qui ce dessous.

Tableau 06: Médicaments à risques néonataux
(LECARPENTIER C; 2013)

Médicaments	Effets indésirables
Neuroleptiques: chlorpromazine (Largactil®), halopéridol (Haldol®)	<ul style="list-style-type: none">- Syndrome extra-pyramidal- Hypertonie- Trémulations- Troubles respiratoires- rétention urinaire- distension abdominale
Antidépresseurs: Fluoxétine (Prozac®), Sertraline (Zoloft®)	<ul style="list-style-type: none">- Hyperexcitabilité- Tachycardia- troubles du tonus- détresse respiratoire sans anomalie de la radiographie pulmonaire dans les premiers jours de la vie
Benzodiazépines: Oxazépam (Séresta®), Diazépam (Valium®)	Signes d'imprégnation pendant 1 à 3 semaines: <ul style="list-style-type: none">- troubles de la succion et faible prise de poids- Hypotonie- apnées- Plus rarement, syndrome de sevrage

Bétabloquants: labétalol (Trandate®), oxprénolol (Trasicor®)	<ul style="list-style-type: none">- Hypoglycémie- bradycardie et hypotension dès les 24 premières heures de vie. Ces symptômes peuvent durer jusqu'à 3 à 4 jours.- Très rarement, une défaillance cardiaque néonatale peut survenir dans une situation de stress (comme un accouchement difficile ou bien une hypoxie fœtale aiguë)
Codéine	A doses élevées, syndrome de sevrage chez le nouveau-né: <ul style="list-style-type: none">- Irritabilité- Trémulations- cri aigu- ethyertonie survenant à distance de naissance

III. 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. (BENTALEB Gh; 2011)

Conclusion

Conclusion

L'Influence des médicaments sur l'organisme en voie de développement est complexe. Les réactions fondamentales dépendent de la dose, de la distribution et de la vitesse d'excrétion du médicament administré.

La toxicité de nombreux médicaments d'usage courant durant la grossesse, varie selon la période de gestation, l'état physiologique de la femme et également de l'interaction embryon-organisme maternel.

Le but ultime de ce travail est la connaissance des principaux risques des médicaments pendant la grossesse, pour les éviter durant cette période, et la prévention reste la première démarche.

La femme enceinte peut être sensible même aux petites complications et pour les traiter en utilisent certains médicaments de façon régulière, et ces dernières peuvent causer des perturbations sur la santé maternelle et fœtale.

Ce travail nécessite évidemment d'être poursuivi par d'autres études complémentaires ayant l'objet d'étudier:

- Les risques sanitaires des médicaments utilisés lors de la grossesse par une étude cinétique.
- Les Risques des médicaments sur l'allaitement.
- Les effets d'autres facteurs sur la grossesse, comme les produits reprotoxiques, la drogue...
- L'impact d'écotoxicité sur la grossesse.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Anonyme 06., 2004
2. Anonyme 02 ., Pharmacologie. P: 07- 08.
3. Anonyme 05., 2008 Juillet-Août –Thérapie. 63 (4): 267–273.
4. Anonyme 07., 09.03.2015-tout ce qu'il faut savoir .Famili.fr.html.
5. Anonyme 09., 2013-Prise en charge de la douleur chez la femme enceinte. 2p.
6. Anonyme 10., 2008/2009- Item 345: Vomissements de l'adulte (avec le traitement) © Université Médicale Virtuelle Francophone.13p.
7. Anonyme 16., 2008/2009- Vomissements de l'adulte (avec le traitement©). Université Médicale Virtuelle Francophone. 13p.
8. Anonyme 21., Pharmacovigilance de la reproduction. Département de pharmacologie . Université Victor Segalen Bordeaux 2.
9. Anonyme 24., 2004/2005- Module De la Conception à la Naissance. Prévention des risques fœtaux. médicaments (item 20).Faculté de Médecine ULP F67000 Strasbourg.
10. Anonyme 28., 2011/2012- Pathologie du développement. malformations congénitales. Collège Français des Pathologistes (CoPath)
11. BENLMOUDEN A., 11 Octobre 2011-Médicaments et grossesse. CHU Ibn Rochd.Service de Pharmacologie Clinique. Casablanca. Tome 18. N° 182
12. BOURNE C., Cours IFSI 1ère année. Pharmacocinétique/Pharmacodynamie.
13. Brozek J., Bousquet J., Baena-Cagnani C ., 2010 Revision. 2010- Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines.American Academy of Allergy.Asthma & Immunology. 466-476.
14. CLAIRE A., Le 29 septembre 2011- Pathologies courantes a l'officine au cours de la grossesse.These presentee pour l'obtention du doctorat en pharmacie diplome d'etat.Universite joseph fourier. faculte de pharmacie de Grenoble.
15. CLARY E., Le 3 Septembre 2011-pharmacocinetique.
16. CLOUTIER B., et MÉNARD N., 2005-Pharma-Fiches.4e édition.Montréal, Gaëtan Morin. p. 26-27.
17. CUVEX C., 2011-Pathologies courantes a l'officine au cours de la grossesse. Doctorat.ina. de grenoble. 164p.

18. DANGOUMAU J., MOORE N., MOLIMARD M., FOURRIER A., REGLAT K., LATRY F., HARAMBURU G., MIREMONT-SALAME K., Pharmacologie générale. Edition 2006-Université Victor Segalen. Bordeaux. Département de Pharmacologie.
19. DANGOUMAU J., 2006 - Pharmacologie pharmacologie générale. Université Victor Segalen - Bordeaux 2 département de pharmacologie .
20. Danion-Grillat A., Sibertin-Blanc D., MR Moro, MA Zimmermann - Relecture 2008- Troubles psychiques de la grossesse et du post-partum.
21. DE SHAZO R., 2010-Diagnosis of allergic rhinitis (rhinosinusitis). In: UpToDate. Basow.DS (Ed). UpToDate.Waltham.
22. Dr LAFAY N., Dr PAPET N., Dr CYRIL M., Pr Jean Louis Senon. Troubles psychiques de la grossesse et du post-partum Q 19.
23. Dr. ELOIT C., Rhinite allergique. Service ORL. Hôpital Lariboisière Paris.
24. EMC. 2007-Oto Rhino laryngologie. 350-A-10.
25. ENGLUND J., 2003-Maternal immunization with inactivated influenza vaccine. rationale and experience. Vaccine; 21: 3460-3464.
26. FERREIRA E. 2007-Rhume et grippe. Grossesse et allaitement .guide thérapeutique.15: 279-292.
27. GALMICHE J., CORON E., Paris 2005 – Reflux gastrooesophagien sans oesophagite. In Bruley des Varannes S., Tack J. Doin.
28. GENDRON M., Mém Juin 2011-Utilisation de médicaments durant la grossesse et l'allaitement. données d'un centre d'information sur les tératogènes. Université de Montréal. Faculté de Pharmacie.
29. GIDEON K., MALTEPE C., 2013-Comment survivre aux nausées de la grossesse.
30. GILBERT C., MAZZOTA P., LOEBSTEIN R., KOREN G., Drug saf 2005-Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis. a critical review.28(8): 707-19.
31. HELALI A., 2002- Pharmacologie fondamentale et clinique . Université d'Alger.
32. KLOSSEK J., SERRANO E., DUFOUR X., « Rhinites allergiques, rhinites inflammatoires ».
33. LACROIX I., Le 12 juin 2009- Pharmacovigilance chez la femme enceinte.aspects maternel et néonatal (exemple des substances psychoactives). Thèse En vue de l'obtention du Doctorat. Université Toulouse. 111 P
34. LANGE B., LUKAT KF., RETTIG K., HOLTAPPELS G., BACHERT C., 2005- Efficacy cost-effectiveness and tolerability of mometasone furoate. levocabastine and

cromoglycate nasal sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol*; 95: 272-282.

35. LECARPENTIER C., 2013-La prise de médicaments au cours de la grossesse. *Gynecology and obstetrics*.

36. LEVESQUE S., 2014.

37. Loichot C., et Grima M., Module Mise à jour: septembre 2004-de Pharmacologie Générale DCEM1 2005/2006 «Introduction à la pharmacocinétique – passages transmembranaires» Faculté de Médecine de Strasbourg.

38. Madame le docteur ELISABETH E., Généralités et médicaments à risque en cours de grossesse. Comité National de L'Enfance. 13 boulevard Lefebvre 75015 Paris.

39. Marie-Pierre Gendron. Juin 2011.

40. MARTIN B., KURDY K., 2005-Le rhume et la grippe chez la femme enceinte ou qui allaite. une mise à jour. *Québec Pharmacie* .52 (9) : 609-613.

41. MERCIER F., MOUFOUKI M., BENHAMOU D., Paris 2006-Risque anesthésiologique chez la femme enceinte. collège national des gynécologues et obstétriciens français.

42. Michael N., *Pharmacologie médicale en bref*. 2^{ème} édition.

43. National Heart. Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention. Program. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy. recommendations for pharmacologic treatment 2004- update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:34-46.

44. NAUMANN CR., ZELIG C., NAPOLITANO PG., 04 Janvier 2012- Nausea, vomiting, and heartburn in pregnancy. a prospective look at risk, treatment, and outcome. *MATERN J Fetal Neonatal Med*.

45. PHILIPPE L., 2005-2006- Pharmacologie. Université PARIS-VI Pierre et Marie Curie. Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière. Service de pharmacologie. pregnancy in a randomised controlled study of patients with asthma exposed to budesonide.

46. Prospective cohort study. *Reprod Toxicol* 2008- 26: 19-23

47. RHOUDA H., MDAGHRI ALAOUI A., TALOUBI M., THIMOU IZGUA A., Maroc. 2010-Effet tératogène des antiépileptiques. Equipe de Recherche en Tératovigilance. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

48. SILVERMAN M., SCHEFFER A., DIAZ P., DFGSM 2 année 2014-2015-START Investigators groups. Outcome.

49. SURBEK D., 17 mars 2011-Diagnostic et traitement de l'anémie ferriprive pendant la grossesse.Clinique Universitaire de Gynécologie.Service de gynécologie et obstétrique. Hôpital de l'Île. Berne.Suisse.
50. VERDIER L., Facteurs de variabilité de la réponse au médicament d'origine physiologique.grossesse. allaitement,pédiatrie.
51. WEBER-SCHOENDORFER C., SCHAEFER C.,The safety of cetirizine during pregnancy.
52. YAWN B., KNUDTSON M., 2007-Treating Asthma and Comorbid Allergic Rhinitis in Pregnancy. Treating Asthma and Allergic Rhinitis in Pregnancy.jabfm.20 (3189-298)

Références électronique

53. Anonyme 01; 25/11/2014
<http://quizlet.com/31380312/pharmacocinetique-distribution-femme enceinte-flash-cards>
54. Anonyme 03; 25/11/2014
<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Pharmacocinetiquea8.php>
55. Anonyme 04; 11/12/2014 www.pharmacies.ma
56. Anonyme 08; 13/03/2015
<http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/19223-douleur-definition;>
57. Anonyme 11; 13/03/2015
<http://www.e-sante.fr/nausees-vomissements-grossesse>
<http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/medecine-diarrhee-3246/>
58. Anonyme 13; 13/03/2015;
[http://www.doctissimo.fr/html/diarrhee/articles/12143-diarrhee-soulagersymptomes.htm.](http://www.doctissimo.fr/html/diarrhee/articles/12143-diarrhee-soulagersymptomes.htm)
59. Anonyme 14; 11/02/2015; <http://www.vulgaris-medical.com>
60. Anonyme 15; 09/02/2015 <http://www.enviedeplus.be>
61. Anonyme 18; 12/03/2015 ;
http://sante-medecine.commentcamarche.net/contents/316-diabete_gestationnel
62. Anonyme 22; 03/04/2015;
<https://www.axaprevention.fr/sante-bien-etre/sante-question/grossesse-medicaments>
63. Anonyme 17; 13/03/2015; www.hesperian.org
64. Anonyme 19; 12/03/2015;
http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=diabete_gestationnelpm
65. Lucie Galion ; 11/09/2008 <http://www.santepublique.fr/pharmacocinetique.php>
66. Société Suisse de Gynecologie et d'Obstetrique;

http://www.sggg.ch/files/Grippe_pandemique_H1N1; 2009. pdf consulté en juillet 2011.

67. Anonyme 25; 27/05/2015

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/craniofacialabnormalities.html>

68. Anonyme 26; 07/05/2015

<http://fourcallmemama.blogspot.com/2010/08/awarenesswordfull-with-wordless-parts.html>

(consulté le 11 Août, 2010)

69. Anonyme 27; 07/05/2015: http://www.bambino.si/spina_bifida

Annexes

Annexes des malformations induites par les médicaments utilisés lors de la grossesse

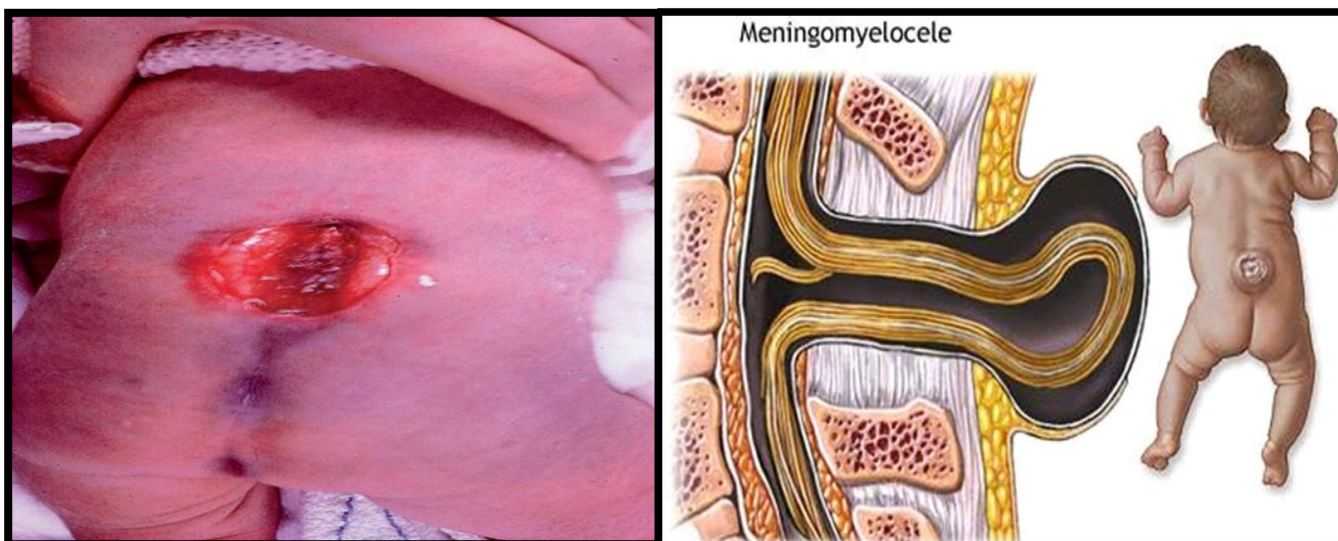
1. Le diabète gestationnel (d'autant plus qu'il est mal équilibré, ancien et sévère) s'accompagne d'un risque malformatif important : cardiopathies, syndrome de régression caudale, aplasie radiale, malformations rénales. (Anonyme 28; 2011/2012)

Description: Les anomalies externes comportent une macrosomie, un œdème des téguments, particulièrement visible à l'extrémité céphalique où il entraîne une plicature des oreilles, un enfouissement des yeux, une macroglossie et protrusion de langue. (Anonyme 28; 2011/2012)



2. **Le spina-bifida:** est le développement incomplet de la colonne vertébrale. Il s'agit d'une malformation qui survient avant la naissance, causant la paralysie et la perte de sensibilité des membres inférieurs. Le spina-bifida cause également des problèmes de fonctionnement de la vessie et des autres fonctions d'élimination. Il peut aussi entraîner des pertes de coordination des mains, de la vue et de l'ouïe et engendrer des problèmes d'apprentissage. (Anonyme 26)

Description: défaut de fermeture localisé et complet, mettant en communication le canal rachidien (visible à la partie supérieure du defect) avec l'extérieur. (Anonyme 26)



3. Carniofaciale: est un terme médical qui concerne les os du crâne et du visage. Anomalies crânio-faciales sont des malformations congénitales du visage ou la tête. Certains, comme fente labiale et palatine, sont parmi les plus communs de toutes les anomalies congénitales. La plupart d'entre elles affectent la façon dont le visage ou la tête d'une personne. (Anonyme 25)

Description: défaut de fermeture localisé et complet, mettant en communication le canal rachidien (visible à la partie supérieure du defect) avec l'extérieur. (Anonyme 26)



Résumé

Pendant la grossesse, la femme enceinte peut rencontrer des nombreux pathologies telles que: constipation, anémie, douleurs ...

La femme enceinte et le futur nouveau-né sont solidaires sur les plans physiologique et métabolique. En effet, tout médicament administré à la mère traverse le placenta et peut avoir des conséquences immédiates ou lointaines sur l'embryon, le fœtus et le nouveau-né. Ainsi, l'analyse du risque médicamenteux nécessite: la bonne connaissance du calendrier de développement de l'embryon, des paramètres pharmacologiques de chaque produit et la prise en compte des modifications physiologiques consécutives à l'état de grossesse.

Tous les médicaments ne sont pas sans risque pendant la grossesse, la prescription du médicament doit prendre en compte les particularités anatomiques et physiologiques du fœtus, le passage transplacentaire, ainsi que les modifications pharmacocinétiques liées à la grossesse.

Les médicaments présentant un risque tératogène se manifestent par des risques par des anomalies squelettiques et cardiaques, des malformations du système nerveux central et malformations rénales.

Certains médicaments sont à risque fœtal et/ou néonatal, il convient de les utiliser sous précaution et uniquement à certaines périodes de la grossesse.

Mots clés : Médicaments, Grossesse, Pathologie, Pharmacovigilance, Risques sanitaires.

ملخص

الأخطار الصحية المرتبطة باستعمال الأدوية خلال فترة الحمل

أثناء الحمل تواجه المرأة عدة أعراض منها : الإمساك، فقر الدم و بعض الآلام....

الأم والجنين يشتركان على المستوى الفيزيولوجي والأبضي. وعليه فإن كل دواء تتناوله الأم يعبر المشيمة ويخلف نتائج تظهر فوراً أو على المدى البعيد على الجنين.

ومنه فإن الكشف على مخاطر تناول الأدوية تستلزم معرفة مراحل تطور الجنين والمعايير الصيدلانية لكل دواء مع الأخذ بعين الاعتبار التغيرات الفيزيولوجية المنتابفة للأم الحامل.

إن كل دواء لا يخلو من الأعراض الجانبية وعليه فإن في وصفها يجب مراعاة الخصائص التشريحية و الفيزيولوجية للجنين ومراحل انتقال الدواء في الجسم المرتبطة بالحمل.

الدواء الذي يحمل مخاطر تشويهة يظهر عيوب على الجسم والقلب و تشوهات على مستوى الجهاز العصبي و المركزي وتشوه الكلى.

بعض الأدوية التي تحمل مخاطر على الجنين وعلى حديثي الولادة يجب استعمالها بدقة وفي فترات معينة من الحمل.

الكلمات المفتاحية: أدوية ، حمل ، أمراض، الآثار الجانبية للأدوية ، المخاطر الصحية .