

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

★★★★★

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



ANNEE 2000



N° 47

MEDICAMENTS ET GROSSESSE

THESE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement

le 19 Juillet 2000

par

M. 43146

Kamaldine MOUTAÏROU

Né le 29 Juin 1973 à Cotonou (BENIN)

MEMBRES DU JURY :

<u>Président :</u>	M. José Marie AFOUTOU	Professeur
<u>Membres :</u>	M. Mamadou BDIANE	: Maître de Conférences Agrégé
	M. Alioune DIEYE	: Maître de Conférences Agrégé
	M. Alassane DIOUF	: Maître de Conférences Agrégé
<u>Directeur de Thèse :</u>	M. Mamadou BDIANE	: Maître de Conférences Agrégé
<u>Co-Directeur :</u>	M. Oumar FAYE	: Assistant

NOTE AUX LECTEURS

Ce document a été numérisé et mis en ligne par la Bibliothèque Centrale de l'Université Cheikh Anta DIOP de DAKAR



Bibliothèque Centrale UCAD

Site Web: www.bu.ucad.sn

Mail: bu@ucad.edu.sn

Tél: +221 33 824 69 81

BP 2006, Dakar Fann - Sénégal

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

~~~~~

*Faculté de Médecine, de Pharmacie  
Et d'Odonto-stomatologie*

## DECANAT & DIRECTION

~~~~~

DOYEN	M. René NDOYE
PREMIER ASSESSEUR	M. Mamadou BADIANE
DEUXIEME ASSESSEUR	Mme Thérèse MOREIRA DIOP
CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS	M. Assane CISSE

Fait, le 17 Avril 2000

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

Faculté de Médecine, de Pharmacie

Et d'Odonto-stomatologie

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE
POUR L'ANNEE UNIVERSITAIRE
1999-2000

I - MEDECINE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. José Marie	AFOUTOU	Histologie-Embryologie
M. Mamadou	BA	Pédiatrie
M. Serigne Abdou	BA	Cardiologue
M. Salif	BADIANE	Maladies Infectieuses
M. Fallou	CISSE	Physiologie
M. Moussa Fafa	CISSE	Bactériologie-Virologie
M. Fadel	DIADHIOU	Gynécologie-Obstétrique
M. Baye Assane	DIAGNE	Urologie
M. Lamine	DIAKHATE	Hématologie
M. Samba	DIALLO	Parasitologie
*M. El Hadj Malick	DIOP	O.R.L.
Mme Thérèse MOREIRA	DIOP	Médecine Interne I
M. Sémou	DIOUF	Cardiologie
M. Souvasin	DIOUF	Orthopédie-Traumatologie
M. Mohamadou	FALL	Pédiatrie
M. Mamadou	GUEYE	Neuro-Chirurgie
M. Momar	GUEYE	Psychiatrie
M. Nicolas	KUAKUVI	Pédiatrie
M. Bassirou	NDIAYE	Dermatologie
M. Ibrahima Pierre	NDIAYE	Neurologie
*M. Madoune Robert	NDIAYE	Ophtalmologie
M. Mouhamadou	NDIAYE	Chirurgie Thoracique & Cardio-Vasculaire

* Associé

M. Mouhamadou Mansour	NDIAYE	Neurologie
Mme Mbayang NLANG	NDIAYE	Physiologie
M. Papa Demba	NDIAYE	Anatomie Pathologique
*M. Mamadou	NDOYE	Chirurgie Infantile
M. René	NDOYE	Biophysique
M. Abibou	SAMB	Bactériologie-Virologie
M. Mamadou	SARR	Pédiatrie
§ Mme Awa Marie COLL	SECK	Maladies Infectieuses
M. Seydou Issa Laye	SEYE	Orthopédie-Traumatologie
M. Dédéou	SIMAGA	Chirurgie Générale
M. Abdourahmane	SOW	Médecine Préventive
M. Housseyn Dembel	SOW	Pédiatre
M. Mamadou Lamine	SOW	Médecine Légale
M. Moussa Lamine	SOW	Anatomie-Chirurgie
*M. Cheikh Tidiane	TOURE	Chirurgie Générale
M. Meïssa	TOURE	Biochimie Médicale
M. Pape	TOURE	Cancérologie
M. Alassane	WADE	Ophthalmologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Mamadou	BA	Urologie
M. Moussa	BADIANE	Radiologie
M. Seydou Boubakar	BADIANE	Neuro-Chirurgie
M. Mohamed Diawo	BAH	Gynécologie-Obstétrique
M. Jean Marie	DANGOU	Anatomie et Cytologie Patholog.
M. Abdarahmane	DIA	Anatomie Chirurgie Générale
*M. Massar	DIAGNE	Neurologie
*M. Issakha	DIALLO	Santé Publique
M. Amadou Gallo	DIOP	Neurologie
M. Bernard Marcel	DIOP	Maladies Infectieuses
M. El Dadj Ibrahima	DIOP	Orthopédie-Traumatologie
M. Saïd Nourou	DIOP	Médecine Interne

* Associé

§ Disponibilité

M. Alassane	DIOUF	Gynécologie
M. Raymond	DIOUF	O.R.L
M. Babacar	FALL	Chirurgie Infantile
M. Ibrahima	FALL	Chirurgie Pédiatrique
Mme Mame Awa	FAYE	Maladies Infectieuses
M. Oumar	FAYE	Parasitologie
Mme Sylvie SECK	GASSAMA	Biophysique
M. Oumar	GAYE	Parasitologie
M. Lamine	GUEYE	Physiologie
*M. Serigne Maguèye	GUEYE	Urologie
M. Abdoul Almamy	HANE	Pneumophtisiologie
M. Abdoul	KANE	Cardiologie
M. Victorino	MENDES	Anatomie Pathologique
M. Jean Charles	MOREAU	Gynécologie
*M. Claude	MOREIRA	Pédiatrie
M. Pape Amadou	NDIAYE	Ophtalmologie
M. El Hadji	NIANG	Radiologie
*M. Youssoupha	SAKHO	Neuro-Chirurgie
M. Niama DIOP	SALL	Biochimie Médicale
Mme Bineta KA	SALL	Anesthésie-Réanimation
M. mohamadou Guélaye	SALL	Pédiatrie
M. Moustapha	SARR	Cardiologie
M. Birama	SECK	Pédopsychiatrie
M. El Hassane	SIDIBE	Endocrinologie-Métabolisme
		Nutrition-Diabétologie
*M. Papa Salif	SOW	Maladies Infectieuses
Mme Haby SIGNATE	SY	Pédiatrie
M. Cheickna	SYLLA	Urologie
M. Omar	SYLLA	Psychiatrie
M. Doudou	THIAM	Hématologie

MAITRES - ASSISTANTS

M. El Hadj Amadou	BA	Ophtalmologie
M. Moussa	BA	Psychiatrie

* Associé

M. Boubacar	CAMARA	Pédiatrie
M. El Hadj Souleymane	CAMARA	Orthopédie-Traumatologie
M. Cheikh Ahmed T.	CISSE	Gynécologie-Obstétrique
Mme Mariama Safiétou KA	CISSE	Médecine Interne II
M. André Vauvert	DANSOKHO	Orthopédie-Traumatologie
Mme Anta TAL	DIA	Médecine Préventive
*M. Ibrahima	DIAGNE	Pédiatrie
M. Djibril	DIALLO	Gynécologie-Obstétrique
*M. Mame Thierno	DIENG	Dermatologie
M. Yémou	DIENG	Parasitologie
M. Ibrahima Bara	DIOP	Cardiologie
M. Boucar	DIOUF	Médecine Interne I Néphrologie
M. Mamadou Lamine	DIOUF	Médecine Interne I Gastro Enterologie
M. Saliou	DIOUF	Pédiatrie
Mme Gisèle WOTO	GAYE	Anatomie Pathologie
*M. Mamadou Mourtalla	KA	Médecine Interne I
M. Assane	KANE	Dermatologie
*M. Mouhamadou	MBENGUE	Médecine Interne I
M. Abdoulaye	NDIAYE	Anatomie Chirurgie Orthopédie
Mme Coura SEYE	NDIAYE	Ophthalmologie
M. Issa	NDIAYE	O.R.L.
M. Ousmane	NDIAYE	Pédiatrie
M. Alain Khassim	NDOYE	Urologie
Mme Paule Aïda ROTH	NDOYE	Ophthalmologie
M. Abdoulaye	POUYE	Médecine Interne I
M. Abdoulaye	SAMB	Physiologie
M. Doudou	SARR	Psychiatrie
M. Amadou Makhtar	SECK	Psychiatrie
M Gora	SECK	Physiologie
M. Ahmed Iyane	SOW	Bactériologie-Virologie
Mme Hassanatou TOURE	SOW	Biophysique
M. Mouhamadou Habib	SY	Orthopédie-Traumatologie
M. Abdourahmane	TALL	O.R.L.
M. Alé	THIAM	Neurologie

* Associé

ASSISTANTS DE FACULTE - ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

Melle Agaïcha Tamolette	ALFIDJA	Physiologie
M. Boubacar Samba	DANKOKO	Médecine Préventive
M. Abdoulaye Séga	DIALLO	Histologie-Embryologie
M. Alassane	DIATTA	Biochimie Médicale
M. Dialo	DIOP	Bactériologie-Virologie
M. Mamadou	DIOP	Anatomie-Cancérologie
M. Moctar	DIOP	Histologie-Embryologie
M. Saliou	DIOP	Hématologie
Mme Awa Oumar TOURE	FALL	Hématologie
Mme Mame Coumba GAYE	FALL	Médecine Légale
M. Oumar	FAYE	Histologie-Embryologie
M. El hadj Alioune	LO	Anatomie Organogenèse
M. Ismaïla	MBAYE	Médecine Légale
M. Mamadou	MBODJ	Biophysique
M. Oumar	NDOYE	Biophysique
M. Ndéné Gaston	SARR	Biochimie Médicale
M. Kamadore	TOURE	Médecine Préventive
M. Issa	WONE	Médecine Préventive

CHEFS DE CLINIQUE – ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

Mme Aïssata LY	BA	Radiologie
M. Maguette	BA	Chirurgie Générale
Mme Mariame GUEYE	BA	Gynécologie-Obstétrique
M. Momar Codé	BA	Neuro-Chirurgie
M. Mamadou Diarrah	BEYE	Anesthésie-Réanimation
Mme Elisabeth FELLER	DANSOKHO	Maladies Infectieuses
M. Ahmadou	DEM	Cancérologie
Mlle Ndèye Méry	DIA	Maladies Infectieuses
M. Saïdou	DIALLO	Médecine Interne I
M. Oumar	DIARRA	Chirurgie Générale
M. Charles bertin	DIEME	Orthopédie Traumatologie
M. Rudolph	DIOP	Stomatologie

Mme Sokhna BA	DIOP	Radiologie
Mme Anne Aurore SANKALE	DIOUF	Chirurgie Plastique
Mme Elisabeth	DIOUF	Anesthésie-Réanimation
Mme Fatou SENE	DIOUF	Neurologie
M. Papa Ahmed	FALL	Urologie
M. El Hadji Fary	KA	Médecine Interne I
M. Oumar	KANE	Anesthésie-Réanimation
*M. Abdoul Aziz	KASSE	Cancérologie
Mme Aminata DIACK	MBAYE	Pédiatrie
M. Philippe Marc	MOREIRA	Gynécologie-Obstétrique
M. Amadou Koura	NDAO	Neurologie
M. Moustapha	NDIAYE	Neurologie
*M. Cheikh Tidiane	NDOUR	Maladies Infectieuses
Mme Ndèye Maïmouna	NDOUR	Médecine Interne I
M. Ndaraw	NDOYE	Neuro-Chirurgie
M. Abdou	NIANG	Clinique Médicale néphrologie
Mme Suzanne Oumou	NIANG	Dermatologie
Mme Anna	SARR	Médecine Interne II
M. Moussa	SEYDI	Maladies Infectieuses
*M. Masserigne	SOUMARE	Maladies Infectieuses
Mme Aïda	SYLLA	Psychiatrie
M. Mamadou Habib	THIAM	Psychiatrie
M. Silly	TOURE	Stomatologie

ATTACHES CHEFS DE CLINIQUE

M. Oumar	BA	Pneumophthysiologie
M. Mamadou	COUME	Médecine Interne I
M. Mor	NDIAYE	Pneumophthysiologie
Mme Dieynaba DIA	DIOP	Pneumophthysiologie

* Associé

ATTACHES ASSISTANTS

Mme nafissatou NDIAYE

Melle Fatou

M. Papa

BA

DIALLO

NDIAYE

Anatomie Pathologie

Biochimie Médicale

Médecine Préventive

II. PHARMACIE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. Doudou	BA	Chimie Analytique et Toxicologie
M. Emmanuel	BASSENE	Pharmacognosie et Botanique
M Cheikh Saad Bouh	BOYE	Bactériologie-Virologie
*M. Babacar	FAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Issa	LO	Pharmacie Galénique
*M. Souleymane	MBOUP	Bactériologie-Virologie
*M. Omar	NDIR	Parasitologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Mamadou	BADIANE	Chimie Thérapeutique
M. Mounirou	CISS	Toxicologie
M. Balla Moussa	DAFFE	Pharmacognosie
Mme Aïssatou GAYE	DIALLO	Bactériologie-Virologie
Mme Aminata SALL	DIALLO	Physiologie Pharmaceutique
M. Alioune	DIEYE	Immunologie
M. Pape Amadou	DIOP	Biochimie Pharmaceutique

MAITRES - ASSISTANTS

*M. Aynina	CISSE	Biochimie Pharmaceutique
*M. Amadou	DIOUF	Toxicologie
Mme Rita BEREHOUNDOUGOU NONGONIERMA		Pharmacognosie
M. Matar	SECK	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
M. Oumar	THIOUNE	Pharmacie Galénique

ASSISTANTS

Melle Issa Bella	BAH	Parasitologie
M. Mounibé	DIARRA	Physique Pharmaceutique

* Associé

Melle Thérèse	DIENG	Parasitologie
*M. Amadou Moctar	DIEYE	Pharmacologie Pharmacodynamie
M. Yérém Mbagnick	DIOP	Chimie Analytique
M. Macoura	GADJI	Hématologie
M. Djibril	FALL	Pharmacie Chimique Chimie Organique
M. Mamadou	FALL	Toxicologie
M. Modou	LO	Botanique
*M. Augustin	NDIAYE	Physique Pharmaceutique
M. Bara	NDIAYE	Chimie Analytique
*M. Mamadou	NDIAYE	Pharmacologie
Mme Maguette Dème SYLLA	NIANG	Immunologie Biochimie
M. Mamadou	SARR	Physiologie Pharmaceutique
Mme Philomène LOPEZ	SALL	Biochimie Pharmaceutique
M. Mamadou	SARR	Physiologie Pharmaceutique
M. Elimane Amadou	SY	Chimie Générale et Minérale
M. Alassane	WELE	Chimie Physique

ATTACHES

M. William	DIATTA	Botanique
Mme Amy THIAM	FALL	Chimie Analytique
M. Mor	GUEYE	Physiologie Pharmaceutique
M. Pape Madièyna	GUEYE	Biochimie Pharmaceutique
Melle Edwige	GOMIS	Pharmacognosie
M. Modou Oumy	KANE	Physiologie Pharmaceutique
M. Sarra	NGOM	Pharmacie Galénique

* Associé

III. CHIRURGIE DENTAIRE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. Ibrahima	BA	Pédodontie-Préventive
Mme Ndioro	NDIAYE	Odontologie Préventive & Sociale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

*M. Boubacar	DIALLO	Chirurgie Buccale
M. Papa Demba	DIALLO	Parodontologie
Mme Charlotte Faty	NDIAYE	Chirurgie Buccale
M. Malick	SEMBENE	Parodontologie

MAITRES ASSISTANTS

*M. Falou	DIAGNE	Orthopédie Dento-Faciale
Mlle Fatou	GAYE	Odontologie Conser. Endodontie
M. Abdou Wahab	KANE	Odontologie Conser. Endodontie
*M. Mohamed Talla	SECK	Prothèse Dentaire
Mme Soukèye DIA	TINE	Chirurgie Buccale
M. Abdoul Aziz	YAM	Pédodontie

ASSISTANTS DE FACULTE

M. Abdou	BA	Chirurgie Buccale
Mme Aïssatou TAMBA	BA	Pédodontie-Préventive
Mme Khady DIOP	BA	Orthopédie Dento-Faciale
M. Daouda	CISSE	Odontologie Préventive & Sociale
Mme Adam Áwa Marie Seck	DIALLO	Parodontologie
M. Khalifa	DIENG	Odontologie Légale
*M. Lambane	DIENG	Prothèse Dentaire
Mme Fatou	DIOP	Pédodontie-Préventive
M. Cheikh Mouhamadou M.	LO	Odontologie Préventive & Sociale
*M. Malick	MBAYE	Odontologie Conser. Endodontic
M. Edmond	NABHANE	Prothèse Dentaire

* Associé

M. Cheikh	NDIAYE	Prothèse Dentaire
M. Paul Dédé Amadou	NIANG	Chirurgie Buccale
M. Farimata Youga DIENG	SARR	Matières Fondamentales
M. Saïd Nour	TOURE	Prothèse Dentaire

ATTACHES

M. Henri Michel	BENOIST	Parodontologie
M. Babacar	FAYE	Odontologie Conser. Endodontie
M. Daouda	FAYE	Odontologie Préventive & Sociale
M. Malick	FAYE	Pédodontie-Orthopédie
M. El Hadj Babacar	MBODJ	Prothèse Dentaire
M. Mohamed	SARR	Odontologie Conser. Endodontie
M. fatoumata DIOP	THIAW	Odontologie Conser. Endodontie
M. Babacar	TOURE	Odontologie Conser. Endodontie

JE DEDIE CE

TRAVAIL.....

A mes grands parents paternels : In memoriam

Je n'ai pas eu la chance de vous connaître. Le mérite de ce travail vous revient

A mon grand père maternel : In memoriam

Que la porte du Paradis vous soit grandement ouverte.

A ma grand-mère maternelle : Hadja Naïmatou

Aujourd'hui tes prières sont exaucées.

Que Dieu te prête longue vie afin que nous puissions jouir
très longtemps de votre présence.

A mon père et à ma mère

Ni les mots, ni les paroles ne sauront exprimer suffisamment ma gratitude pour tout ce que vous avez
enduré et fait pour moi durant toutes mes études scolaires et universitaires.

Vous m'aviez toujours soutenu par votre bonté et vos sacrifices, dans les moments les plus difficiles.

Vous m'avez guidé dans le choix de ma carrière et dans l'accomplissement de ma tâche et vous
m'aviez toujours donné votre bénédiction.

Ce travail est le fruit de tant d'années de patience et de sacrifice.

Je ne cesserai jamais de vous remercier : Que Le Tout-Puissant vous accorde longue vie et santé
florissante.

A mes frères : Manani, Olatundé, Adédiran, Aki-ola

Et à mes sœurs : Moulkath, Chiarath

Entre nous les mots ne sont pas assez forts pour exprimer nos sentiments réciproques.

Merci pour vos encouragements.

Ce travail est le vôtre.

Que l'entente reste notre seul credo. Je vous souhaite une brillante carrière universitaire.

A mes nièces : Faouziath, Fatiath.

En espérant que ce travail vous serve d'exemple et vous incite à faire mieux que moi.

A mon beau-frère : Aminou Adjao.

En témoignage de mon affection et de mon attachement.

A mon oncle Nadjim Din et son épouse.

Trouvez ici toute ma reconnaissance et le fruit de votre immense dévouement pour nous.

Merci pour vos sages conseils et pour vos prières.

A mon oncle Marouf et son épouse.

Recevez ce travail en signe de reconnaissance.

A mon oncle Wassi Sissy et son épouse.

Ta présence et ton dévouement auprès de nous sont irremplaçables.

*A mes tantes : Iya Nické, Iya Moktar, Iya Diamal, Iya Faoziath,
tanti Moulika, tanti Rafi, particulièrement à Iya Kassirath,
tanti, Raby, Iya Malick,*

L'affection que vous nous témoignez ne nous laisse pas indifférents.

Que ce travail soit pour vous un modeste témoignage de mon attachement éternel.

Puisse nos liens familiaux se resserrer davantage.

Cette œuvre est la vôtre.

A mes cousins et cousines.

Je souhaite à chacun et à chacune de réussir dans la vie qu'il s'est tracée. Du courage dans les études.

A la famille Ali Ligali, particulièrement au Docteur Djamio.

Mon respect et ma gratitude envers toi ne peuvent être exprimés.

Tous mes vœux de bonheur.

A Madame Bikami et ses enfants.

Toute ma reconnaissance et toute mon estime.

A Madame Bouraïma et son époux .

Profondes gratitude

A Iya Toyi

A mes débuts au Sénégal, tes encouragements et ta sollicitude m'ont énormément aidé.

Je dédie ce travail à ta bonté et à ton bonheur.

A Syadath, Roumane, Djelly, Salimath, Bastou, Gustave, Joel, Mouna

Je vous souhaite du courage et de persévérance dans les études.

A Monsieur Souleymane Aboubacar et ses enfants.

Pour des bons moments passés ensemble toute mon amitié en témoignage de ma grande considération.

A la famille Faye.

Votre accueil ; votre hospitalité et votre gentillesse restera gravé à jamais dans mon esprit.
Trouvez dans ce travail l'expression de ma vive reconnaissance et mon immense affection.

A mes compatriotes

A mes amis et amies.

A tous mes camarades de promotion

A ma chère patrie le Bénin

Au Sénégal. terre d'accueil et de fraternité

A tous ceux que je ne pourrais citer ici et qui pourront se reconnaître.

*Mes Remerciements
particuliers...*

Au Docteur Raphaël Degbedji

A tout le Personnel de la pharmacie SEGBEYA de Cotonou

Au Docteur Marouf Osseni

A tout le Personnel de la pharmacie Haie Vive de Cotonou

Au Docteur Aby Kane Diallo

A tout le Personnel de la pharmacie Kermel de Dakar

Au Docteur Adel Attié

A tout le Personnel de la pharmacie Médina de Dakar

A tout ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.

A nos Maîtres et Juges

A notre Maître et président de Jury

Monsieur le Professeur José Marie AFOUTOU

Le grand honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de ce jury, est pour nous l'occasion de vous assurer notre admiration et notre profond respect.

Vous incarnez l'image du maître respecté et estimé par ses élèves.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et notre respectueuse gratitude.

A notre Maître et directeur de thèse

Monsieur le Professeur Agrégé Mamadou BADIANE

L'occasion nous est enfin donnée de vous exprimer notre grande admiration et notre sincère reconnaissance pour le temps que vous avez consacré à ce travail.

Nous garderons le souvenir d'un homme chaleureux, méthodique, aimant sa profession et désireux de l'enseigner.

Nous vous prions de trouver ici, l'expression de notre gratitude et de notre respectueuse considération.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Agrégé Alioune DIEYE

C'est avec un grand plaisir que nous vous comptons parmi les membres de notre jury de thèse

Nous avons été touchés par votre franchise et les qualités morales que vous dégagez.

Veillez accepter, Cher Maître, nos chaleureux remerciements.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Agrégé Alassane DIOUF

La modestie et la spontanéité avec lesquelles vous nous avez accueilli, nous touchent beaucoup.

Vous avez accepté de juger ce travail, malgré vos multiples occupations.

Soyez en vivement remercié.

A notre Maître et Codirecteur

Monsieur le Docteur Oumar FAYE

Pour votre infaillible disponibilité, votre capacité d'écoute et la profondeur de votre approche, je ne saurais jamais assez vous remercier.

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

SOMMAIRE

SOMMAIRE

TITRE : MEDICAMENTS ET GROSSESSE

INTRODUCTION	1
<u>Première Partie</u> : LES GRANDES FAMILLES DE MEDICAMENTS	3
CHAPITRE 1-1 CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES MÉDICAMENTS	4
1-1-1 Définition de l'article L 511 du code français de la santé publique	4
1-1-2 Classification des médicaments	4
1-1-2-1 Classification usuelle en trois groupes	4
1-1-2-2 Classification selon la toxicité	5
1-1-3 Action proprement dite des médicaments	5
CHAPITRE 1-2 MÉDICAMENTS À EFFETS FAVORABLES SUR LA GROSSESSE	7
1-2-1 Le fer et l'acide folique	7
1-2-2 L'insuline	7
1-2-3 Les sels minéraux et les vitamines	7
1-2-4 La chloroquine	8
CHAPITRE 1-3 MÉDICAMENTS À EFFETS DÉFAVORABLES SUR LA GROSSESSE	8
1-3-1 Effets tératogènes de certains médicaments	8
1-3-1-1 Médicaments à haut risque	8
a) La thalidomide	8
b) Les vaccins viraux vivants	9
c) Les hormones androgènes	10
d) L'oestrogénothérapie	11
e) Les anticancéreux	11
e _a) Les antimétabolites de synthèse	11
α Les antifoliques	12
β Les agents alkylants	12

χ	Le busulfan.....	13
c _b)	Les antimétopiques naturels	13
α	Les alcaloïdes des pervenches	13
β	Les antibiotiques antimétopiques	14
f)	La warfarine	14
1-3-1-2	Médicaments à risques importants	15
a)	Les corticoïdes : anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ..	15
b)	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens corticoïdes (AINS)	15
c)	Les antidiabétiques oraux	15
d)	Les psychotropes	16
d _a)	Les neuroleptiques	16
d _b)	Les troubles extra-pyramidaux	17
d _c)	Le lithium : régulateur de l'humeur	17
d _d)	Les psychostimulants et anorexigènes	18
e)	Les antiépileptiques	18
1-3-1-3	Médicament à risque notable et discuté	19
a)	Les psychotropes	19
a _a)	Les tranquillisants et anxiolytiques	19
a _b)	Les antidépresseurs tricycliques	19
b)	Les hormones génitales	20
c)	Les sulfamides anti-infectieux	20
d)	Dopa et dérivés antiparkinsoniens	20
e)	L'acide acétyl salicylique	21
1-3-1-4	Médicaments donnant des affection autres que des états malformatifs	21
a)	Les médicaments iodés	21
b)	Les dérivés thiazidiques	21
c)	Les anticoagulants oraux	22
d)	Les antibiotiques	22
d _a)	Les bétalactamines	22
d _b)	Les tétracyclines	23
d _c)	Le chloramphénicol	23
d _d)	Les aminosides	24
e)	Les édulcorants de synthèse	24
f)	Les analgésiques morphiniques	25
g)	Les barbituriques	25
h)	Les antipaludiques et autres antiparasitaires	26

Deuxième Partie : GROSSESSE ET DEVELOPPEMENT	
INTRA-UTERIN	28
CHAPITRE 2-1 LE DÉVELOPPEMENT INTRA-UTÉRIN	29
2-1-1 Les conditions de la reproduction et du développement humain	29
2-1-1-1 Conditions bio-morphologiques fondamentales	29
2-1-1-2 Intégrité anatomique et physiologique du système génital humain	31
a) Présentation générale du système génital féminin normal	31
b) La gamétogenèse et les gamètes	34
2-1-2 Le calendrier du développement intra-utérin	36
2-1-3 La fécondation	37
2-1-4 La progestation	37
2-1-4-1 La segmentation au cours de la migration	39
2-1-4-2 Le stade blastocyte	39
2-1-4-3 L'ovo-implantation	39
2-1-5 La prégastrulation	41
2-1-6 La période embryonnaire ou embryogenèse	41
2-1-6-1 Morphogenèse primaire	42
2-1-6-2 Morphogenèse secondaire : Organogenèses	43
a) De la 4 ^{ème} à la 6 ^{ème} semaine du développement intra-utérin	45
b) De la 7 ^{ème} à la 8 ^{ème} semaine du développement intra-utérin	47
2-1-7 La foetogenèse ou période fœtale	47
2-1-7-1 La foetogenèse qualitative	48
2-1-7-2 La foetogenèse quantitative	49
CHAPITRE 2-2 LA GESTATION	50
2-2-1 Définition	50
2-2-2 Durée	50
2-2-3 La grossesse n'est pas une maladie	51
2-2-4 Symptômes	51
2-2-5 Diagnostic précoce	52

2-2-6	Signes complémentaires	52
2-2-7	Signes de mort du fœtus	53
2-2-8	Calcul de la date de l'accouchement	53
2-2-9	Gestation multiple	54
2-2-10	Détermination du sexe fœtal	55
2-2-11	Garçon ou fille à volonté	55
 CHAPITRE 2-3 RELATIONS MATERNO-FOETALES		 58
2-3-1	Le placenta	58
2-3-1-1	La formation du placenta	58
2-3-1-2	La circulation foeto-placentaire	58
2-3-1-3	Echanges foeto-placentaires	59
2-3-1-4	Hormonologie placentaire	59
 Troisième Partie : GROSSESSE ET MEDICAMENTS		 60
 CHAPITRE 3-1 MÈRE ET MÉDICAMENTS		 61
 CHAPITRE 3-2 EMBRYON, FŒTUS ET LE MÉDICAMENT		 62
3-2-1	Effets bénéfiques pour le fœtus	62
3-2-2	Effets nocifs pour le fœtus	63
3-2-2-1	Avant la fécondation	63
3-2-2-2	Période embryonnaire	63
3-2-2-3	Période fœtale et périnatale	64
3-2-2-4	Effets des médicaments à long terme sur la descendance	65
 CHAPITRE 3-3 PHARMACOCINÉTIQUES		 66
3-3-1	Résorption médicamenteuse	66
3-3-1-1	Gastro-intestinal	66
3-3-1-2	Pulmonaire	66
3-3-1-3	Intra-musculaire	67
3-3-2	Distribution médicamenteuse	67
3-3-2-1	Le volume sanguin	67
3-3-2-2	Le débit cardiaque	67
3-3-2-3	Le compartiment aqueux	67

3-3-3 Elimination médicamenteuse	67
CHAPITRE 3-4 : CONSEQUENCE DE LA PRISE MEDICAMENTEUSE PENDANT LA GROSSESSE	69
3-4-1 Conséquences embryonnaires et fœtales	69
3-4-1-1 Période pré-implantatoire	69
3-4-1-2 Période embryonnaire	69
3-4-1-3 Période fœtale	70
 CONCLUSION	 76
 BIBLIOGRAPHIE	 82

ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique
AMM : Autorisation de Mise sur le marché
BSP : Biodisponibilité
CPM : Cyclophosphamide
FSH : Follicule Stimulating hormon
G₆PD: Glucose 6-Phosphate-Déshydrogénase
HGC : Hormone Gonadotrophine Chorionique
HPL : Hormone Placentaire Lactogène Humaine
LH : Luteining Hormon
mEq : milliéquivalent
pH : Potentiel Hydrogène

INTRODUCTION

De nombreux travaux ont montré que la consommation médicamenteuse chez la femme enceinte est très importante et se fait sur ou sans prescription médicale, parfois aux mépris des contre-indications. En effet, dès que la femme en grossesse ressent une douleur, un inconfort gastrique, elle ouvre son armoire à pharmacie et se sert.

Or, certains médicaments dangereux et toxiques prescrits et absorbés par les femmes enceintes passent dans la circulation sanguine fœtale grâce aux échanges fœto-maternels.

Le fœtus ayant un organisme immature, le processus de métabolisation de ces médicaments y est impossible contrairement à celui de la mère.

Ainsi, l'accumulation de ces différents médicaments chez le fœtus peut être à l'origine de diverses malformations.

Ainsi, il est aujourd'hui prouvé que la consommation abusive de médicaments peut avoir un effet néfaste tant sur le fœtus que chez la mère pendant la grossesse et particulièrement dans le 1^{er} et le dernier trimestres. L'exemple de la thalidomide (CONTERGAN*) peut être illustrant. Or, dans certains pays comme les Etats-Unis, 50% des femmes prennent un médicament au moins dans les 1^{ers} mois de la grossesse [10].

Actuellement, si de nombreuses études ont été réalisées sur l'utilisation des médicaments pendant la grossesse dans les pays développés, force est de constater qu'il reste beaucoup à faire dans les pays en développement comme le Sénégal.

C'est pour cette raison que l'objectif fondamental de ce travail portant sur "Médicaments et Grossesse" consistera à faire le point de la question sur les relations favorables et défavorables entre l'embryon, le fœtus et d'éventuels médicaments consommés par la femme enceinte [39].

Pour atteindre cet objectif, nous envisagerons successivement :

- dans une 1^{ère} partie Les grandes familles de médicaments
- dans une 2^{ème} partie Grossesse et développement intra-utérin
- dans une 3^{ème} partie La conséquence de la prise médicamenteuse.

PREMIERE PARTIE:

LES GRANDES FAMILLES DE MEDICAMENTS

Chapitre 1-1 Considérations générales sur les médicaments

Chapitre 1-2 Médicaments à effets favorables sur la grossesse

Chapitre 1-3 Médicaments à effets défavorables sur la grossesse

CHAPITRE 1-1 : CONSIDERATIONS GENERALES SUR LES MEDICAMENTS

1-1-1 Définition de l'article L 511 du code français la Santé publique

On appelle médicament, toute substance ou composition, présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

Un médicament est donc un produit utilisé pour guérir ou prévenir les maladies.

Un médicament peut être administré localement de manière à traiter un point précis de la surface cutanée ou muqueuse (collutoire, gargarisme, collyre, pommade dermique ou ophtalmique) ou bien être administré de manière telle qu'il parvienne jusqu'aux organes sur lesquels il doit agir.

Dans tous les cas, le médicament doit être résorbé, c'est-à-dire passer dans le sang, la lymphe et les liquides intracellulaires pour être véhiculé par la suite jusqu'aux organes cibles.

1-1-2 Classification des médicaments [53]

1-1-2-1 Classification usuelle en 3 groupes

- médicaments officinaux
 - médicaments magistraux
 - spécialités pharmaceutiques
-
- Les médicaments officinaux : médicaments préparés à l'avance et dont les caractéristiques sont décrites dans la "Pharmacopée française" ;
 - Les médicaments magistraux : médicaments préparés au moment du besoin, selon une formule établie spécialement par le prescripteur, selon sa volonté, pour un client donné;
 - Les spécialités pharmaceutiques : tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier, caractérisé par une dénomination spéciale, et ayant reçu du ministère de la santé publique et de la sécurité sociale une autorisation de mise sur le marché.

1-1-2-2 Classification selon la toxicité

a- Classification ancienne en 3 tableaux

- Tableau A : des produits toxiques
Exemple : Strychnine
- Tableau B : des stupéfiants
Exemple : morphine et dérivés
- Tableau C : des produits dangereux

b- Nouvelle classification qui remplace les tableaux par des listes (décret français du 29 décembre 1988, arrêtés du 22 Février 1990 publiés au Journal officiel français du 7 juin 1990).

- La liste I : remplace le tableau A
- La liste II : remplace le tableau C
- La liste des stupéfiants : remplace le tableau B

N.B : Une 4^{ème} liste supplémentaire instituée par un autre décret de 1988 concerne les psychotropes.

1-1-3 Action proprement dite des médicaments (fig. 1)

Dans les années 60, le drame de la thalidomide (CONTERGAN*) a alerté l'opinion publique et a provoqué son retrait du marché. C'était un tranquillisant antinauséeux (ou antiémétique) que de nombreuses femmes ont pris soit en automédication, soit sur prescription et qui a entraîné beaucoup de malformations telles que ; amélie micromélie, phocomélie (les pieds et les mains s'insèrent directement sur le tronc).

La période critique pour ce médicament se situait entre le 25^{ème} et le 35^{ème} jour après les règles.

A propos de ce drame, il est bon de rappeler que le produit a satisfait aux conditions de commercialisation puisqu'il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) au vu des résultats d'expertises analytiques, pharmaco-

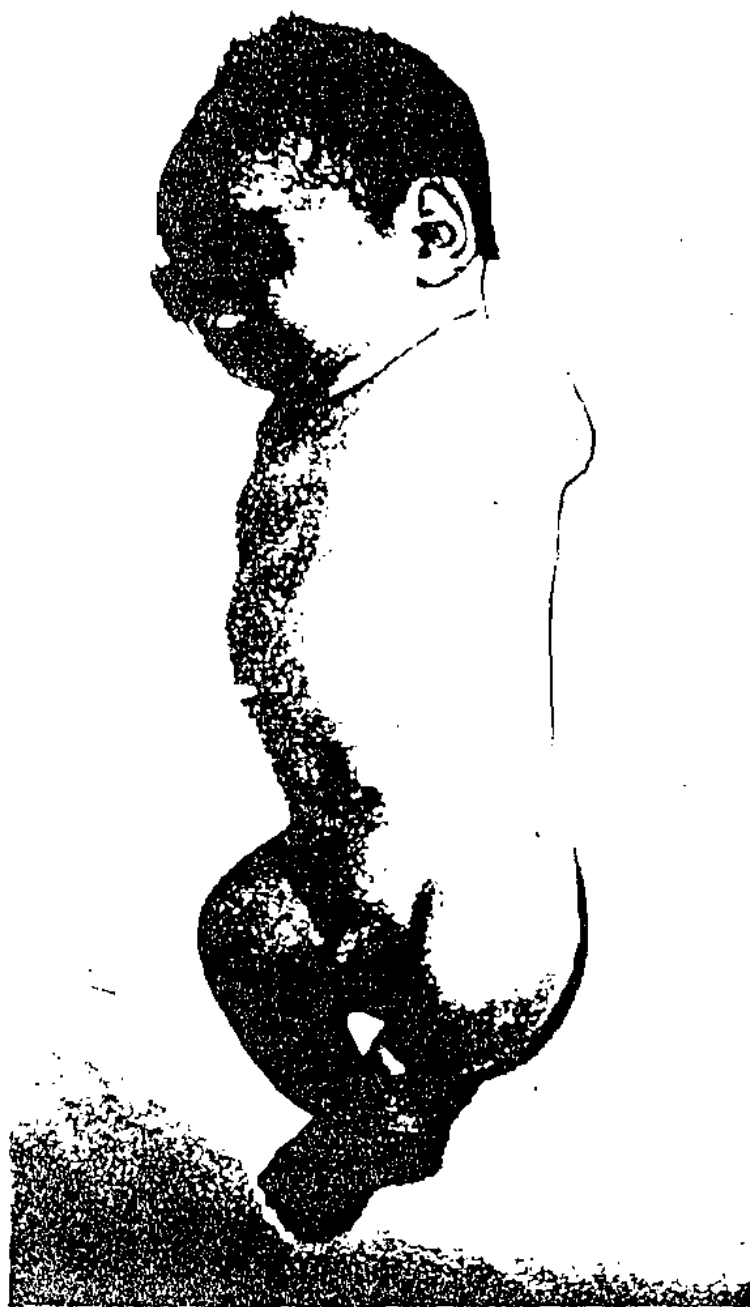


Photo CNR/II

Les anomalies de l'embryogénèse provoquent des altérations diverses qui peuvent atteindre des parties diverses du corps, tels les membres.

(Fig 1)

toxicologique et clinique. En effet, les tests toxicologiques sur l'animal en gestation n'ont pas révélé d'effet tératogène (malformations)

Or l'éthique médicale n'autorisant pas l'expérimentation chez la femme enceinte, on ne pouvait qu'extrapoler de l'animal à l'Homme. C'est la raison pour laquelle le laboratoire fabricant n'a été condamné qu'à verser des dommages et intérêts aux familles des victimes du monde entier, sans plus, après des procès retentissants qui ont duré plusieurs années.

Mais ce drame a eu le mérite d'éveiller les consciences lorsqu'il s'agira de prescrire un médicament à une femme en grossesse.

Pour qu'un médicament soit nocif pour le fœtus, il faut qu'il traverse le placenta ; ce passage est facilité, comme nous l'avons déjà dit, par le faible poids moléculaire, mais aussi par un faible degré d'ionisation du médicament et par sa liposolubilité.

Le passage des substances à travers le placenta se fait :

- Soit par simple diffusion (eau – électrolytes – sucres – acides aminés)
- Soit par pinocytose (invagination de la membrane cellulaire)
- Soit par transport actif (nécessité d'un transporteur)

Pendant très longtemps, on a considéré que seuls les médicaments étaient dangereux pour la femme enceinte, avec comme périodes les plus critiques le premier trimestre et le dernier. Aujourd'hui, on peut rajouter aux médicaments les radiations ionisantes, le tabac, l'alcool etc.

Certains médicaments sont rigoureusement interdits parce que trop tératogènes :

- les anticancéreux ;
- les sulfamides hypoglycémiants
- les antithyroïdiens de synthèse.

En dehors de ces produits, d'autres peuvent entraîner des avortements.

Le décollement du placenta au cours de la grossesse s'observe rarement dans sa forme complète (1 cas sur 1000) ; on rencontre plus fréquemment des petits décollements limités et leur cause peut être un traumatisme ou une intoxication gravidique.

Si chez une primipare une auto-intoxication déclenche l'éclampsie, chez une multipare, elle provoque un décollement du placenta [14].

CHAPITRE 1-2 : MEDICAMENTS A EFFETS FAVORABLES SUR LA GROSSESSE

1-2-1 Le fer [51]

Le fer est un élément qui participe à la formation du sang. La demande en fer est accrue chez la femme enceinte et si cette demande n'est pas satisfaite, il y a anémie dont le traitement préventif de routine consiste en un apport en fer et parfois en acide folique. La raison est que la mère partage ce fer avec le petit être en formation, le fœtus.

1-2-2 L'insuline [4]

L'insulinothérapie est assez bénéfique chez la femme enceinte diabétique. Elle permet à la grossesse d'évoluer sans risque, jusqu'à terme.

En effet, à des doses thérapeutiques normales, l'insuline reste le traitement de choix du diabète pendant la grossesse, surtout lorsqu'on sait que la grossesse aggrave le diabète et nécessite des doses accrues d'hypoglycémifiants.

1-2-3 Les sels minéraux et les vitamines

Le calcium est nécessaire plus tard à l'ossification du squelette fœtal. Un manque de calcium peut entraîner des crises tétaniformes chez la mère et/ou la perte de dents pendant la période d'allaitement.

Le calcium peut être apporté par une alimentation riche en laitages et en fruits ; mais il est parfois nécessaire d'apporter un supplément de calcium par les médicaments.

Le magnésium et le potassium sont apportés en quantité importante par une alimentation riche en fruits et légumes.

Pour les vitamines, il est recommandé un apport supplémentaire de 5 mg de vitamine C par jour durant la grossesse, cette vitamine aide à maintenir l'intégrité du réseau capillaire et à assurer la santé des gencives et de dents.

La vitamine E prolongerait la vie de globules rouges [58].

1-2-4 La chloroquine

Chez la femme enceinte, il y a deux vies à protéger du paludisme : celle de la mère et celle du fœtus. En effet, le paludisme chez une femme enceinte peut provoquer un avortement ou un accouchement prématuré dans les cas graves la mort de la gestante.

La diminution des apports nutritionnels chez la femme enceinte conduit à une hypotrophie fœtale. Parmi les antipaludéens utilisés, seule la chloroquine est sans danger pour la femme enceinte, puisqu'elle est non abortive et non tératogène, aux doses thérapeutiques 10 mg/Kg de poids corporel et par semaine).

Malheureusement, de nombreuses souches de *plasmodium falciparum* résistent à la chloroquine en Asie du Sud Est, en Afrique Orientale, Centrale et de l'Ouest [57]. En cas de chloroquinorésistance, on peut associer la chloroquine au proguanil.

Actuellement la prophylaxie antipaludéenne à base de chloroquine est presque systématique dans le suivi médical des femmes enceintes ; il en est de même chez les enfants de moins 5 ans et chez les voyageurs non immuns se rendant en zone d'endémie palustre.

CHAPITRE 1-3 : MEDICAMENTS A EFFETS DEFAVORABLES SUR LA GROSSESSE

1-3-1 Effets tératogènes de certains médicaments

1-3-1-1 Médicaments à haut risque

a- La thalidomide (fig. 1bis)

La thalidomide est le seul de ces médicaments dont le pouvoir tératogène soit établi de façon irréfutable, commercialisé sous le nom de Contergan*. De nombreuses femmes enceintes ont pris de la thalidomide en automédication et 10 000 enfants naquirent mal formés à travers le monde [17].



Le drame du thalidomide est encore dans tous les esprits et devant une malade en âge de procréer ou attendant un enfant, le médecin se pose toujours la question du bénéfice retiré d'une thérapeutique et du risque encouru par la mère et son enfant. Une telle attitude de prudence est recommandée car l'on sait actuellement que la soi-disant barrière placentaire laisse passer la majorité des médicaments, ne retenant que les molécules d'un poids supérieur à 1 000, et encore quand il n'y a pas pynocytose. De plus, les études expérimentales de toxicité pour l'embryon, le fœtus, le nouveau-né chez l'animal, n'apportent pas une garantie totale d'innocuité chez l'homme.

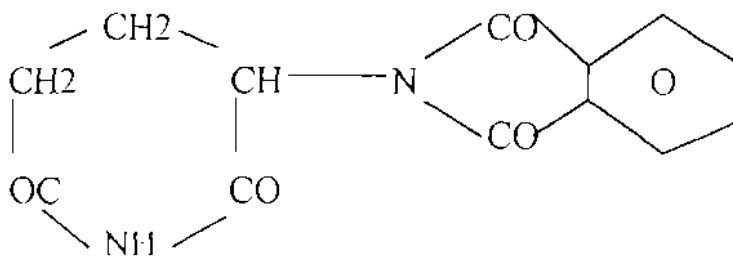
(Pic 1bis)

La principale anomalie observée est un défaut de développement des membres : Amélie, micromélie ou phocomélie où la main est implantée directement sur l'épaule donnant l'aspect de nageoire.

Rapport d'un cas : syndrome de Moebius associé à la prise de thalidomide par la mère durant la gestation.

L'enfant présente une paralysie faciale et une atrophie de la langue.

Structure de la thalidomide



b- Les vaccins viraux vivants [23]

Vaccin anti-poliomyélite Sabin per os

C'est le cas en particulier s'il réalise une primo vaccination, un rappel en cours de grossesse n'a pas les mêmes dangers.

Vaccins anti-rubéoleux [23]

Nous avons vu les règles de prescription de ce vaccin, cependant en cas de vaccination accidentelle en début de grossesse, il n'a jamais été publié de cas de malformations

Une série de 437 cas de femmes vaccinées en début de grossesse a été publiée. Informées du risque, 103 femmes décidèrent de mener à terme leur grossesse. Aucun des enfants n'avait d'anomalies. Cela permet de penser que le virus vaccin n'a pas le pouvoir tératogène du virus sauvage et que l'interruption thérapeutique de grossesse (IVG) doit être discutée.

Vaccin anti-rougeoleux

Il est contre indiqué.

Vaccin antivariolique

Il est, en cas de primo vaccination, responsable d'avortements et de vaccine foetale. Il est contre indiqué en période de grossesse. En cas d'épidémie, étant donné la gravité de la maladie et la rareté des accidents foetaux, la vaccination est possible. La revaccination ne produit pas de virémie et elle est sans danger.

Vaccin anti-herpétique

Il est contre-indiqué. Il est également d'une efficacité très contestable

Vaccin antidiphtérique

Vaccin anti-typhoïde A et B

Vaccin anti-coquelucheux

Ils sont contre-indiqués, car le gain attendu est faible, la réaction fébrile importante. La maladie, rare, est accessible à la thérapeutique. En cas de nécessité, on peut éviter l'hyperthermie avec le vaccin antidiphtérique concentré DT bis.

c- Les hormones androgènes (stéroïdes) [7]

Les traitements hormonaux ont été proposés pour lutter contre les menaces d'avortements. Les androgènes disparaissaient progressivement de l'arsenal thérapeutique hormonal utilisé chez la femme, parce que leur administration pendant la grossesse est responsable d'une masculinisation des fœtus femelles pouvant aller dans les cas extrêmes à un pseudo hermaphrodisme. Ceci s'explique par le fait que la testostérone stéroïde androgène agit sur la différenciation des conduits génitaux mâles et la régression des canaux de Müller.

La testostérone et ses dérivés passent aisément à travers la barrière placentaire, le fœtus femelle se trouvera en état de surdosage et on assistera à :

- une fusion des grandes lèvres
- une hypertrophie clitoridienne
- une formation d'un sinus urogénital.

Les accidents thérapeutiques ne devraient plus être observés,
l'hormonothérapie mâle ne trouvant aucune justification chez la femme.

d- L'Oestrogénothérapie [72]

L'administration d'œstrogènes en début de grossesse est destinée à corriger une insuffisance du corps jaune ou du placenta.

Les auteurs s'interrogent sur le bien fondé et les dangers des traitements oestrogéniques au cours de la grossesse.

La reconnaissance de la fréquence des avortements génétiques au début de celle-là et la description récente d'anomalies morphologiques de l'appareil génital et surtout de cancers vaginaux chez les jeunes filles dont la mère avait subi pendant la gestation un traitement par les œstrogènes de synthèse (stilbestrol)* doivent inciter à limiter l'usage de ces hormones pendant la grossesse, à un traitement aveugle doit être substituée une surveillance clinique et biologique expectative des grossesses menacées.

e- Les anticancéreux [65]

L'action des drogues antinéoplasiques, leur absence de spécificité cellulaire désignent l'embryon comme une cible privilégiée. Ce dernier, en effet, possède toutes les qualités d'intense activité antitumorale pour subir le plein effet d'une thérapeutique.

Le fœtus est en effet atteint par l'intermédiaire de la mère et reçoit non seulement la drogue elle-même mais aussi ses métabolites.

Les cellules dont le renouvellement est le plus rapide sont particulièrement sensibles à l'action des drogues anticancéreuses.

e.) Les antiméiotiques de synthèse

Les antiméiotiques altèrent l'intégrité du génome cellulaire. Cet effet cytogénétique est secondaire soit à une mutation génique, soit à des aberrations chromosomiques. Les conséquences antiméiotiques et cytogénétiques des médicaments sont redoutées. Le devenir des clones dont la garniture

chromosomique est anormale conduit à un effet létal, à un effet tératogène ou à une perturbation du développement foeto-embryonnaire.

a) Les antifoliques

Ce sont des antimétabolites

L'action tératogène des antifoliques (aminoptérine*) est la plus constante ; actuellement on utilise surtout son dérivé l'améthoptérine (méthotrexate*).

Les propriétés abortives des antifoliques ont été étudiées chez l'homme par THIERSCH : chez 24 femmes recevant les antimétabolites en début de grossesse il y a eu 16 avortements ; les enfants nés à terme étaient porteurs de grosses malformations, ces enfants n'ont survécu que quelques jours [30].

L'ensemble des malformations comporte une perturbation de l'ossification du crâne avec absence du frontal et pariétal, fusion de certaines sutures, parfois anomalies des membres avec syndactylies, absence d'un ou plusieurs doigts et orteils.

β) Les agents alkylants

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

- **Avec le chlorambucil :**

Chez le rat et la souris, de nombreuses malformations sont signalées division palatine, anomalie des membres, malformations cranio-cérébrales.

La femme traitée a donné naissance à un enfant portant des malformations du tractus urinaire.

- **Avec le cyclophosphamide (endoxan) : CPM**

Chez l'animal, des hypotrophies, des anomalies des membres ou du cerveau :

Les femmes traitées par l'endoxan, ont mis au monde des enfants malformés. L'action tératogène chez l'homme a été signalée par HEUSCHEM [30]. Ils observent chez un enfant né d'une femme traitée par le CPM pendant le premier trimestre de la grossesse, une hypotrophie générale accompagnée d'une ectrodactylie des membres inférieurs (absence congénitale d'un ou plusieurs doigts ou orteils).

Ils ont signalé en plus une action destructive élective sur les gonocytes de l'embryon.

χ Le busulfan

Paraît dans l'espèce humaine le moins dangereux, il compte quelques cas d'hypotrophie fœtale et hypoplasie des gonades pouvant simuler dans les cas extrêmes une castration.

Connaissant l'action des agents alcoylants sur l'évolution des gonocytes vers les gonades, il n'est pas exclu que les grossesses menées sous ces drogues aboutissent à des enfants stériles.

Expérimentalement tant chez le rat que les souris il y a stérilité des enfants mâles ou femelles par absence de cellules germinales dans les testicules ou les ovaires.

e_b) Les antiméiotiques naturels

a) Les alcaloïdes des pervenches

Ce sont les poisons du fuseau, qui agissent essentiellement sur les protéines du fuseau et bloquent la mitose à la métaphase et à l'anaphase.

Ce sont des alcaloïdes végétaux : La vinblastine (velbé*)

La vincristine (oncovin*)

De nombreuses malformations ont été observées après administration à l'animal d'expérience, Hamster, rat ou souris. Ces malformations intéressent surtout l'encéphale, anophtalmie, microophtalmie, spina-bifida et le squelette. Aucune action tératogène n'a été rapportée à ce jour chez l'homme.

Toute femme jeune soumise à une chimiothérapie doit observer une contraception efficace. Si une grossesse survient en cours de traitement, le risque ovulaire étant à son maximum, il est justifié de poser le problème d'un avortement thérapeutique surtout si l'on peut espérer pour la mère une rémission adéquate.

β) Les antibiotiques antimétaboliques

Ils agissent sur les acides nucléiques

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

f- La warfarine [71] (fig. 1 ter)

Administrée par une femme enceinte peu avant la conception de la 2^{ème} semaine précédant la conception jusqu'à la 8^{ème} semaine précédant l'accouchement.

L'examen de l'enfant a montré des anomalies : une hypoplasie de la racine du nez avec rétrécissement du Calibre de la voie nasale et une fragmentation des calcanéums sur les radiographies des pieds.

Lorsque le traitement par la warfarine commence durant la grossesse ; on observe chez un nouveau-né prématuré les signes cliniques et radiologiques de la chondrodysplasie ponctuée.

8 cas d'associations identiques ont été publiés, dans le cas présent, le traitement a été commencé après la conception. La warfarine peut être tératogène, provoquant une phénocopie des formes héréditaires de la chondrodysplasie ponctuée.

Il est donc proposé de ne pas traiter à la warfarine durant la grossesse et d'employer alors d'autres anticoagulants ; rechercher systématiquement les signes radiologiques caractéristiques dans les grossesses à haut risque ; le conseil génétique avant la conception et le diagnostic anténatal peuvent être utiles.



FACE D'UN BEBE PRESENTANT UNE ANOMALIE NAZALE
DUE A UNE INGESTION DE LA WARFARINE DE LA MERE.

(voir 1 ter)

1-3-1-2 Médicaments à risques importants

Dans la série des médicaments à risque importants nous serons tentés de classer des médicaments d'usage répandu qui sont soupçonnés d'avoir entraîné des malformations ou qui se sont révélés tératogènes expérimentalement

a- Les corticoïdes : anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les corticoïdes sont tératogènes chez l'animal. L'administration pendant de longues durées de corticoïdes chez l'homme donnerait une incidence faible de malformations. Ce risque potentiel tératogène modéré dans l'espèce humaine n'est pas retrouvé dans toutes les études.

Les corticoïdes au long cours seraient impliqués dans la prématurité en favorisant d'une part le risque infectieux et d'autre part en fragilisant les membranes ovulaires. De plus, la corticothérapie au long cours est accusée, aussi bien chez l'animal que chez l'homme, de majorer le risque de retard de croissance intra-utérine.

Quant au risque néonatal d'insuffisance surrénalienne, il semble plus théorique en raison de l'activité placentaire qui protège le fœtus de taux sanguins trop importants.

Il faut, comme toujours, peser les risques et les bénéfices d'une telle thérapeutique et éviter, si possible, leur administration au premier trimestre de la grossesse.

b-Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

La colchicine, les dérivés de la chloroquine (plaquenil), les dérivés de l'indométacine (Indocid), sont contre-indiqués en début de grossesse.

De plus l'indométacine donnée en fin de grossesse induit la fermeture du canal artériel du fœtus dans l'utérus humain.

c- Les antidiabétiques oraux

Le diabète est un facteur de perturbation de la reproduction à tous ses stades. C'est un facteur de stérilité, d'avortement de prématurité et de mortalité périnatale

D'autre part on sait que le diabète lui-même est à l'origine de malformations congénitales. Il semble indiscutable que l'équilibration du diabète diminue ce risque. Cependant les hypoglycémifiants de synthèse ayant une action tératogène chez l'animal, on préfère utiliser l'insuline.

d- Les psychotropes

Sont des médicaments du système nerveux central, des substances qui agissent sur le psychisme des individus.

En 1958 au premier congrès international des Neuro-psychopharmacologues, DELAY et DENICKER [9] publient leur classification ternaire.

Le psychisme pouvant être influencé de 3 façons :

- dépression
- excitation
- déviation

d_a) Les neuroleptiques [65]

Les deux familles principales sont les phénothiazines et les butyrophénones.

Les neuroleptiques traversent la barrière placentaire. Les nombreuses études publiées ne permettent pas de conclure sur leur risque tératogène. Peut être, certaines phénothiazines à 2 atomes de Carbone seraient-elles plus "sécurisantes" que celle à 3 atomes de carbone.

En période néonatal, du fait de l'immaturité des processus de détoxication, une certaine accumulation est à craindre se traduisant par : un syndrome extrapyramidal, une sédation avec ou sans troubles du tonus

musculaire, une dépression respiratoire, un retard à l'émission de méconium, une rétinopathie pigmentaire.

Il faut donc insister sur le fait que ces molécules ne sont pas anodines, même si le risque tératogène n'est pas affirmé, et qu'il ne faut les prescrire que dans des indications psychiatriques formelles.

Il faut distinguer essentiellement

d₀) Les troubles extrapyramidaux

Les publications sur ce sujet sont peu nombreuses en dépit d'un usage médicamenteux si répandu. Le syndrome extrapyramidal est d'autant plus important que les doses de Neuroleptiques sont plus élevées chez la mère.

Le syndrome s'installe chez le nouveau-né progressivement 24 à 48 heures après la naissance.

d₁) Le lithium : régulateur de l'humeur

Des exemples de toxicité chez le nouveau-né tirés du registre des bébé lithium" ont été rapportés par Golfield ET WEINSTEIN (1973) [16].

Une augmentation de la fréquence des malformations a été observée chez les enfants de mères traitées par le lithium pendant les 3 premiers mois de leur grossesse. 16 malformations sur 150 enfants; et sur les 16 cas 12 malformations portaient sur le cœur et gros vaisseaux. On doit donc recommander d'arrêter un traitement au lithium aussitôt qu'une grossesse est découverte et de le reprendre à nouveau après les 3 premiers mois si l'indication psychiatrique s'impose.

En effet, le lithium a une action curative dans la manie, une action prophylactique dans la rechute des épisodes maniaques et dépressives dans la psychose maniaco-dépressive.

En association avec l'iode radioactif, dans le cancer de la thyroïde.

d) Les psychostimulants et anorexigènes

Les Amphétamines : la dexamphétamine s'avère tératogène chez l'animal. NORA et COLL (1965) [65] examinant un groupe de 184 mères d'enfants atteints de malformations constatent que la consommation des amphétamines est plus forte chez ces femmes que dans un groupe non traité.

Prises pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse elles peuvent augmenter significativement, le taux de malformations atrésie biliaire ; cardiopathie, division labiale et palatine chez les femmes se droguant aux amphétamines le fœtus sera exposé à une prématurité et à un retard de croissance intra-utérine. A la naissance on peut assister à un syndrome de Sevrage.

Néanmoins, les résultats de l'effet tératogène de ces drogues sont ambigus, c'est pourquoi il faut pour l'instant, les proscrire pendant la grossesse.

e) Les antiépileptiques [24]

Pour des raisons différentes, sont contre-indiqués chez la femme enceinte en début de grossesse : exemple la diphenylhydantoïne, les oxazalidine-diones.

Les patientes épileptiques traitées ont un risque majoré d'avoir un enfant mal formé. Tous les antiépileptiques sont en cause. Les malformations les plus fréquentes sont les cardiopathies et les fentes labio-palatines. Des anomalies du squelette et une dysmorphie faciale sont également volontiers retrouvées.

L'acide valproïque donne plus spécifiquement des anomalies de fermeture du tube neural, faisant proposer à certains, outre une surveillance échographique attentive, une amniocentèse pour doser l' α -foetoprotéine et l'acétylcholinestérase dans le liquide amniotique

En période néonatale, après une phase de sédation, un syndrome de sevrage d'une durée plus ou moins longue peut apparaître marqué par une irritabilité, des trémulations, des myoclonies et une hypertonie musculaire.

Un risque hémorragique existe également car certaines de ces molécules, par induction enzymatique, entraînent une carence en vitamine K.

Dans la mesure du possible, il faut préférer les monothérapies supplémenter la patience en folates avant la conception et pendant toute la grossesse, en vitamine D au dernier trimestre et en vitamine K aux environs du terme.

1-3-1-3 Les médicaments à risque notable et discuté

Nous classerons dans cette catégorie plusieurs séries de médicaments qui présentent un risque d'altération du développement embryonnaire risque moins fréquent.

a) Les psychotropes

a₁) Les tranquillisants et anxiolytiques

Des substances comme le chlórdiazépoxide (Librum®), le diazépam (Valium®). Le nitrazépam (MOGADON®) qui sont les tranquillisants les plus utilisés, ont été incriminés dans l'étiologie des malformations humaines.

Les enquêtes épidémiologiques de SAXEN et COLL (1975) [9] notent une augmentation de la fréquence des fentes du palais et des becs de Lièvre.

La consommation des benzodiazépines pourrait être impliquée dans la progression de telles anomalies.

Le chlórdiazépoxide pris en début de grossesse engendre une microcéphalie et une déficience mentale. On préconise quand elle s'impose la prescription à courte durée de benzodiazépines sans métabolite actif type oxazépam (Seresta®) en fin de grossesse.

a₂) Les antidépresseurs tricycliques

Imipramine : chez les animaux de laboratoire, ROBSON ET SULLIVIAN (1963) [17] mettent en évidence des malformations du système nerveux central uniquement chez le lapin.

En expérimentation l'imipramine a été incriminée dans l'étiologie des malformations nerveuses et squelettiques chez l'embryon humain.

b- Les hormones génitales [72]

- Les oestroprogestatifs

Leur utilisation lorsque la grossesse est méconnue peut avoir un effet tératogène mais qui n'est pas retrouvé dans toutes les études. Les anomalies se situeraient plus volontiers au niveau du squelette, du cœur et du système nerveux central. En pratique, la prise d'une contraception orale en début de grossesse doit conduire à une attitude rassurante.

A l'heure actuelle le problème le plus controversé est celui de leur éventuelle action tératogène.

c- Les sulfamides anti-infectieux [65]

Les sulfamides seuls ne semblent pas avoir d'effet tératogène. Ils peuvent être utilisés pendant les deux premiers trimestres de la grossesse. Mais au troisième trimestre. Ces molécules sont contre-indiquées en raison d'un risque d'ictère par compétition avec la bilirubine. A la naissance l'émonctoire maternel ne joue plus et il y a un risque d'ictère nucléaire. Ces molécules sont contre indiquées également en cas de déficit en G₆PD.

Les molécules associées au triméthoprimine sont à déconseiller. Sauf impératif, en raison de l'action antifongique du triméthoprimine qui s'ajoute aux effets des sulfamides seuls.

d- Dopa et dérivés antiparkinsoniens

Les antiparkinsoniens, agissant par augmentation de la Dopamine centrale, sont déconseillés chez la femme enceinte. Ainsi de l'amantadine (Trivalin (*) Mantadix (*)) des différentes spécialités à base de Dopa (Modopar) (*) Lévodopa et benzérozide, Sinemet (*) Lévodopa et Carbidopa).

En effet le Lévodopa a provoqué expérimentalement les malformations viscérales et squelettiques chez le lapin.

e- L'acide acétylsalicylique

L'aspirine est un analgésique antipyrétique et anti-inflammatoire, il passe rapidement dans le placenta et atteint le fœtus.

Warkany et Takacs (1967) [30] ont démontré sur les rats que seules de fortes doses étaient tératogènes.

Le potentiel tératogène de la dose d'aspirine donnée aux rats peut être appréciablement augmenté par l'acide benzoïque conservateur alimentaire très utilisé. L'interaction entre les deux métabolismes peut avoir lieu même chez l'homme mais de grands doutes subsistent sur l'action tératogène de l'aspirine prescrite à fortes doses chez la femme enceinte.

1-3-1-4 Les médicaments donnant des affections autres que des états malformatifs

a- Les médicaments iodés

Les auteurs (G. CREPIN et collaborateurs)[30] attirent l'attention sur le fait que l'on néglige souvent les effets secondaires possibles des médicaments iodés durant la grossesse.

Pour illustrer ces effets, ils rapportent une observation "jeune femme présentant un asthme bénin traité depuis 14 ans par asthmasédine et asthmalgine accouche à la 36^{ème} semaine de gestation d'un enfant en état de mort apparente qui a pu être réanimé. L'enfant associait 2 ordres de signes.

- *Une détresse respiratoire due à une souffrance neurologique haute.
- *Un goître multicystique non compressif

b- Les dérivés thiazidiques [2]

- Hydrochlorothiazide

Une femme enceinte hypertendue traitée à la Guanéthidine associée à l'hydrochlorothiazide, elle accouche d'un enfant prématuré d'un mois.

L'examen montre, des pétéchies sur la moitié inférieure de l'abdomen et l'enfant émet des urines colorées par hématurie.

Les pétéchiees disparaissent rapidement et les urines se normalisent en 48 heures.

Des plaquettes passent de 30 000 à 4 000 et la moelle osseuse montre une baisse des mégacaryocytes, avec hypoplasie générale et même pancytopenie.

Il semble utile d'éviter autant que possible l'administration des dérivés thiazidiques pendant la grossesse et de contrôler dès la naissance et dans les jours suivants l'hémogramme des nouveau-nés dont les mères ont reçu les dérivés de la thiazide en cours de grossesse.

c- Les anticoagulants oraux [8]

- Les antivitamines K

Dépourvus d'effets tératogènes (sauf peut-être en ce qui concerne l'acénocoumarol ou sintron*) entraînant l'inhibition de la synthèse des facteurs vitamines K dépendants le risque fœtal est modeste. Par contre il y a danger d'hémorragie de la chambre inter villose, d'hématomes rétro-placentaires, d'hémorragie au cours des ponctions amniotiques ainsi qu'au cours du travail et de la délivrance.

Heureusement ces anticoagulants oraux peuvent être remplacés par l'héparine dont le poids moléculaire lui interdit le franchissement placentaire en quantité appréciable mais l'inconvénient de la prise est l'administration parentérale, il reste néanmoins l'anticoagulant idéal de la femme enceinte.

d- Les antibiotiques

d_a) Les bétalactamines [65]

La pénicilline et ses dérivés ; les céphalosporines, traversent très facilement le placenta 60 à 90 min après injection. Le taux sanguin fœtal atteint 75% du taux maternel.

La grande utilisation de cet antibiotique a permis de confirmer sa parfaite innocuité pour le fœtus.

En effet, une enquête épidémiologique a été effectuée au sein de 173 femmes qui prenaient pendant leur grossesse de la pénicilline. On a pu noter que la fréquence des malformations dans la descendance de ces femmes était comparable à celle observée dans un échantillon ne prenant pas cet antibiotique.

Ces résultats confirment les informations récentes qui supposent l'absence probable du rôle tératogène des antibiotiques en général.

Cependant des cas d'avortement ont été signalés à la suite de l'administration par la mère des bétalactamines. Ces accidents seraient dus à un choc anaphylactique causé par la réaction d'herxheimer.

Parmi les céphalosporines la Céfalotine (Keflin*) est formellement contre-indiquée dans les premiers mois de la grossesse et le Cefacetril (Celespor*) est contre-indiqué par prudence bien qu'il ne soit pas tératogène chez l'animal.

d_b) Les tétracyclines [69]

Elles sont classiquement contre-indiquées pendant la grossesse parce qu'elles entraînent, surtout lorsqu'elles sont prises à partir du deuxième trimestre, une coloration jaunâtre des dents avec hypoplasie de l'émail dentaire et une réduction de la croissance osseuse par chélation du calcium de l'émail dentaire et des os en un complexe phosphocalcique tétracycline.

d_c) Le chloramphénicol [69]

Cet antibiotique qui peut inhiber chez le nouveau-né certains systèmes enzymatiques du métabolisme protidique est dénué de foetotoxicité.

Son administration en fin de grossesse pourrait provoquer chez le nouveau-né ; le gray syndrome ou "syndrome de l'enfant gris" qui résulte de l'immaturité du foie fœtal, celui-ci se trouvera dans l'impossibilité d'éliminer le produit et le nouveau-né peut faire un collapsus.

d.) Les aminosides [30]

Ces antibiotiques traversent bien la barrière placentaire et des concentrations notables sont retrouvées dans le liquide amniotique, le sang et le liquide céphalo-rachidien du fœtus.

Ils sont toxiques pour la 8^{ème} paire des nerfs crâniens pouvant entraîner une surdi-mutité. Ils agissent sur les fonctions cochléaire et vestibulaire du fœtus alors même que la mère est indemne. La neurotoxicité de la streptomycine a été démontrée chez le rat et le cobaye quelques cas de surdité ou d'anomalies de l'audiogramme de l'enfant né de mère traitée par la streptomycine ont été signalés.

Malgré ces observations la rareté des cas atteints par la streptomycine dans la descendance des mères tuberculeuses ne permet pas d'affirmer avec certitude la toxicité de la streptomycine ; cependant ces données doivent être prises en considération pour limiter l'utilisation de cette drogue pendant toute la grossesse puisque le risque éventuel s'étale sur les neuf mois de gestation.

Par analogie on déconseille aussi la kanamycine.

e- Les édulcorants de synthèse

Les édulcorants sont très utilisés par les diabétiques, il semble raisonnable de les passer en revue.

* Les cyclamates traversent le placenta :

La drogue est retrouvée dans différents tissus fœtaux et préférentiellement dans le foie, la rate et les reins.

* La saccharine étudiée sur les singes est capable de traverser le placenta et se retrouver dans différents tissus à l'exception du système nerveux central.

Ces produits ne paraissent pas avoir d'effets néfastes sur le fœtus mais l'accumulation peut résulter de la continuité de la prise par la mère.

f- Les analgésiques morphiniques [30]

La morphine joue un rôle neurorégulateur sur la transmission de la douleur.

Ces analgésiques ne sont utilisées sur un mode d'administration chronique qu'en cas de toxicomanie.

A la naissance le nouveau-né a un faible poids, il est hypotonique et déprimé. Après 3 à 12 jours apparaît un syndrome de sevrage qui se traduit par une hyperactivité du système nerveux central, une perturbation du réflexe de la succion, une hyper sudation et fréquemment une rhinorrhée et des diarrhées. On peut retrouver également une tachypnée.

En réalité la fréquence et l'intensité des symptômes sont en étroite corrélation avec le degré de morphinomanie maternelle.

g- Les barbituriques [24] [30]

Les barbituriques sont prescrits en cas d'insomnie, d'anxiété et épilepsie (phénobarbital).

Le phénobarbital (Gardénal *) traverse le placenta rapidement. Un traitement de longue durée peut engendrer des troubles hématologiques : aplasie médullaire, méthémoglobinémie et syndrome hémorragique.

Ce phénomène hémorragique est observé surtout avec le phénobarbital facteurs de la coagulation.

*Outre cet effet DESNOND en 1972 [15] a montré que les enfants nés de mères soumises à un traitement prolongé pendant leur grossesse présenteraient un syndrome de sevrage.

*Bethenod et FREDERICH (1975 [65]) sur une série de 30 nouveau-nés dont la mère était traitée au phénobarbital ont observé un effet rachitigène.

Ces produits doivent être autant que possible évités mais il reste le problème de la comitativité qui doit être impérativement traitée et l'est souvent par ces barbituriques.

h- Les antipaludiques et autres antiparasitaires [30] [65]

Le paludisme qui reste la maladie parasitaire n°1 est aussi une des grandes affections entraînant une morbidité dont il est difficile actuellement de chiffrer l'importance.

En raison de conditions écologiques favorables il est particulièrement présent en Afrique noire et de ce fait au Sénégal.

** La quinine*

Elle est réputée pour son effet abortif à très fortes doses, celui-ci peut être la conséquence de contractions utérines anormales ou bien le rejet d'un embryon préalablement tué.

ACTION, dès 1921[30], observera qu'à concentration suffisante la quinine était capable de provoquer un spasme tonique d'où pourraient résulter une interruption de la concentration placentaire et la mort du fœtus par asphyxie.

La quinine traverse facilement la barrière placentaire et constitue un violent poison protoplasmique. Elle entraîne des lésions de l'oreille moyenne avec une surdité congénitale et des anomalies oculaires ; mais de tels accidents semblent possibles seulement en cas d'intoxication maternelle grave.

Cependant, à l'heure actuelle, la quinine a perdu sa suprématie dans le domaine des médicaments antimalariques.

** La pyriméthamine (MALOCID*) ou (Daraprim*)*

Inhibitrice de l'acide folique peut entraîner des troubles hématologiques chez le nouveau-né aggravés par une déficience en G₆PD.

Les autres anti-parasitaires

*** L'émétine : antidysentérique**

Elle pourrait avoir une toxicité rénale et cardiaque et induirait des contractions utérines.

*** Le métronidazole (Flagyl) : antiparasitaire**

Inhibiteur de la synthèse de l'acide inosidique précurseur des purines, serait responsable d'atteintes du système nerveux central durant les 3 premiers mois. Il est a priori contre indiqué bien que dans l'espèce humaine on dispose de peu de données.

DEUXIEME PARTIE

GROSSESSE ET DEVELOPPEMENT INTRA-UTERIN

Chapitre 2-1 Le développement intra-utérin

Chapitre 2-1 La gestation

Chapitre 2-3 Relations materno-fœtales

CHAPITRE 2-1 LE DÉVELOPPEMENT INTRA-UTÉRIN [68]

Les phénomènes embryonnaires et fœtaux qui se déroulent au cours de la grossesse caractérisent le développement intra-utérin du nouvel être humain. Il dépend à la fois du génome et des conditions hygiéno-diététiques qui encadrent la grossesse.

La qualité du développement intra-utérin est soumise à des conditions et se déroule selon un calendrier précis.

2-1-1 Les conditions de la reproduction et du développement humain

Elles sont diverses :

- Conditions bio morphologiques fondamentales
- Intégrité anatomique et physiologique de système génital humain

2-1-1-1 Conditions bio morphologiques fondamentales

Les êtres humains constituent un "ensemble d'individus qui se ressemblent et qui sont interféconds". L'espèce humaine possède 5 caractéristiques essentielles.

- Son génome
- Son morphotype
- Son intelligence
- Son système de production et de reproduction
- Son système identitaire de protection et de défense biologique encore appelé "le Soi humain".

L'élément primordial est le génome humain ; il est porté par le caryotype humain qui est un ensemble de 46 chromosomes spécifiques, qui obéissent à la formule générale : $2n = 46, xx$ (pour la femme) $2n = 46, xy$ (pour l'homme).

Ces chromosomes se caractérisent non seulement par leur nombre, mais également et surtout par leur structure et la qualité de l'ADN qu'ils contiennent, car cet ADN, organisé en unités fonctionnelles génétiques ou gènes, est associé

à des protéines qui se répartissent en 2 groupes : les protéines histones qui sont des protéines de structure et de protection, les protéines non-histones qui sont des protéines de régulation, qui se comportent comme de véritables biocatalyseurs des grandes fonctions de l'ADN (réplication génétique, transcription génétique, traduction génétique, réparation, etc.)

Ce matériel génétique humain travaille en collaboration avec l'environnement qui lui fournit des conditions d'hygiène et d'alimentation dont notamment des acides aminés indispensables à la réalisation de la synthèse des protéines de structure et des protéines de régulation, qui sont essentielles à la prolifération et à la différenciation cellulaire indispensable à la fabrication des différents éléments biologiques qui vont marquer l'histoire naturelle du développement humain : cellules, tissus, organes, systèmes ou appareils...

Il s'ensuit que le morphotype humain, deuxième caractéristique essentielle de définition de l'être humain est le résultat de la collaboration physico-chimique et biologique entre le génome (génotype) et l'environnement (conditions hygiéno-diététiques).

Toute altération d'un ou de ces deux éléments qui collaborent pour assurer le développement humain, va aboutir à des troubles du morphotype, de l'intelligence, de la reproduction et du développement dont les plus graves vont conduire, à un arrêt plus ou moins précoce du développement de l'œuf, suivi de son expulsion ; c'est le principal responsable du système de sélection naturelle qui ne laisse se développer jusqu'à terme, qu'environ 20% de l'ensemble des œufs conçus dans l'espèce humaine.

La seconde grande condition de la reproduction et du développement humain, c'est l'intégrité anatomique et physiologique des systèmes génitaux masculin et féminin humain ; envisageons-les.

2-1-1-2 Intégrité anatomique et physiologique du système génital humain.

Il comprend comme celui de la plupart des animaux supérieurs, des gonades (ovaires ou testicules) des voies génitales.

Ces éléments vont évoluer en 3 temps : une période indifférenciée une période de différenciation et une période de maturation et d'activité (puberté, vie génitale active). La différenciation sexuelle est programmée génétiquement et se déroule de la 3^{ème} à la 12^{ème} semaine du développement intra-utérin. Le sexe génétique est installé dès la fécondation, il dépend essentiellement du type génétique du spermatozoïde fécondant (X ou Y). En effet, seul le père est digamétique, la mère est monogamétique (ovocyte X).

Cependant, la présence de 2 gonosomes du type XX ou XY est indispensable à une bonne différenciation sexuelle. La différenciation gonadique va aboutir à la fabrication d'un testicule sécrétant l'hormone androgène (testostérone) qui va jouer un rôle essentiel dans la masculinisation qui apparaît comme étant un système de différenciation sexuelle active.

Tandis que la féminisation sera observée chaque fois qu'il n'y aura pas de chromosome Y ou une bonne hormonogénèse androgénique.

Une bonne différenciation gonadique est essentielle pour la suite des événements. En effet, en cas d'échec de différenciation sexuelle gonadique, il n'y aura pas une bonne différenciation gonaphorique (voies génitales), encore moins une bonne différenciation des organes génitaux externes (important risque d'ambiguïté sexuelle).

Notre travail portant sur grossesse et médicaments, nous n'insisterons ici que sur les éléments anatomo-physiologiques féminins.

a) Présentation générale du système génital féminin normal

Il comporte : deux ovaires, deux trompes utérines, un utérus, un vagin, une vulve, qui sont sous l'influence cybernétique neuro-endocrinienne du complexe hypothalamo-hypophysaire.

1- Les ovaires

Ce sont les gonades féminines ; elles sont paires et symétriques situées à l'entrée de la zone pelvienne. Sur le plan histologique les ovaires présentent à décrire :

- une zone corticale : site privilégié des follicules ovariens
- une zone médullaire : de nature conjonctivo-vasculaire.

La médullaire est constituée par un tissu conjonctif lâche avec des vaisseaux et de nombreux filets nerveux ;

La corticale qui représente les deux tiers de l'organe et se compose :

d'un stroma très dense formé par des fibroblastes

d'un albuginée

d'un épithélium germinatif à partir duquel se sont formées les cellules de la lignée germinale, qui subissent une évolution dont le terme final est le follicule de Graaf.

2- Les trompes utérines ou trompes de Fallope

Ce sont des conduits musculo-membraneux constitués de 4 segments : le pavillon (partie la plus externe), l'ampoule, l'isthme et le segment intramural qui effectue l'abouchement de la trompe dans la cavité utérine. Sa paroi est richement vascularisée et innervée. La lumière tubaire est bordée d'un épithélium complexe qui sécrète en permanence le liquide tubaire facilitant la migration des gamètes. Cette sécrétion est sous contrôle hormonal. Parallèlement au liquide tubaire, d'autres mécanismes interviennent dans la migration à l'intérieur de la trompe : la contraction des franges tubaires, les battements ciliaires, le péristaltisme des couches musculaires.

3- L'utérus

C'est un muscle creux, piriforme, situé dans le prolongement du vagin. Il communique latéralement avec les deux trompes de Fallope.

La paroi de l'utérus est épaisse et constituée de 3 couches : une séreuse (externe) une musculuse médiane (myomètre) et une muqueuse interne (endomètre). L'utérus est très riche vascularisé et innervé.

L'endomètre, sous l'action des hormones ovariennes (œstrogène et progestérone) subit des modifications variables selon la période du cycle.

*Au cours de la phase menstruelle (si la fécondation n'a pas lieu), l'écoulement sanguin entraîne des débris indométriaux : il y a une chute des taux d'hormones (œstrogène et progestérone).

*Au cours de la phase proliférative qui est aussi dite œstrogénique l'épithélium endométtrial se reconstitue. L'endomètre devient une muqueuse avec des glandes droites et un chorion cytogène dense.

*Au cours de la phase sécrétoire, le corps jaune secrète de la progestérone qui stimule les glandes endométriales, qui s'allongent, se plient et s'enrichissent en glycogène. Le chorion cytogène se transforme, s'hypervascularise si bien que vers le 25^{ème} jour du cycle, date théorique du début de la nidation ou ovo-implantation, l'endomètre est typique: hyperplasique, hypertrophique, hypervascularisé (artérioles spiralées) Oedematic et prédécidualisé.

4- Le vagin

C'est le conduit musculo-membraneux reliant vulve et utérus. Sa paroi est aussi constituée de 3 couches : muqueuses, musculuse et adventice. Les cellules des frottis vaginaux nous donnent, après coloration de HARRIS, des informations sur l'imprégnation hormonale œstroprogestative utéro-vaginale; ce cytoplasme de ces cellules est éosinophile en phase folliculaire, contrairement à celui des cellules des frottis en période de ménopause, qui est basophile. Cette cytologie hormonale vaginale permet, en pays pauvres d'étudier les variations hormonales ovariennes normales et pathologiques.

5- Les organes génitaux externes

La vulve constitue les organes génitaux externes de la femme. Elle occupe l'essentiel du périnée, en avant de l'anus; orifice terminal du tube

digestif qui occupe la partie postérieure du périnée et est séparée de lui par une zone cutanée plus ou moins grande.

La vulve comprend :

- L'hymen
- Le vestibule vulvaire
- Le clitoris
- Les petites lèvres ou nymphes
- Les grandes lèvres

b) La gamétogenèse et les gamètes

Appelée spermatogenèse chez l'homme et ovogenèse chez la femme, la gamétogenèse est un délicat processus aboutissant à la formation des gamètes. Toute gamétogenèse est système de multiplication et de différenciation cellulaire qui à partir de cellules souches, aboutit à la formation de gamètes. Son mécanisme intime est la méiose, alors que la spermatogenèse est tardive (commence à la puberté) continue (toute la vie adulte) et très peu prolifique (des milliards de spermatozoïdes), l'ovogenèse est précoce (vie intra-utérine) discontinue (dyctiation : ovocytes I puis ovocytes II) très prolifique (environ 400 ovocytes pour une vie).

- Insistons sur l'ovogenèse. Elle débute au cours de la vie intra-utérine (contrairement à la spermatogenèse) et aboutit à la constitution d'un stock non renouvelable d'ovocytes I, isolés du stroma ovarien à l'intérieur des follicules; la méiose y est alors bloquée au diplotène de la prophase I, l'ovocyte est dit dyctic. A partir de la puberté, les méioses se poursuivent selon un rythme cyclique, en même temps que la maturité ovocytaire. Ce processus prend fin au moment de la ménopause.

A chaque cycle ovarien, quelques follicules entament leur développement (il faut à peu près trois mois pour qu'un follicule secondaire atteigne la taille ovulatoire), mais un seul expulsera un ovocyte, la croissance des autres étant inhibée; cela aboutira à l'atrésie folliculaire.

Au fur et à mesure que l'ovocyte grandit, il se forme autour de lui une zone acellulaire homogène : la zone pellucide et des cellules folliculaires de plus en plus nombreuses, vont se disposer en 3 à 4 couches constituant la granulosa.

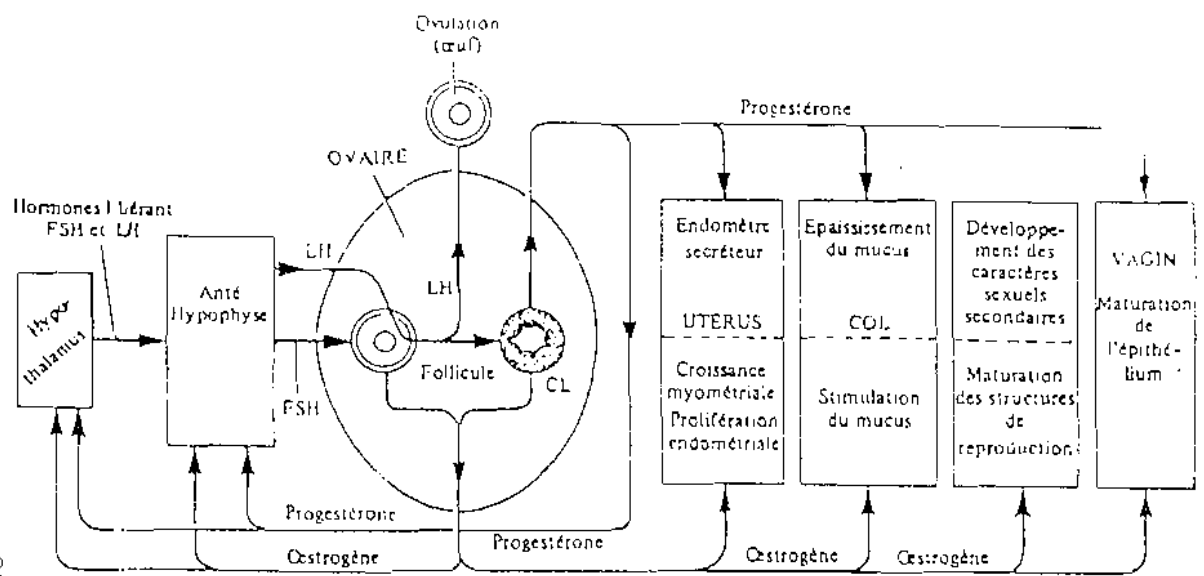
Les cellules du tissu ovarien prolifèrent et constituent une double enveloppe : la thèque interne et la thèque externe.

Dans la granulosa, des cavités remplies de liquide confluent pour former une cavité unique : l'antrum. A ce moment, l'ovocyte est rejeté à la périphérie, toujours entouré de sa zone pellucide et d'une couronne de cellules : la corona radiata (fig.2 et 3).

Le cycle ovarien fait intervenir le système nerveux central, l'hypophyse, et les ovaires. Les hormones agissant au cours de la croissance folliculaire, la formation et la maturation du corps jaune sont la FSH et la LH. Vers le 13^{ème} jour du cycle, le follicule sécrète en abondance de l'oestradiol, hormone agissant sur l'hypophyse et provoquant une décharge massive ou pic de LH dans le sang. C'est ce pic qui est à l'origine de la division de l'ovocyte I en 2 cellules filles de taille inégale : un ovocyte II et un globule polaire qui va dégénérer. L'ovocyte II va bloquer en métaphase de la 2^{ème} méiose, laquelle va reprendre avec la levée du facteur inhibiteur : l'adénosine Monophosphate cyclique synthétisée par l'ovocyte pendant une partie de la croissance du follicule central [3].

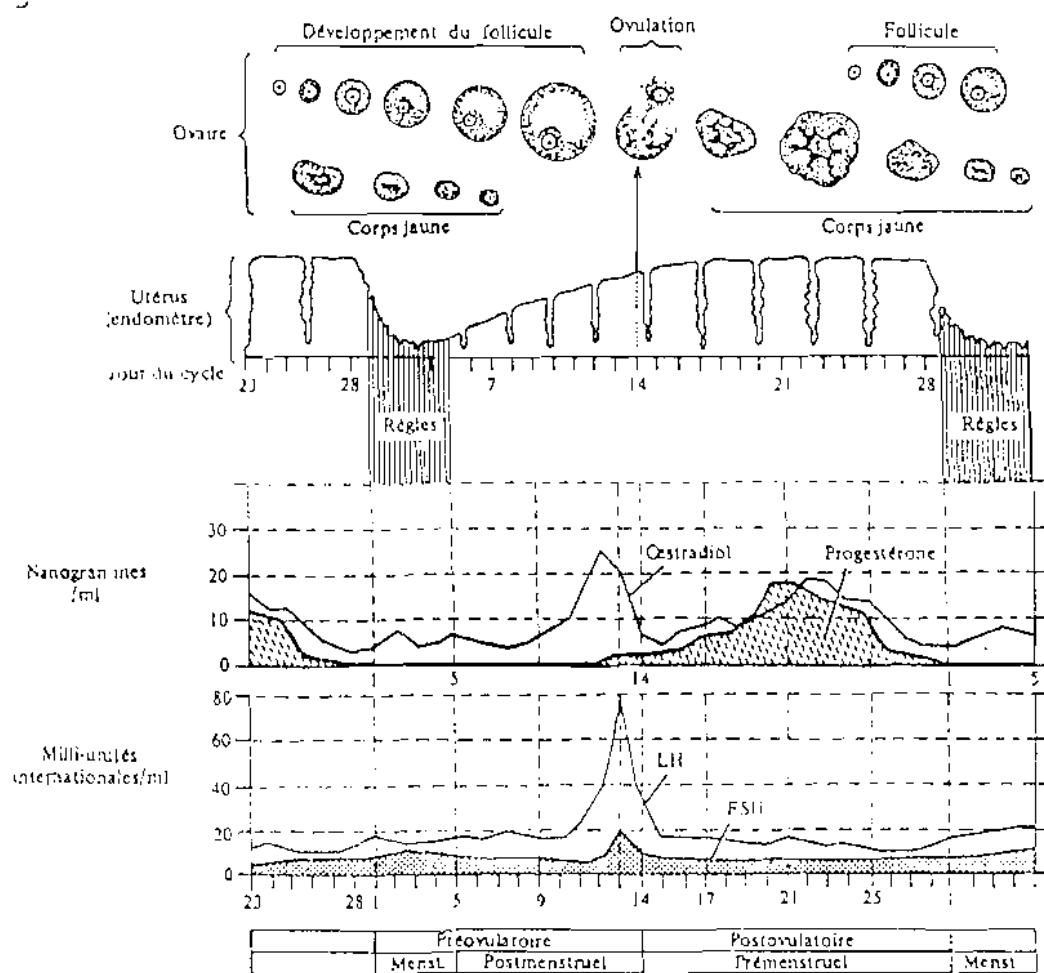
A ce moment, le follicule mûr (follicule de GRAAF) fait saillie à la surface de l'ovaire. l'ovulation correspond à la rupture du follicule mûr avec libération de l'ovocyte (un seul dans l'espèce humaine) qui a lieu 12 à 36 heures après le pic de LH. Dans l'ovaire, les parois du follicule rompu donnent le corps jaune qui sécrète à son tour des hormones (progestérone et oestradiol), préparant ainsi la muqueuse utérine à recevoir éventuellement l'œuf. Mais en l'absence de fécondation, la sécrétion s'interrompt et on aboutit à la menstruation ou exode endométrial.

Après rupture du follicule, l'ovocyte II est capté par des franges du pavillon tubaire et là, grâce au courant liquidien intra-péritonéal, il va gagner le tiers externe de la trompe ; l'ampoule tubaire, lieu de rencontre avec le spermatozoïde, lieu de fécondation ou syngamie.



Figures 2 et 3

RELATIONS HORMONALES CHEZ LA FEMME



Selon Ben PANSKY (48) et AFOUTOU (1)

2-1-2 Le calendrier du développement intra-utérin

Au cours des 9 mois de grossesse, l'œuf fécondé passe de quelques micromètres et quelques milligrammes, à un nouveau-né constitué de plusieurs milliards de cellules de 50 cm environ de longueur et pesant autour de 3 kilogrammes.

Le développement intra-utérin exige le passage de l'œuf par différents stades : embryon d'abord, puis fœtus et enfin nouveau-né, après naissance. Pour parler de calendrier du développement, il faut définir l'âge de la grossesse. Selon la date de début de grossesse retenue, on parle :

- d'âge gestationnel: le repère est le premier jour des dernières règles;
- d'âge réel: la grossesse débute à la date présumée de la fécondation;
- d'âge conceptuel : difficile à connaître avec précision sauf dans le cas de la fécondation artificielle (procréation médicalement assistée).

La durée de la grossesse peut être comptée en jours (266 à 280), en semaines (38 à 40 semaine) et en lunes. Généralement, la durée de la grossesse est comptée par les obstétriciens en semaines d'aménorrhée (absence de règles) à partir du premier jour des dernières règles. Cette durée peut varier en fonction de la période d'ovulation et de la durée des cycles. Il faut aussi réaliser que lorsque l'aménorrhée survient, l'œuf est déjà vieux de deux semaines au moins. Les deux grandes périodes du développement intra-utérin sont :

- l'embryogenèse : de la fécondation à la fin du deuxième mois;
- la foetogenèse ; du début du troisième mois à la naissance.

Le calendrier du développement comprend après la détermination de l'âge de la grossesse : la période embryonnaire et la période fœtale. Il est important de surveiller la santé de la mère pendant la grossesse. Le calendrier échographique constitue un plus pour l'appréciation du développement qualitatif in utero.

2-1-3 La fécondation (fig. 4 et 5)

Elle marque le début de la grossesse. Elle est le résultat de la rencontre de deux cellules dont l'une est issue de la mère, l'ovule est l'autre du père, le spermatozoïde. Chacune de ces deux cellules, appelées gamètes, apporte 23 chromosomes. Deux vont déterminer le sexe de l'enfant : un chromosome X et un chromosome Y pour un garçon, deux chromosomes X pour une fille.

L'œuf ainsi formé va subir des transformations successives et complexes pour aboutir à un être spécifique de son espèce mais génétiquement unique. La fécondation a lieu quelques heures après l'expulsion de l'ovule, celui-ci n'ayant qu'une durée de vie courte (environ vingt-quatre heures) alors les spermatozoïdes peuvent rester fécondants trois ou quatre jours, voire plus. Si plusieurs ovules sont émis simultanément au cours du même cycle (ce qui est rare dans l'espèce humaine), il peut y avoir des fécondations multiples aboutissant à la formation de jumeaux, de triplés, etc.

Pendant que les premières cellules de l'œuf fécondé se divisent celui-ci migre à travers la trompe jusqu'à l'utérus. Il ne subit aucun accroissement et se nourrit essentiellement à partir de ses propres réserves. La nidation, c'est-à-dire l'implantation de l'embryon dans l'utérus, a lieu six jours après la fécondation.

De petits vaisseaux vont se former et entrer en contact avec ceux de la mère où ils puiseront les éléments nutritionnels indispensables au développement de l'œuf. les enveloppes de l'embryon secrètent alors une substance, spécifique de la grossesse, appelée l'hormone chorionique gonadotrophine. Celle-ci a pour principale fonction d'augmenter la production des hormones ovariennes. C'est elle que l'on met en évidence par des méthodes biologiques lorsque l'on pratique un test de grossesse.

2-1-4 La progestation (fig. 7)

Elle correspond à la première semaine du développement intra-utérin, alors que l'œuf ne s'est pas encore fixé à la muqueuse utérine. Durant cette période, l'œuf va continuer à migrer tout en se segmentant, pour aboutir finalement à son implantation dans la muqueuse utérine.

Figure 4 : SIEGE DE LA FECONDATION

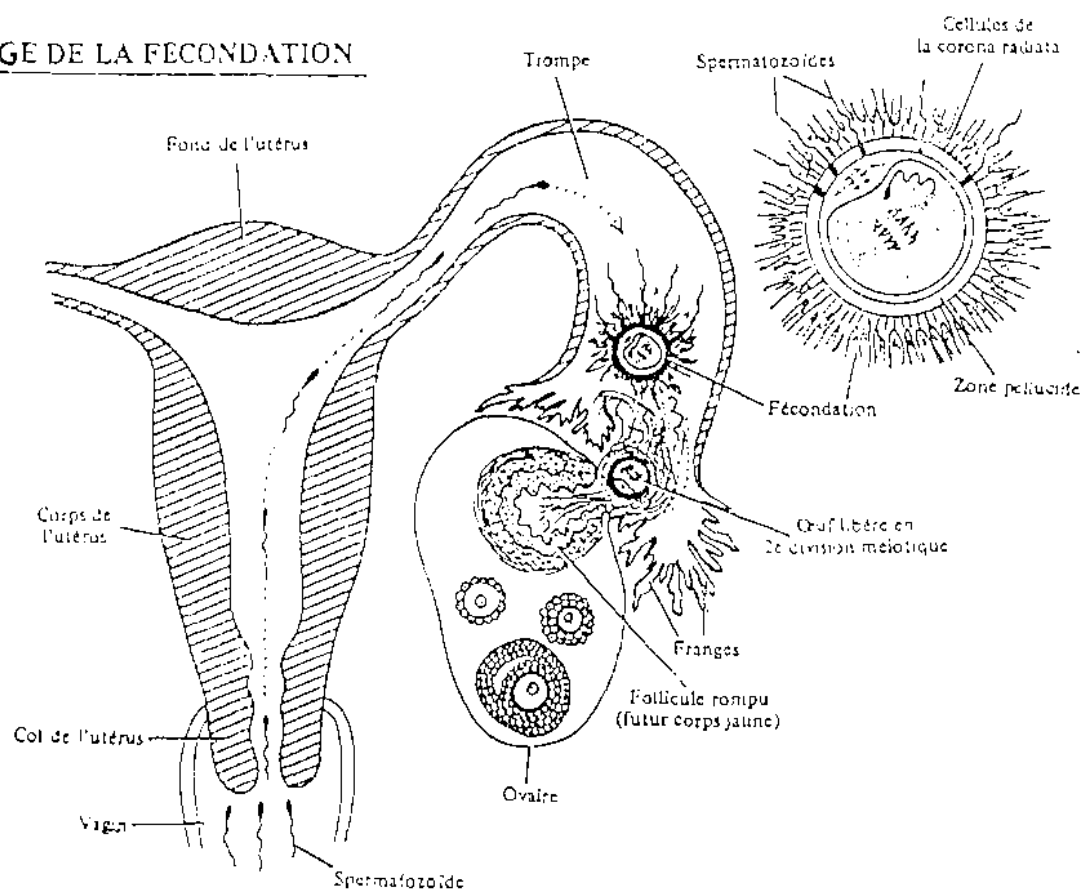
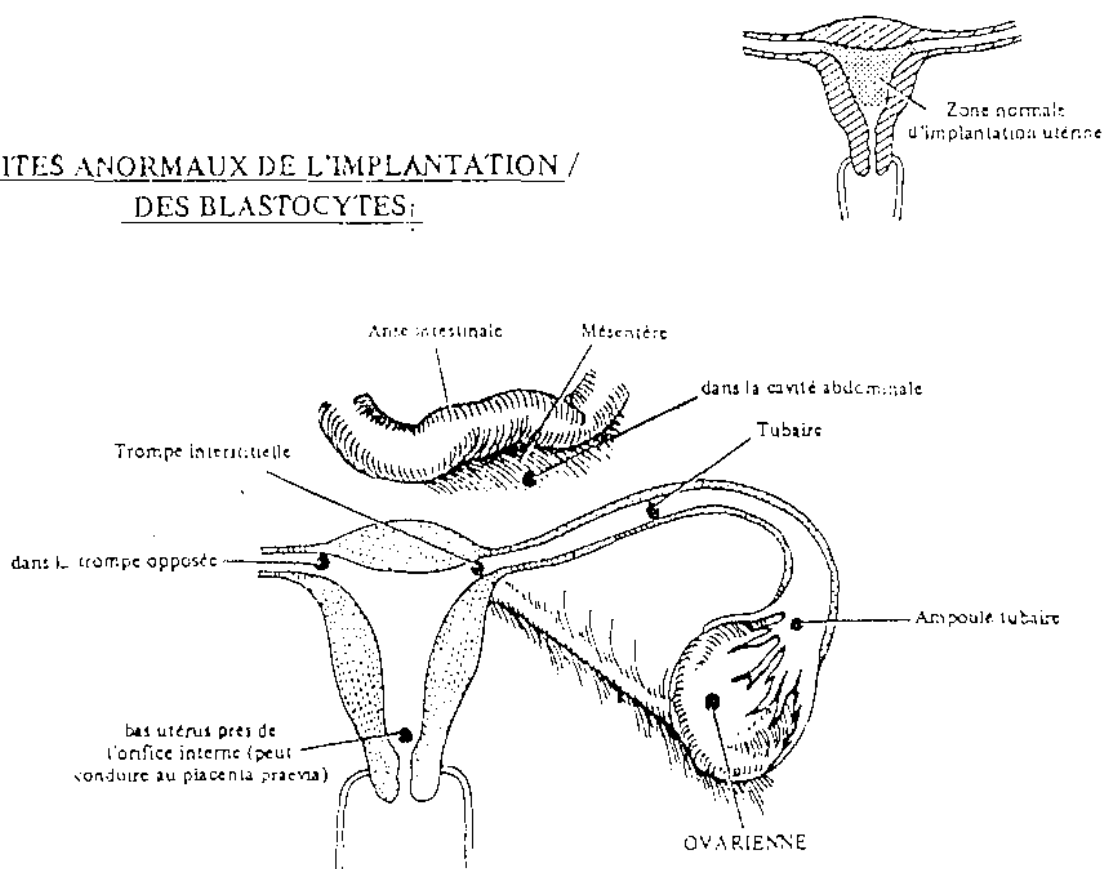


Figure 5 : SITES ANORMAUX DE L'IMPLANTATION / DES BLASTOCYTES



Selon Ben PANSKY (48) et ABOUTOU (1)

Après fécondation et migration, l'œuf reste libre dans la cavité utérine pendant 3 jours environ, la nidation ne se différencie en deux couches.

- Le cytotrophoblaste interne ou trophoblaste cellulaire
- Le syncytiotrophoblaste externe ou trophoblaste syncytial.

Durant cette période, l'œuf se fixe dans la muqueuse endo-utérine établissant avec elle des relations vasculaires aboutissant à la formation d'un placenta qui assurera la nutrition de l'œuf et à travers lequel les substances médicamenteuses passeront. Cette période comprend en fait 3 phases :

- une phase d'attachement
- une phase de nidation
- une phase de placentation

Plusieurs facteurs participent à cette ovo-implantation

*Les hormones :

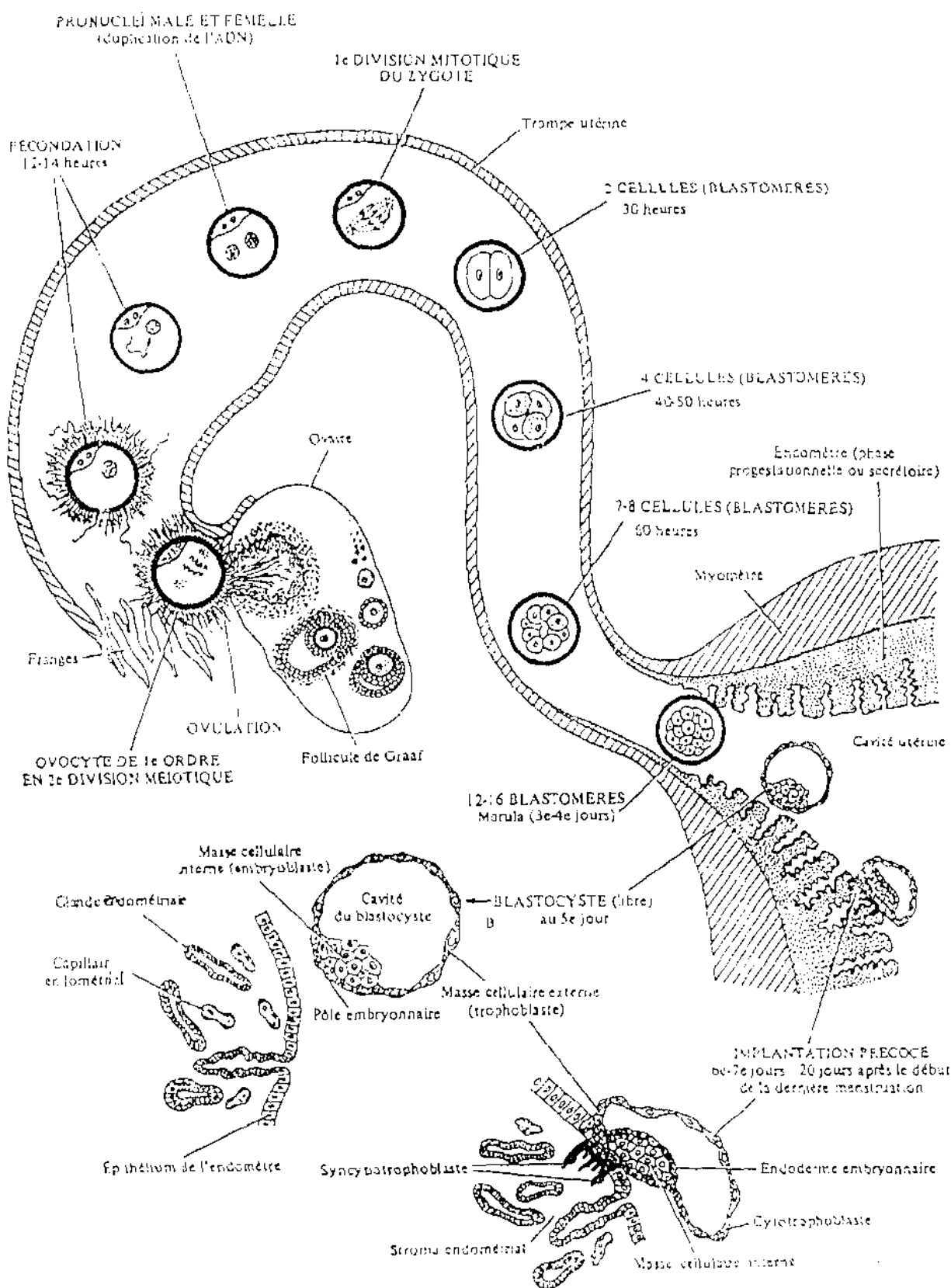
Le corps jaune semble nécessaire à la nidation, il est progestatif.

Les hormones (progestérone puis œstrogène) agissent au niveau de l'endomètre, provoquant sa transformation déciduale, modifiant sa vascularisation capillaire, sa sécrétion, sa perméabilité et sa distribution enzymatique.

*Les mécanismes biochimiques (expérimentation animale)

Ils ont un rôle prédominant. Ils reflètent les modifications métaboliques induites par les hormones:

- L'histamine : un important rôle dans l'apparition de la réaction déciduale de la muqueuse, aussi les anti-histaminiques injectés empêchent la réaction déciduale et la nidation de l'œuf chez la rate;
- Certains enzymes (anhydrase carbonique), certaines vitamines (vitamine E) aussi semblent jouer un rôle important dans la nidation. Exemple : des enzymes destructives (hydrolases acides lysosomiales) après fécondation et migration, l'œuf reste libre dans la cavité utérine pendant 3 jours environ, la nidation ne se faisant que vers le septième jour.



Selon Ben PANSKY (48) et ABOUTOU (1)

2-1-4-1 La segmentation au cours de la migration

L'œuf se déplace en se divisant, il se divise en se déplaçant. Il est encore au stade morula, car l'œuf fécondé s'est déjà divisé plusieurs fois et il compte 12 à 16 blastomères serrés par la membrane pellucide; il est plus ou moins sphérique, ressemblent à une mûre et s'appelle morula (des macromères internes et des micromères externes et périphériques).

A ce stade, il pénètre dans la cavité utérine où il poursuit sa segmentation. Ensuite, un liquide provenant de la cavité s'infiltre dans la morula, occupant les espaces intercellulaires. Ces espaces liquidiens fusionnent pour former une cavité unique et large: Le blastocèle.

2-1-4-2 Le stade blastocyte

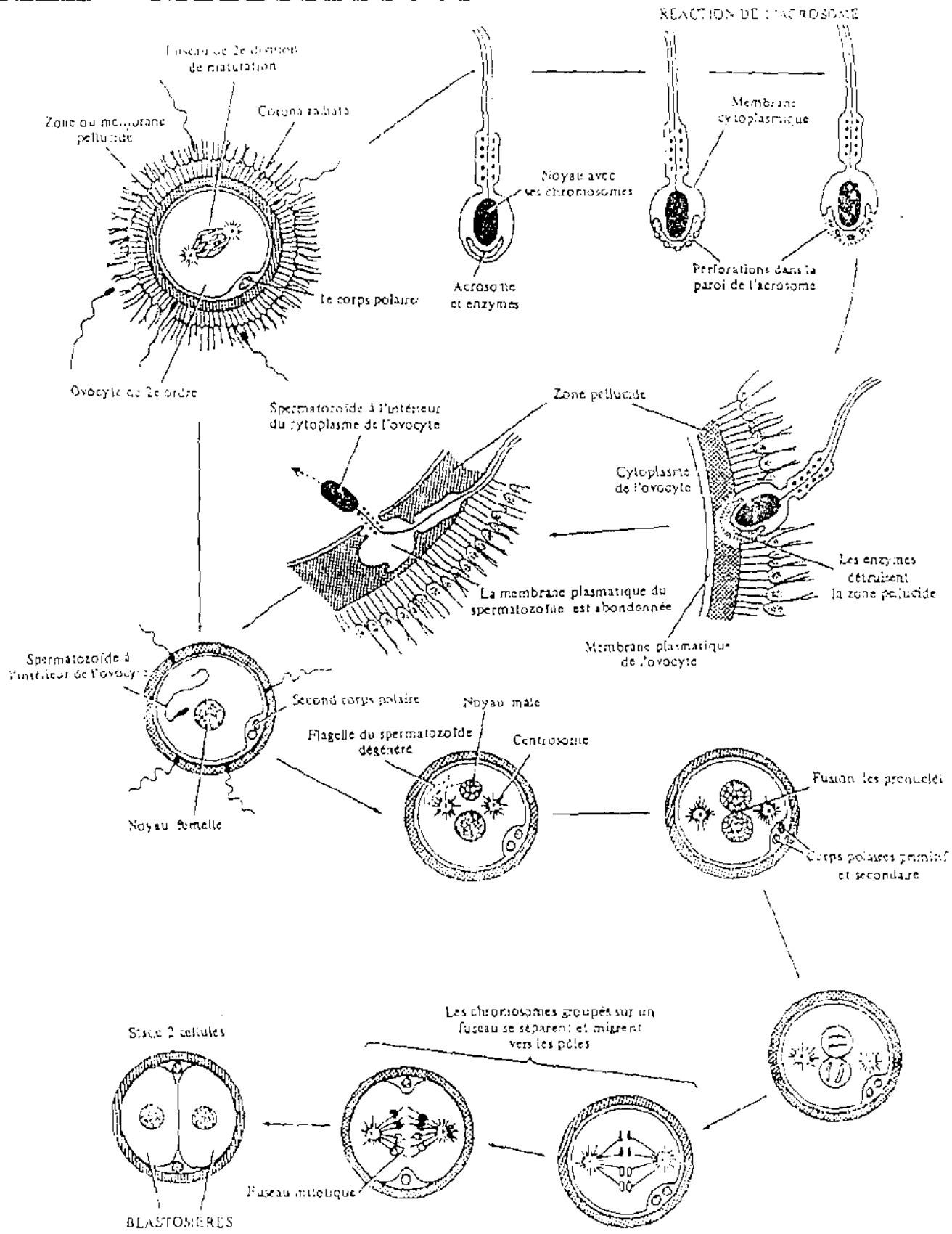
On est au 6^{ème} jour; l'œuf a grossi et se nomme blastocyste. A mesure que le volume liquidien augmente, les cellules se séparent en deux groupes principaux :

- une couche cellulaire externe : le trophoblaste, qui donnera naissance au placenta;
- une couche de cellules de localisation centrale : le bouton embryonnaire qui donnera naissance à l'embryon proprement dit la membrane pellucide disparaît.

2-1-4-3 L'ovo-implantaion (fig. 6)

Chez la femme, les cellules trophoblastiques pénètrent dans la couche cellulaire épithéliale de la muqueuse utérine vers le 6^{ème} - 7^{ème} jour. Pendant que l'invasion de l'utérus se poursuit, le trophoblaste et l'organisme. Pour ce fait, l'œuf doit pénétrer dans l'endomètre, c'est la nidation. Au cours de chaque cycle génital féminin, l'endomètre se prépare à la nidation et se trouve au stade optimal de réceptivité morphologique et fonctionnelle aux environs des 20/21^{ème} jours du cycle, ce qui correspond aux 6^{ème}/7^{ème} jour du développement embryonnaire.

Figure 6 : Fécondation et Syngamie



Selon Ben PANSKY (48) et ABOUTOU (1)

Aux 8^{ème}/9/10^{ème} jour, l'œuf est implanté aux deux tiers. Au contact de l'endomètre, le cytotrophoblaste se différencie à son tour en un tissu lacunaire à développement rapide : le syncytiotrophoblaste.

L'œuf a totalement pénétré dans l'endomètre aux 11^{ème}/12^{ème} jour et le point de pénétration est provisoirement obstrué par un bouchon fibreux. Le trophoblaste a disparu et une double couche de cytotrophoblaste et de syncytiotrophoblaste est en place. Le syncytiotrophoblaste érode les capillaires de l'endomètre dont le sang va remplir les lacunes, inaugurant la circulation utéroplacentaire.

Au 13^{ème}/14^{ème} jour, la recépithélialisation utérine est terminée et le sang maternel circule dans la totalité des lacunes du syncytiotrophoblaste.

Le siège normal de la nidation est la paroi postérosupérieure de l'endomètre.

La deuxième semaine du développement intra-utérin sera marquée par l'entoblaste qui se différencie aux 6^{ème}/7^{ème} jour à la face libre du bouton embryonnaire en une couche de cellules aplaties. Aux 8^{ème}/9/10^{ème} jour, les cellules du bouton embryonnaires situées juste au-dessus de l'entoblaste se différencient en un feuillet de cellules cylindriques; l'ectoblaste. Ectoblaste et entoblaste constituent le disque embryonnaire didermique.

Dans le bouton embryonnaire, des lacunes apparaissent aux 8^{ème}/9/10^{ème} jour. Sont libérées par le syncytiotrophoblaste, lui permettant d'envahir en profondeur le tissu maternel.

Normalement, l'œuf qui se "greffe" dans l'utérus maternel est un corps étranger, mais il n'y a pas de rejet de cet œuf parce que :

- il y a une compatibilité immunologique spécifique ;
- le fœtus est immature immunologiquement (bien que les organes embryonnaires soient très tôt antigéniques);
- la capacité immunologique de la femme enceinte s'altère;

- il existe une barrière antigénique entre mère et fœtus au niveau de trophoblaste (les cellules trophoblastiques sont dépourvues d'antigénicité).

Remarque Anormalement on peut observer des implantations ectopiques dans la trompe, dans le cul-de-sac recto génital, dans les mésons : c'est ce qu'on appelle des grossesses ectopiques ou extra-utérines. Une fois l'œuf implanté, les modifications se poursuivent avec un nouveau facteur: la participation de la muqueuse utérine au développement de cet œuf.

2-1-5 La prégastrulation (fig. 8, 9,10,11,12,13,14 et 15)

Elle correspond à la deuxième semaine du développement intra-utérin. La blastocyste se fixe à l'endomètre puis pénètre entièrement dans son épaisseur, réalisant la nidation utérine. Dans le même temps, le bouton embryonnaire donne naissance aux deux premiers feuillets embryonnaires : l'endoblaste et ectoblaste.

Du fait de l'augmentation de taille du blastocyste, sa nutrition, à partir des sécrétions tubaires et utérines, devient rapidement insuffisante. La poursuite de l'embryogenèse nécessite un mode de nutrition plus élaboré sous forme d'un système vasculaire d'échanges entre l'œuf

Aux 11ème/12ème jour, le mésenchyme extraembryonnaire s'insinue entre le cytotrophoblaste et l'amnioblaste et décolle ainsi ces deux feuillets. Sous l'entoblaste se forment les parois latérales et le plancher d'une cavité dérivée du blastocèle : le lecithocèle primaire.

Aux 13^{ème}/14^{ème} jour, des lacunes apparaissent dans le mésenchyme extraembryonnaire, ces lacunes confluent créant une nouvelle cavité le coelome extraembryonnaire.

2-1-6 La période embryonnaire ou embryogenèse

A la prégastrulation fait suite l'embryogenèse que l'on peut diviser en deux grands moments : la morphogenèse primaire avec la gastrulation marquée par la formation du 3^{ème} feuillet embryonnaire chronologique ou chordomésoblaste et la morphogenèse secondaire avec la mise en place des ébauches des organes, des vaisseaux etc.

DEUXIEME SEMAINE = PREGASTRULATION

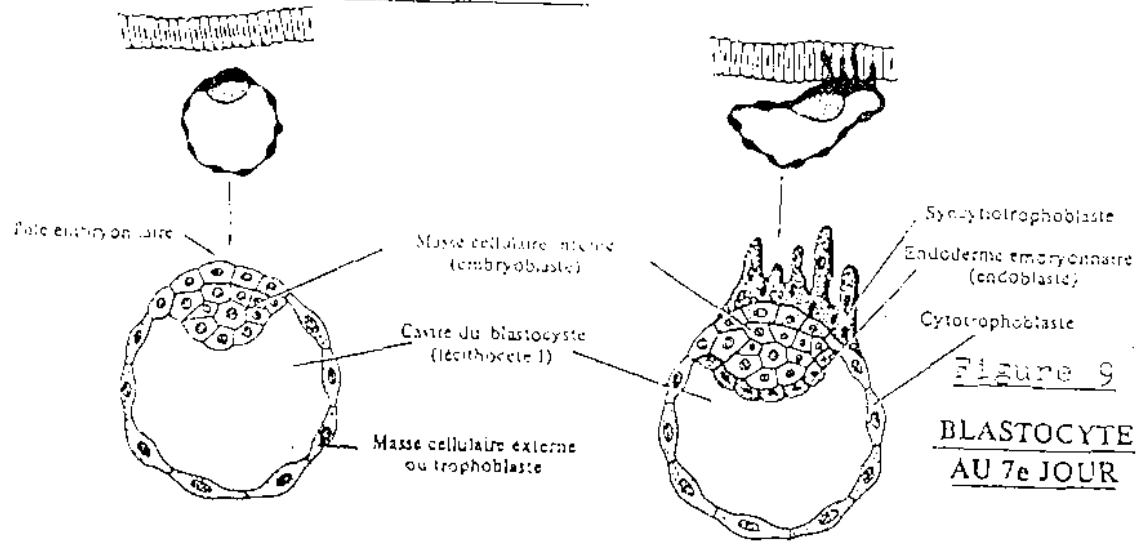


Figure 8 : BLASTOCYTE AU 6e JOUR/

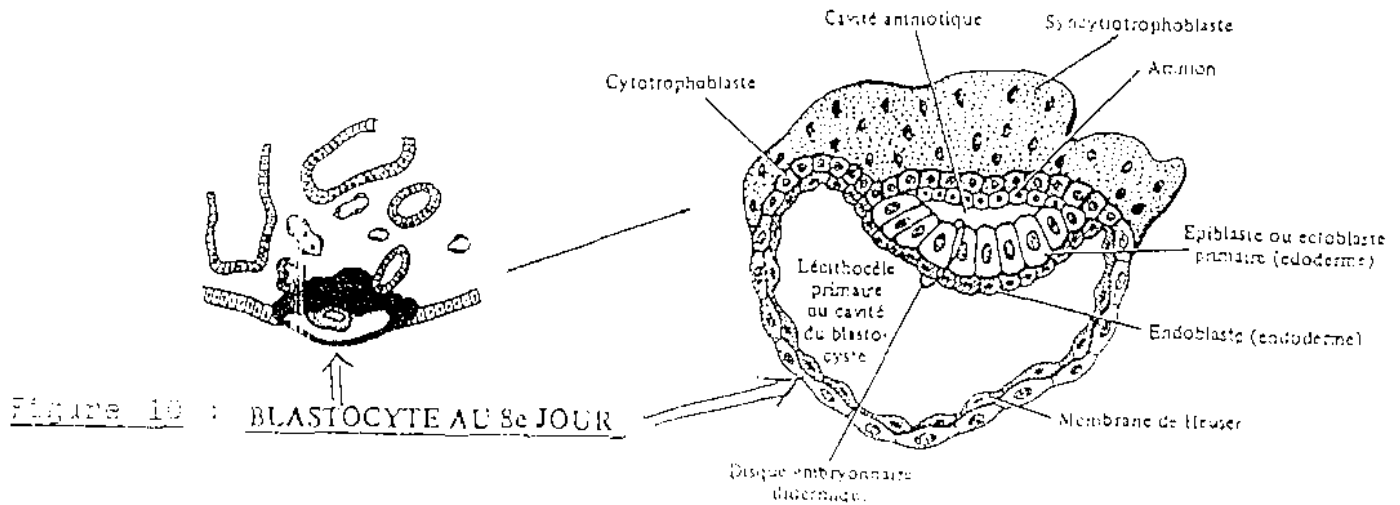


Figure 10 : BLASTOCYTE AU 8e JOUR

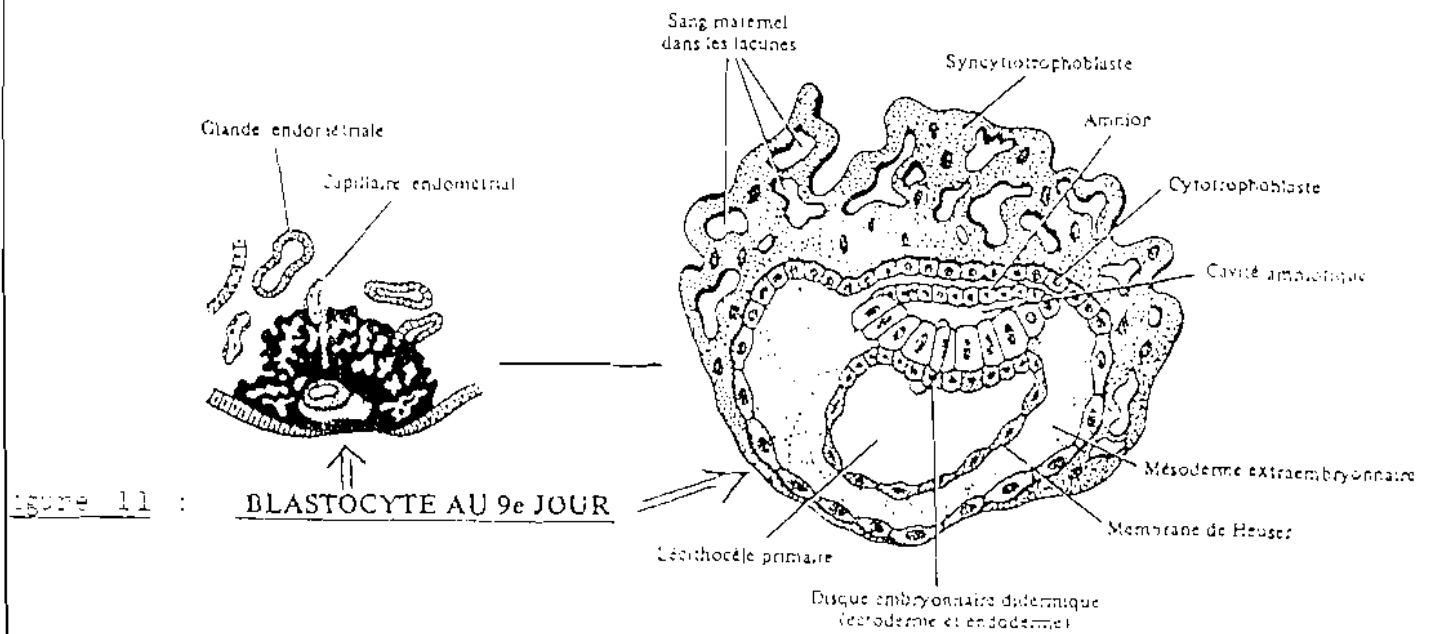


Figure 11 : BLASTOCYTE AU 9e JOUR

SELON BEN PANSKY (48) et APOUTOU (1)

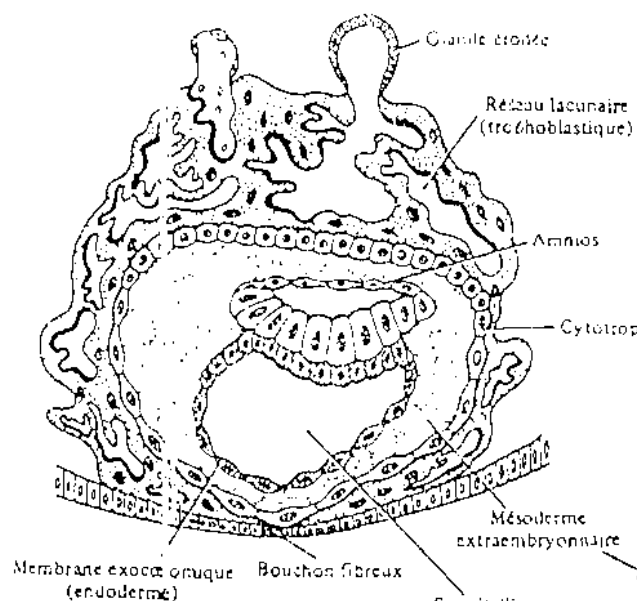


Figure 12 : BASTOCYTE AU 10e JOUR

Figure 13 :

BLASTOCYTE AU 12e JOUR /

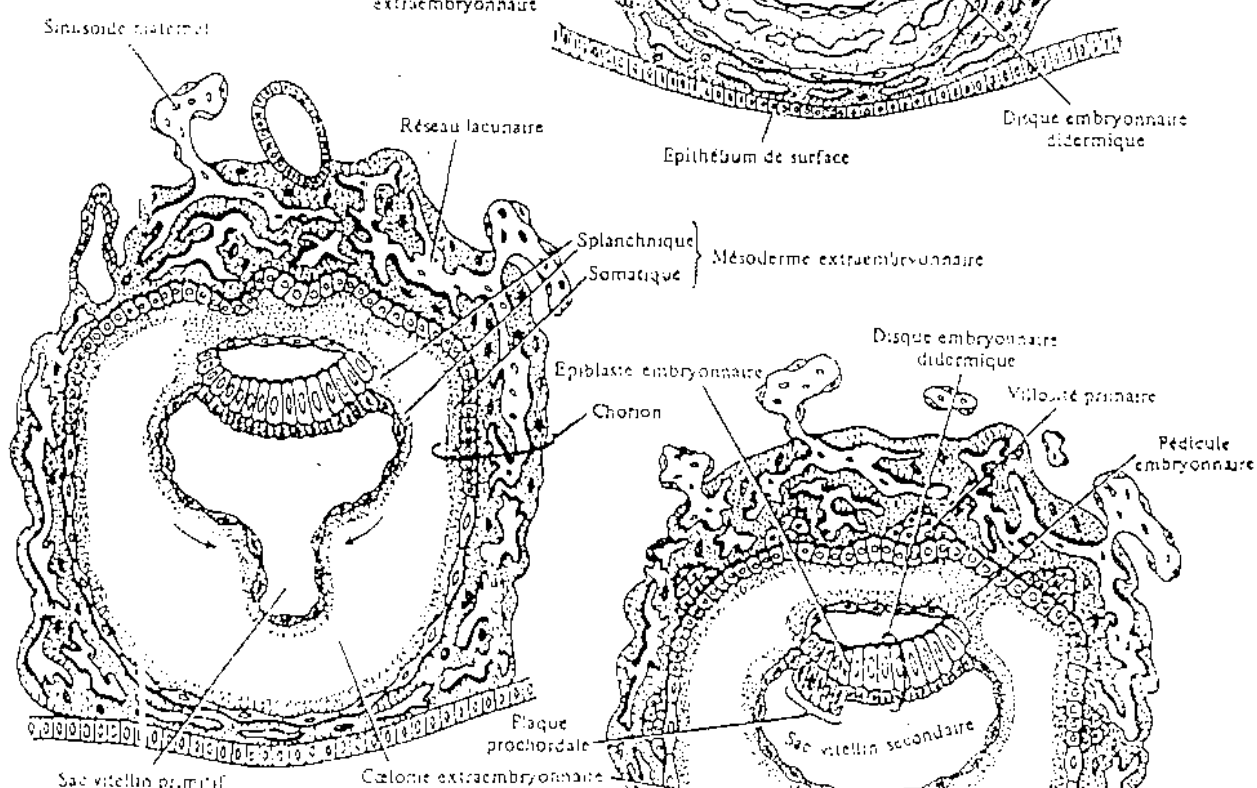
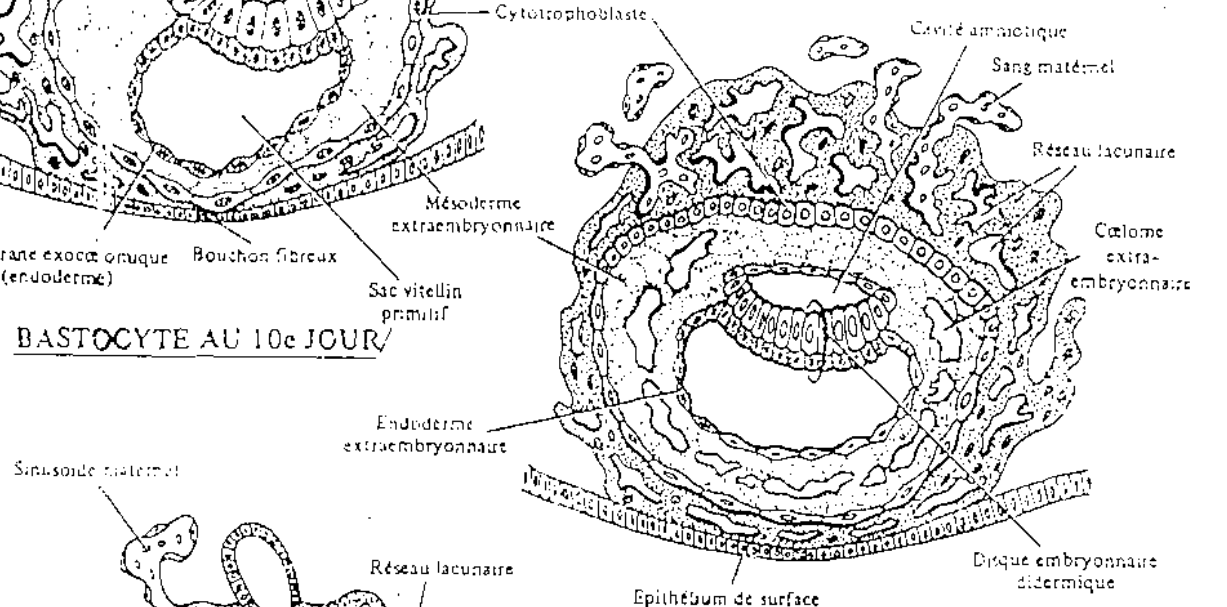
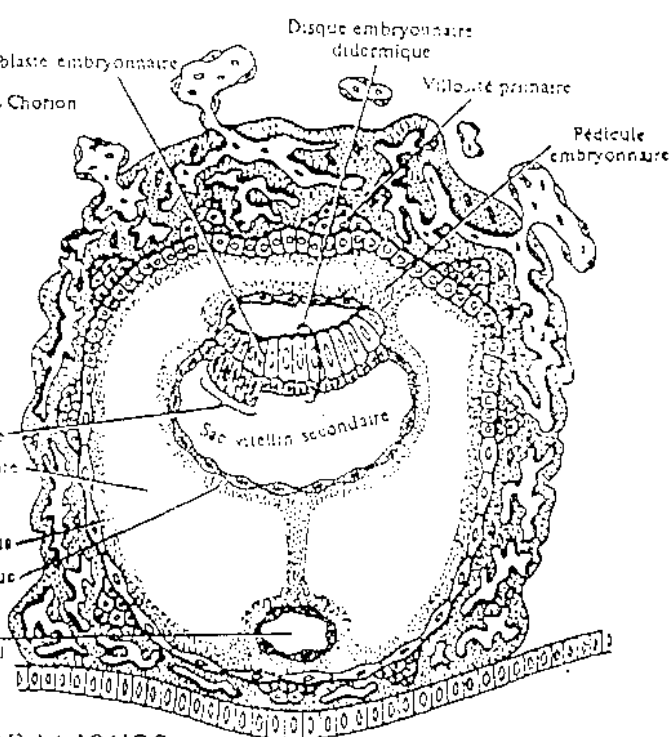


Figure 14 : EMBRYON DE 12 JOURS /

Mésoderme somatopleurique
Mésoderme splanchnopleurique
Vestige du sac vitellin primitif (kyste exocoelomique)

Figure 15 : EMBRYON DE 14 JOURS /



2-1-6-1 Morphogenèse primaire (fig. 16,17,17bis, 18,19 et 20)

L'évolution du disque embryonnaire constitue la gastrulation qui met en place, à partir de l'ectoblaste, le 3^{ème} feuillet embryonnaire ou chordomésoblaste. La gastrulation voit aussi se découler le début de la neurulation qui transforme une partie de l'ectoblaste en plaque neurale puis en gouttière neurale.

Phénomènes apparents : dans la moitié postérieure de l'embryon apparaît, à la surface de l'ectoblaste, un sillon médian longitudinal :

A la ligne primitive. A son extrémité antérieure, se trouve une dépression circulaire, le nœud de Hensen tandis qu'une dépression plus petite ou nœud postérieur limite son extrémité, antérieure, se trouve une dépression circulaire.

Phénomènes réels: Ils sont mis en évidence en réalisant d'une part une coupe longitudinale de l'embryon et d'autre part une coupe transversale passant par la ligne primitive.

Au cours des 15^{ème}/16^{ème}/17^{ème} jours, à partir de la ligne primitive des cellules ectoblastiques s'invaginent en profondeur et forment deux masses mésoblastiques droite et gauche.

En effet, dès le 18^{ème} jour, l'embryon dont la forme était jusqu'ici celle d'un disque plat, comporte trois feuillets : l'ectoblaste, l'entoblaste et le mésoblaste, à partir desquels vont se former tous les tissus. Le mésoblaste se met en place jusqu'à la fin de la 4^{ème} semaine, puis la production cellulaire diminue et la ligne primitive devient ectoblaste secondaire. Les événements de la formation des organes, l'organogenèse, vont se déclencher et s'enchaîner [5]

La première différenciation à se produire, très importante est celle du système nerveux; suivent le cœur et les vaisseaux.

En effet, sitôt en place, la chorde donne le signal de départ (introduction) et provoque la transformation de l'ectoblaste sus-jacent. Celui-ci s'épaissit et forme le neuroblaste, tissu embryonnaire à l'origine de tout le système nerveux central: encéphale et moelle épinière [5].

La gastrulation sera accompagnée de deux phénomènes : la formation des gonocytes primordiaux et la formation des ébauches des premiers vaisseaux ou îlots de Wolff et Pander au niveau du mésenchyme extra-embryonnaire et du

FIGURES 16 A 18: 13^e SEMAINE = GASTRULATION

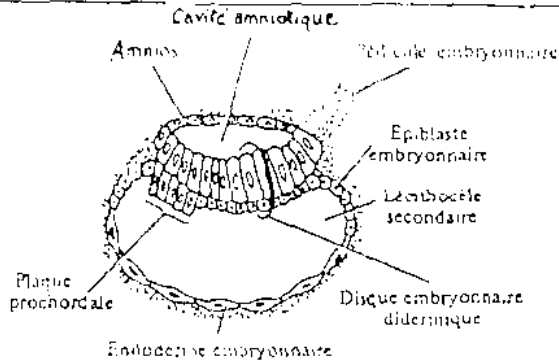


Figure 16 : 13e-14e JOURS

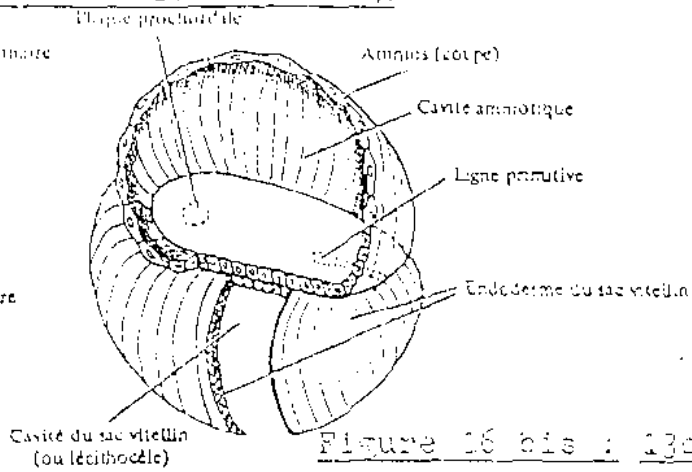


Figure 16 bis : 13e-14e JOURS

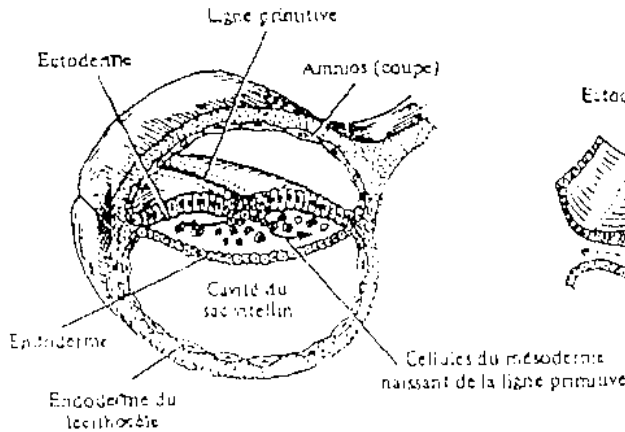


Figure 17 : 15e-16e JOURS

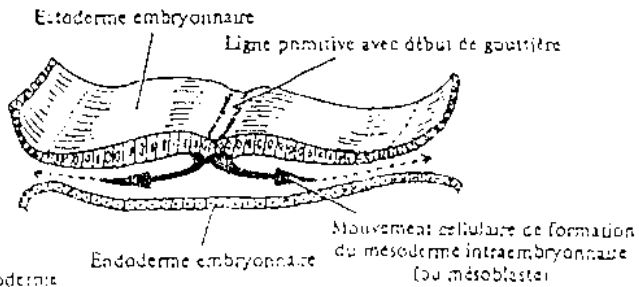


Figure 17 bis : 15e-16e JOURS

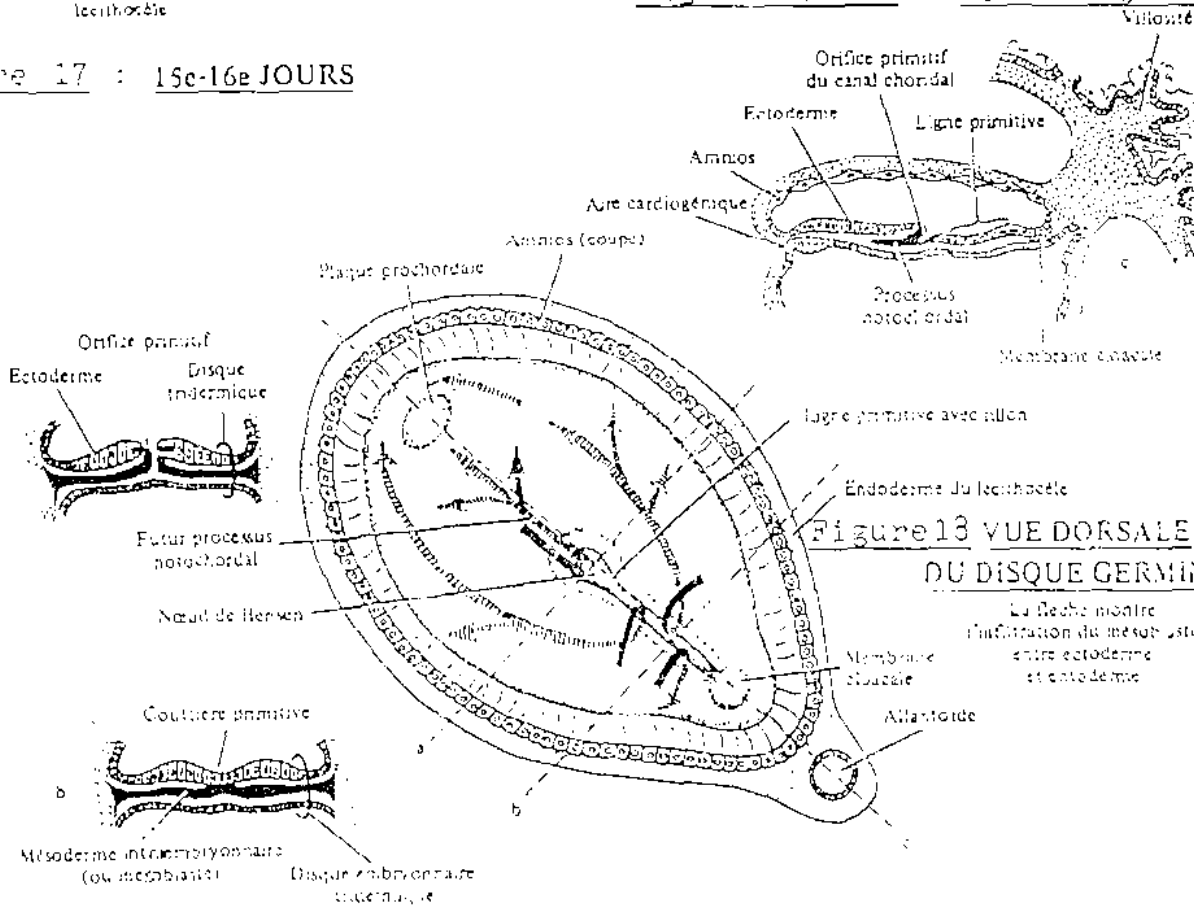
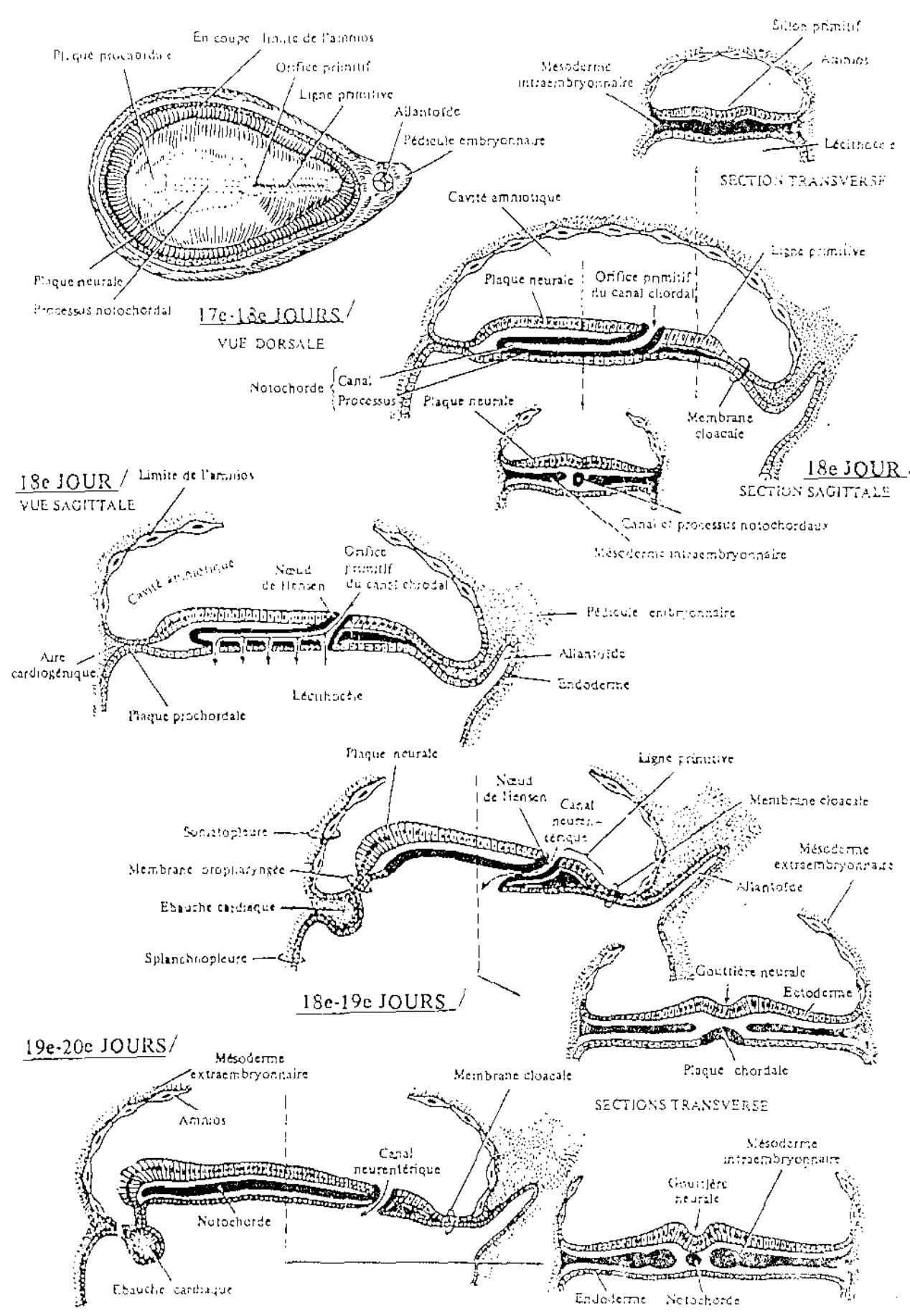


Figure 18 VUE DORSALE DU DISQUE GERMINAL

La flèche montre l'infiltration du mésoblaste entre l'ectoderme et l'endoderme

Selon Ben FANSAZ (45) et APOURU (1)

FIGURES 19: TROISIEME PERIODE - GASTRULATION (SUITE)



Selon Drs. PANDAY (48) et AFOUSTOS (1)

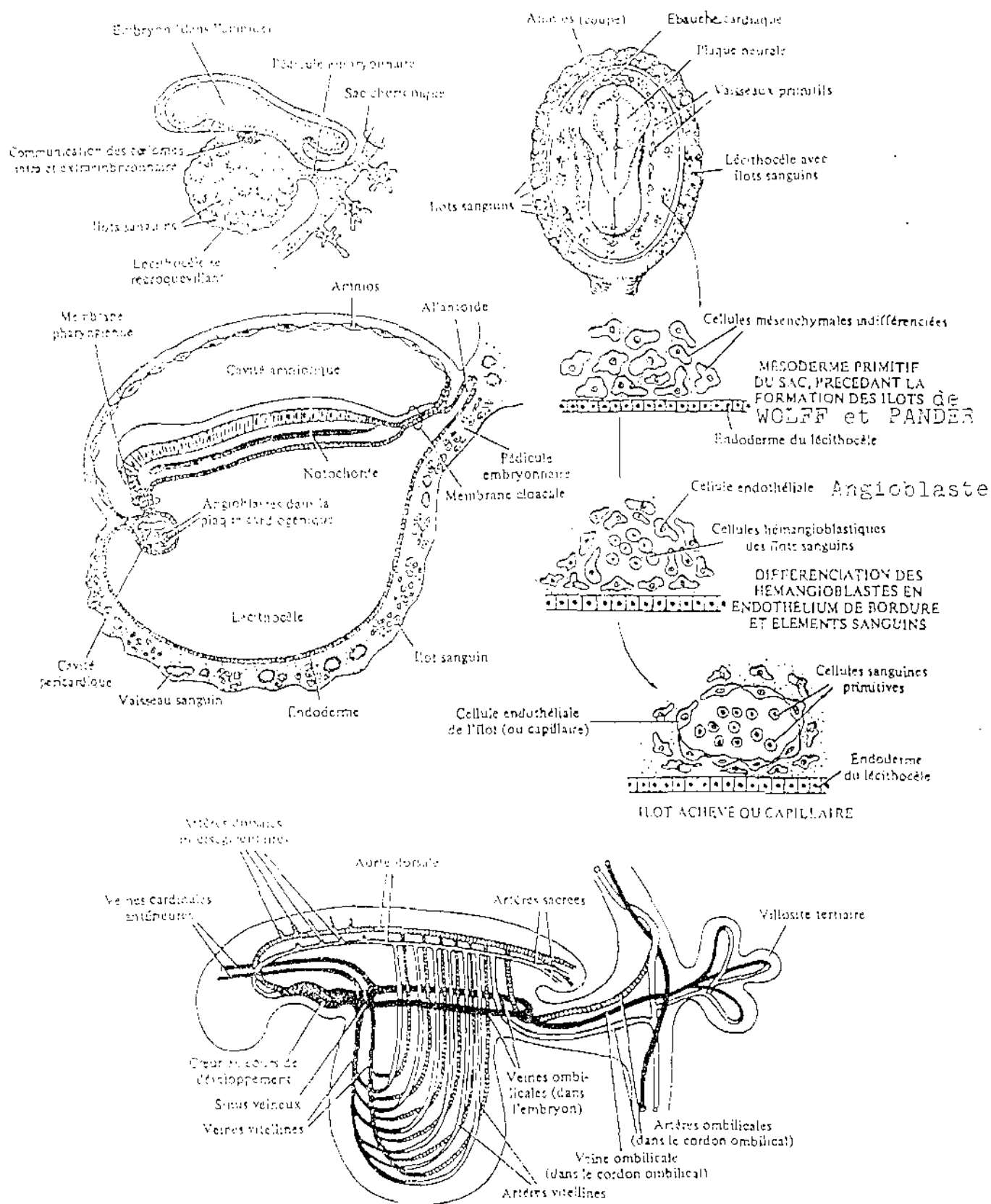


Figure 20 : LA VASCULARISATION EXTRA ET INTRA-EMBRYONNAIRE
VERS LA TROISIEME SEMAINE

Selon Ben FANSA^Y (46) et AFOUPGU (1)

pédicule de fixation. Pendant ce temps l'histogenèse fondamentale du trophoblaste se déroule (fig 21).

Les Cellules germinales primordiales chez l'homme apparaissent vers le 21^{ème} jour de vie embryonnaire et sont observées par les Cellules endodermiques de la paroi du lécihocèle, proche de l'origine de l'allantoïde

Ainsi, elles sont au début situées à distance de leur localisation définitive, dans les crêtes génitales ou gonadiques.

2-1-6-2 Morphogenèse Secondaire : Organogenèses.

C'est la période terminale de l'embryogenèse, elle s'étend de la 4^{ème} à la 8^{ème} semaine. Elle correspond à la différenciation et à l'ébauche de grands systèmes organiques, à partir des trois feuillets primitifs (morphogenèse).

Les organes sont mis en place, ainsi que les grands traits de la morphologie corporelle ; c'est une période de grande sensibilité tératologique pour l'embryon.

Durant cette période, le disque embryonnaire primitif se plie dans le Sens Céphalo-caudal et dans le Sens transversal. Cette double plicaturation donne à l'embryon sa troisième dimension. La neurulation le développement du chordomésoblaste et la plicaturation vont aboutir à la délimitation embryonnaire.(fig. 21bis et 21 ter).

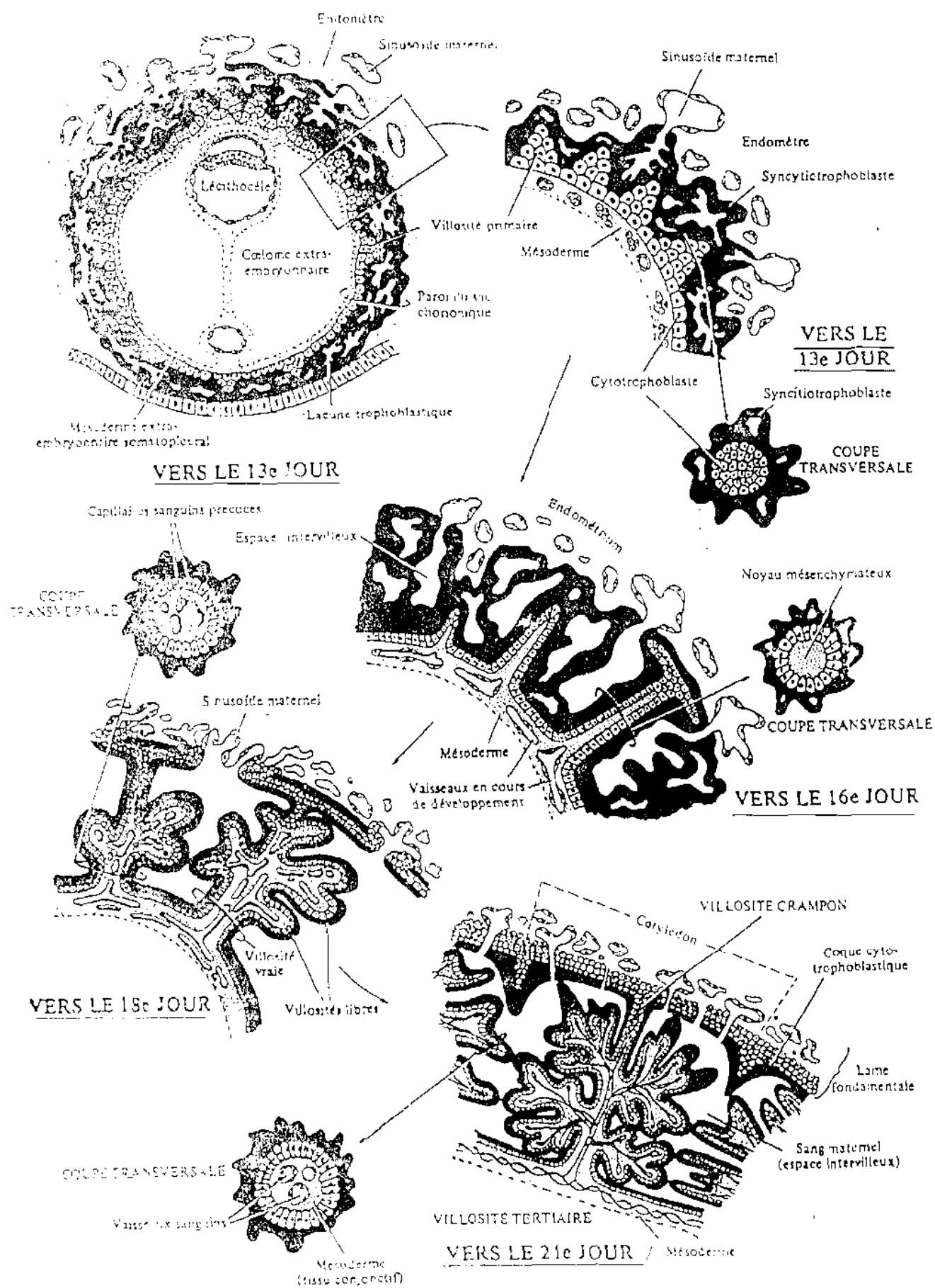
Le Cordon ombilical et le Canal vitellin assurent les connexions avec le placenta et la vésicule Ombilicale [6].

Nous pouvons résumer le devenir des différents feuillets embryonnaires chronologiques de la façon Suivante.

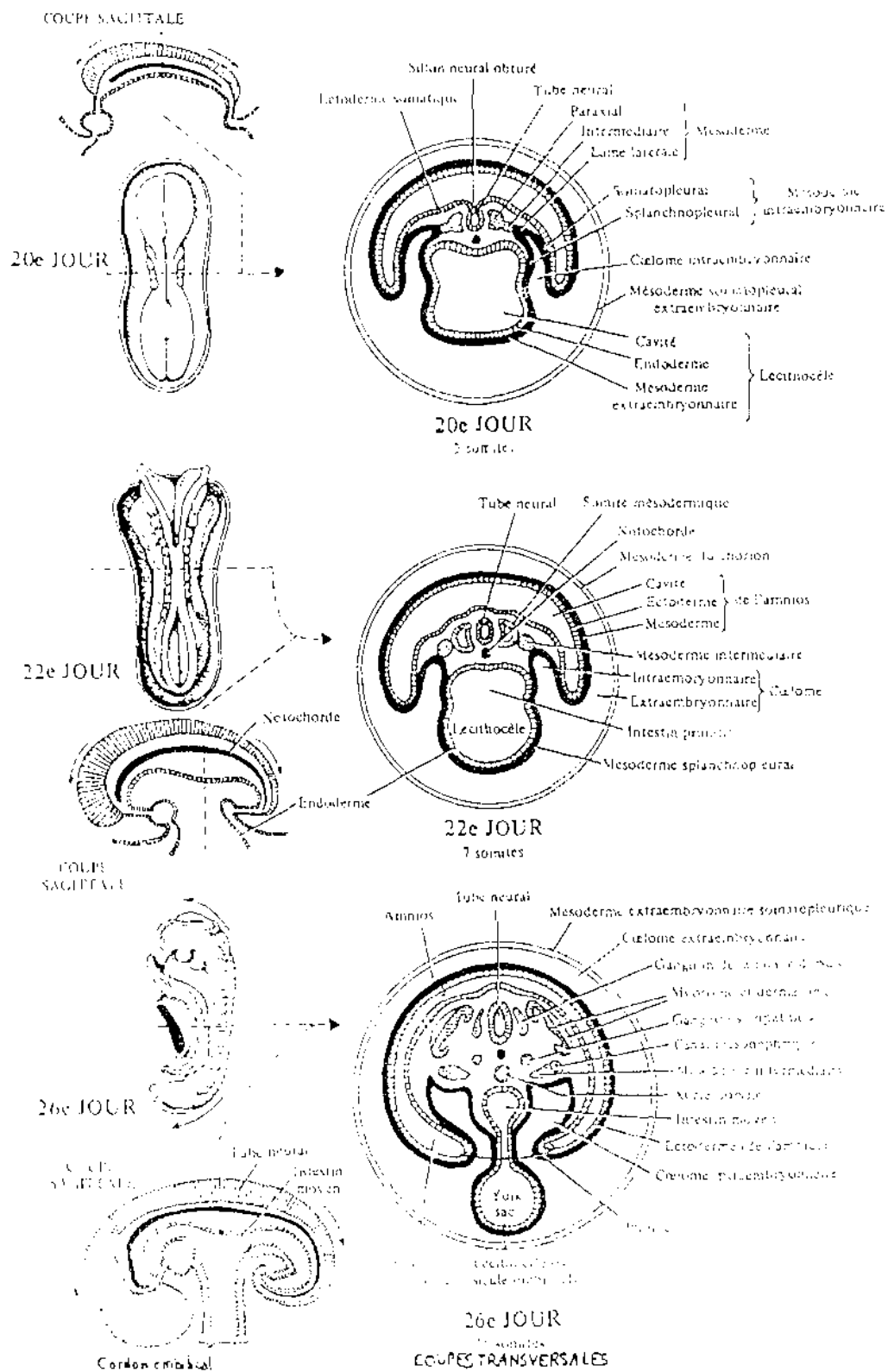
ECTOBLASTE.

- Ectoblaste de surface:

- epiderme
- poils et ongles
- glandes cutanées des mammaires
- glande antéhypophysaire
- Email des dents
- Oreille interne
- Cristallin de l'œil



Selon Ber. PANSKY (48), et AFOUTCU (1)



FIGURES 21 TER

Pneumatisme et flexion embryonnaire - coupes transversales et sagittales

Salon Ben PANSKY (48) et AFOUPOU (1)

- Neuroectoblaste

Origine : crête neurale

- Les ganglions et nerfs sensoriels et crâniens
- Les cellules pigmentées
- Les dérivés du tube neural

Origine : tube neural

- Système nerveux central
- Rétine de l'œil
- Glande pénéale
- Grande posthypophysaire

- Mésoblaste

Le mésoblaste céphalique

- Crâne
- Muscles et tissu conjonctif de la tête
- Denture des dents

Le mésoblaste paraxial

- Muscle du tronc
- Squelette (sauf le crâne)
- Derme de la peau
- Tissu conjonctif

Le mésoblaste intermédiaire

- Sinus urogénital (les gonades, les canaux et les glandes accessoires)

Le mésoblaste de la plaque latérale

- Tissu conjonctif et muscles (lisses et cardiaque) des viscères péritone
- Les membranes séreuses de la plèvre, du péricarde et du péritoine.
- Les cellules sanguines et lymphatiques.
- Les systèmes cardio-vasculaire et lymphatique
- La rate
- La corticosurrénale

- La moelle osseuse

ENDOBLASTE

Parties épithéliales

- Le larynx et la trachée
- Les bronches
- Les poumons
- Le pharynx
- La glande thyroïde
- La caisse du tympan
- La trompe d'Eustache
- Les amygdales
- Les glandes parathyroïdes

L'épithélium des organes

- Le tractus gastro-intestinal et ses glandes
- Le foie
- Le pancréas
- La vessie
- L'ouraque
- Le vagin et le vestibule
- L'urètre et les glandes

a- De la 4^{ème} à la 6^{ème} semaine du développement intra-utérin. (fig. 22,23,24,25,26,27,28,29 et 30)

Au 22^{ème} - 23^{ème} jour, le tube neural est fermé mais reste ouvert au niveau des neurones antérieurs et postérieurs. La cavité amniotique croît plus vite que les autres cavités de l'embryon. Cette croissance rapide, associée à celle de somites est responsable d'un rapprochement des deux bords du disque embryonnaire et d'un étranglement progressif de la vésicule vitelline, qui se sépare en trois régions :

- L'intestin primitif, qui devient intra-embryonnaire et forme le tube digestif primitif;
- Le canal vitellin étroit qui se trouve dans le cordon-ombilical;

FIGURES 22 A 28 : MORPHOGENESE SECONDAIRE

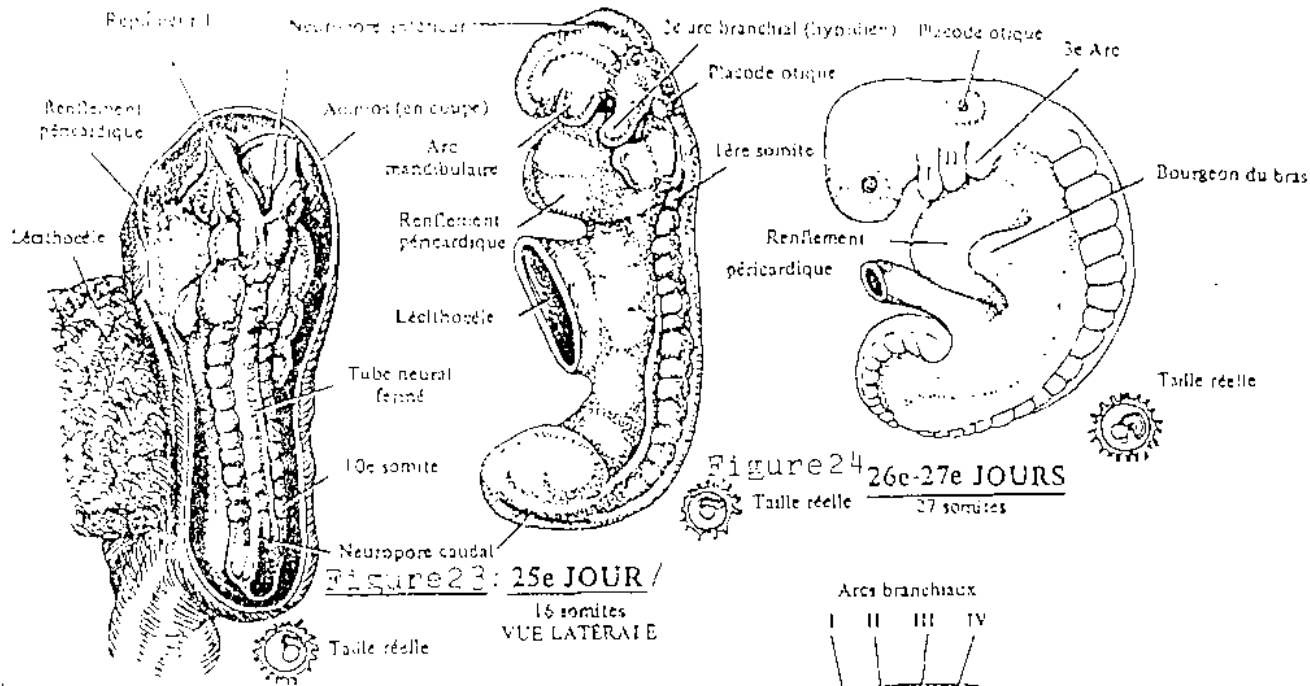


Figure 24 : 26e-27e JOURS / 27 somites
VUE DORSALE

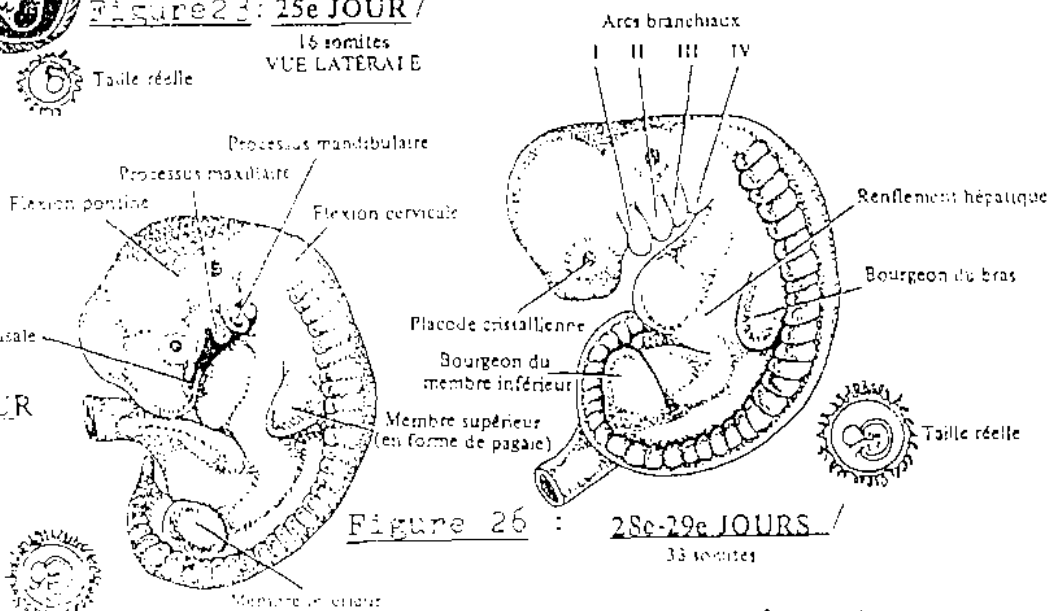
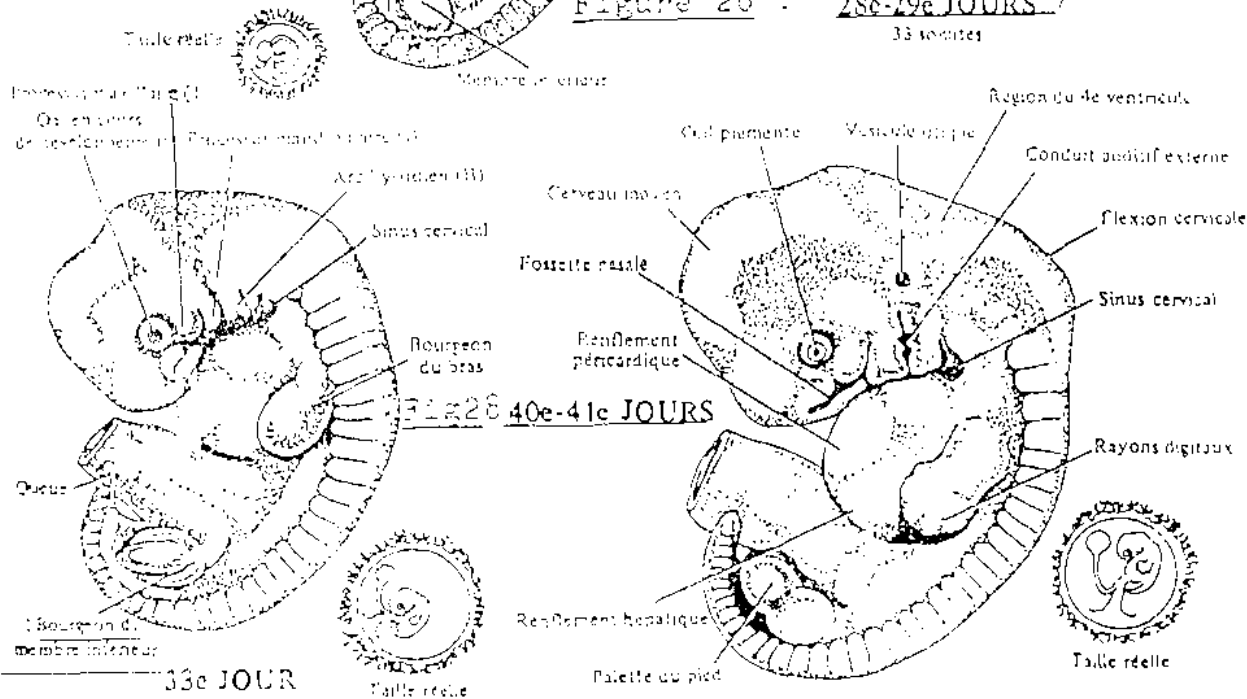


Figure 25 : 30e JOUR



selon Prof. PANIKY (48) et AFOUDOU (1)

- La vésicule ombilicale qui reste reliée à l'intestin primitif par le Canal Vitellin.

L'enrouement a pour conséquence d'amener l'épiblaste à la surface du tube embryonnaire, de fermer la paroi abdominale et d'isoler le coelome intra-embryonnaire du coelome extra-embryonnaire [7].

Au 24^{ème} jour, les premiers arcs branchiaux et les seconds deviennent distincts. L'ébauche des mâchoires se fait à partir des premiers arcs branchiaux.

Le cœur est responsable d'un volumineux renflement ventral [52].

Au 26^{ème} jour, les bourgeons des bras sont reconnaissables et se présentent sous la forme de petits épaissements sur la surface ventrale de la paroi. Les ébauches des oreilles internes (placodes optiques) sont nettement visibles.

Au 28^{ème} jour (fin de la 4^{ème} semaine), les bourgeons des jambes sont présents et les placodes optiques apparaissent de chaque côté de la tête [10].

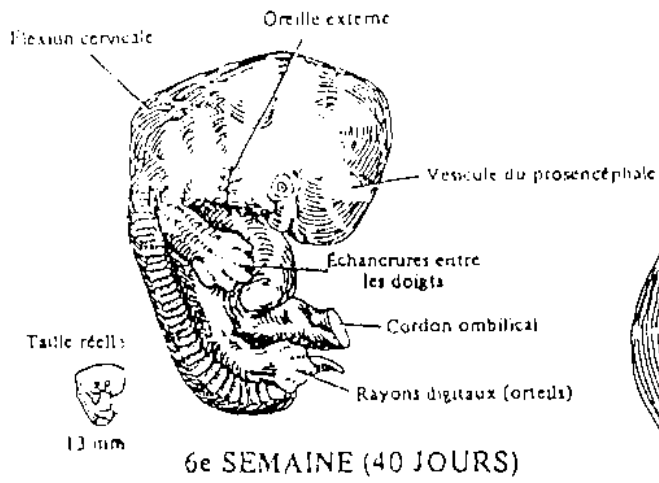
Parallèlement, durant la 4^{ème} semaine, des cellules germinales primordiales (gonocytes) se différencient. D'abord situées dans la paroi du sac vitellin au voisinage de l'allantoïde, elles migrent à la fin de la 4^{ème} semaine le long du mésentère dorsal, en direction des crêtes génitales. Elles n'y pénètrent qu'à la 6^{ème} semaine.

En l'absence de cellules germinales, les gonades sont en effet incapables de se développer. Elles restent alors à un stade indifférencié [5].

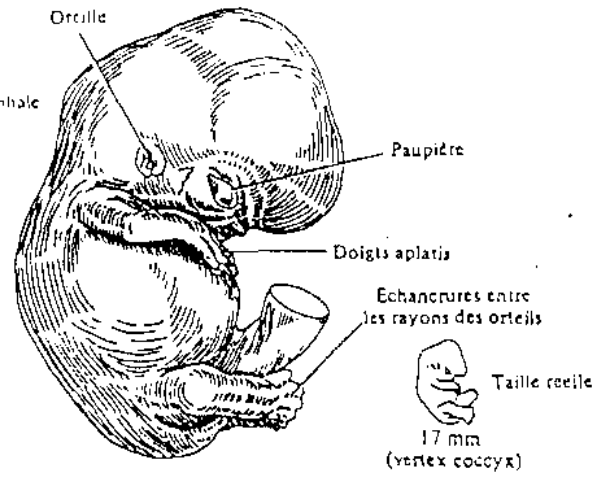
Au cours de la 5^{ème} semaine, les cellules nerveuses commencent à se différencier dans le tube neural: des nerfs et des ganglions apparaissent. Aussi l'ébauche des hémisphères cérébraux apparaît [5], ainsi que celles des voies génitales (canaux de Müller, si c'est une fille).

L'ébauche des voies génitales mâles (canaux de Wolff) se fait un peu plus tôt c'est-à-dire au cours de la 4^{ème} semaine. On observe aussi une différenciation au niveau des membres supérieurs: c'est le développement des palettes des mains.

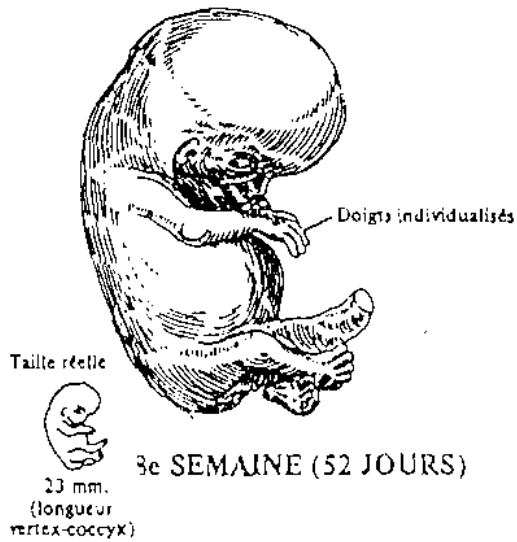
FIGURES 29 : MENSURATIONS EMBRYONNAIRES



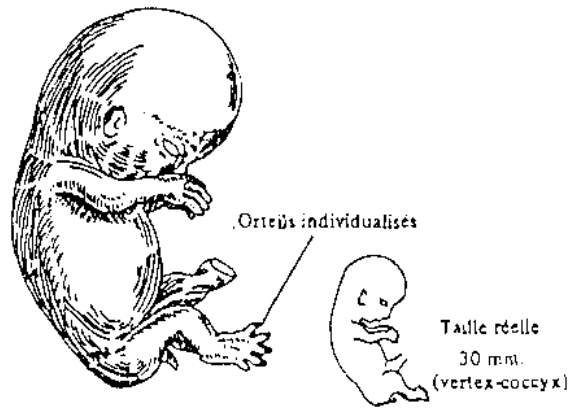
6e SEMAINE (40 JOURS)



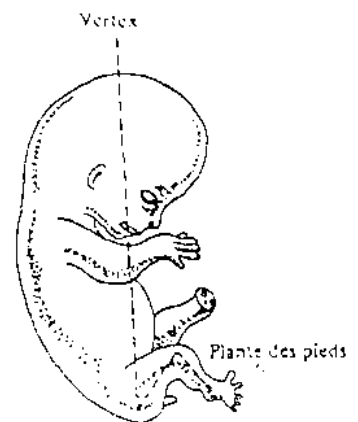
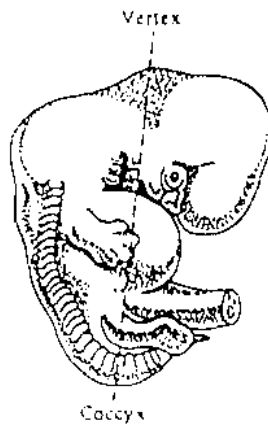
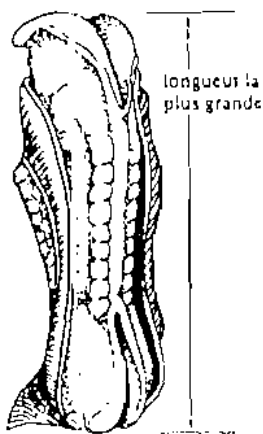
7e SEMAINE (46 JOURS)



8e SEMAINE (52 JOURS)

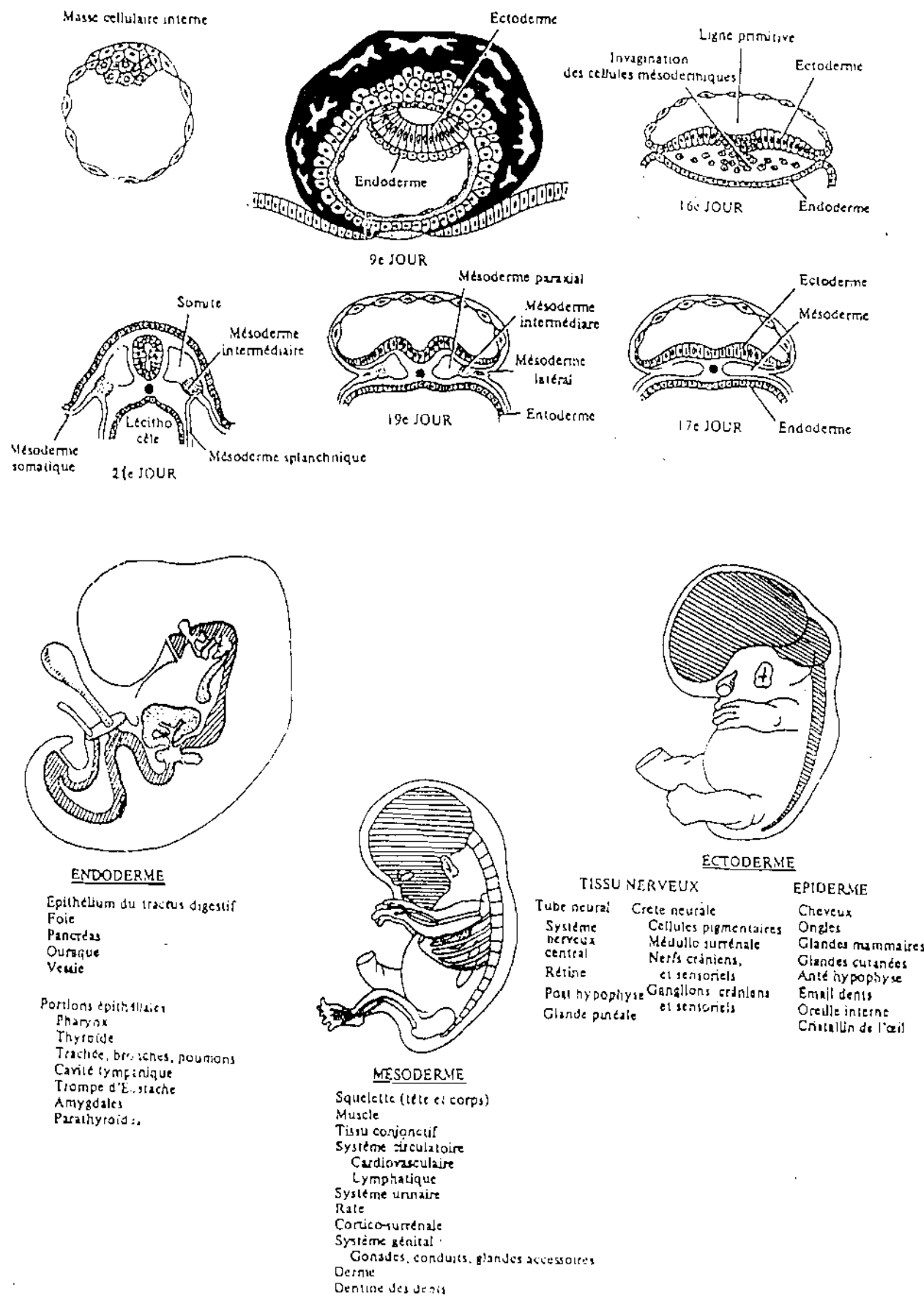


9e SEMAINE (56 JOURS)



Selon Ben PANSKY (48) et AFOUTOU (1)

FIGURES 30 : ORIGINES ET DERIVES DES FEUILLETS EMBRYONNAIRES



Selon Ben PANSKY (48) et AFOUTOU (1)

L'hématopoïèse apparaît sur le sac vitellin. Les arcs aortiques et les veines cardinales sont achevés. Le cœur est dilaté, présente un sinus, une oreillette, un ventricule, un bulbe.

Au cours de la 6^{ème} semaine, le coude et le poignet sont identifiables, les futurs doigts se développent. Les membres inférieurs se développent plus tard. L'œil, l'orifice auditif externe, le futur pavillon de l'oreille apparaissent. La tête apparaît plus grande que le tronc, qui commence à se redresser, ainsi que le cou. Les vaisseaux primitifs s'étendent vers la tête et les membres. Les veines vitellines et ombilicales se transforment.

Le myocarde se condense, il y a formation des gros vaisseaux de la base du cœur et les cloisons cardiaques apparaissent. La rate devient reconnaissable [10].

b- De la 7^{ème} et 8^{ème} semaine du développement intra-utérin [65]

A la 7^{ème} semaine la taille de l'embryon est de 17/22mm, les doigts sont bien individualisés.

A la 8^{ème} semaine la taille de l'embryon est de 28/30 mm, le segment proximal se divise en segment moyen et nouveau segment proximal. Chaque segment moyen se replie à 90° sur le segment proximal, formant les articulations du coude et du genou; une torsion ultérieure amènera le coude dans un plan dorsal et le genou vers un plan ventral.

Ventralement, le foie devient l'élément le plus volumineux et remplace la saillie de la zone cardiogène, il est le siège d'une intense activité hématopoïétique. Sous l'insertion du cordon ombilical, se trouve la membrane urogénitale limitée latéralement par des bourrelets génitaux, en avant par le tubercule génital et, en arrière de la membrane urogénitale se trouve la membrane anale.

2-1-7 La foetogenèse ou période foetale

La période foetale s'étend de la 9^{ème} semaine au terme du développement intra-utérin. A partir du 3^{ème} mois, la forme générale est bien définie et les

ébauches organiques sont en place et vont continuer leur développement. Durant cette période; il y a maturation et perfectionnement histocytologique et physiologique des organes édifiés pendant l'embryogenèse.

La foetogenèse évolue en deux temps:

- une période de foetogenèse qualitative
- une période de foetogenèse quantitative

2-1-7-1 La foetogenèse qualitative(fig. 31)

Cette période est caractérisée surtout par une croissance rapide et une série de différenciations importantes pour la vie future du fœtus. La taille du fœtus (Vertex-coccyx) va plus que doubler, avant la fin de la 12^{ème} semaine [6]. La forme générale est nettement humaine: nous avons un être humain en miniature.

De la 9^{ème} à la 12^{ème} semaine, on peut observer en gros, les modifications suivantes: le visage est large avec les yeux nettement séparés, les oreilles bas implantées,; les paupières ont fusionné, de telle sorte que les sacs conjonctivaux sont fermés. Les membres supérieurs arrivent plus ou moins à leur longueur normale tandis que les membres inférieurs restent peu développés à la fin de la 12^{ème} semaine. Les anses intestinales formant initialement une grosse hernie dans le cordon ombilical, s'intègrent vers la 11^{ème} semaine dans la cavité abdominale.

En résumé, c'est au cours de cette période que la face du fœtus prend un aspect nettement humain.

De la 13^{ème} à la 16^{ème} semaine, le fœtus grandit rapidement sauf la tête: ce sont surtout les jambes qui s'allongent. L'ossification du squelette progresse rapidement et est visible à la radiographie. Les cheveux apparaissent apportant une preuve du développement précoce du cerveau.

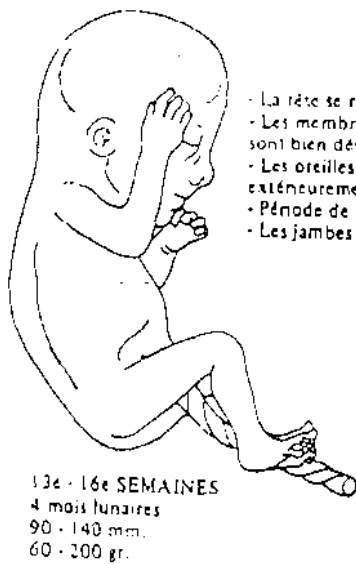
De la 17^{ème} à la 20^{ème} semaine, les membres inférieurs atteignent leurs proportions définitives. Des mouvements fœtaux (coups de pieds) sont perceptibles par la mère alors qu'on n'est pas encore à 5 mois de développement intra-utérin, ceci correspond à un certain degré de maturation de la moelle épinière. La peau est recouverte d'un fin duvet, le lanugo, ainsi que d'une substance grasseuse ressemblant à du fromage: le vernix caseosa, constitué par les produits de sécrétion des glandes sébacées et par des cellules épithéliales



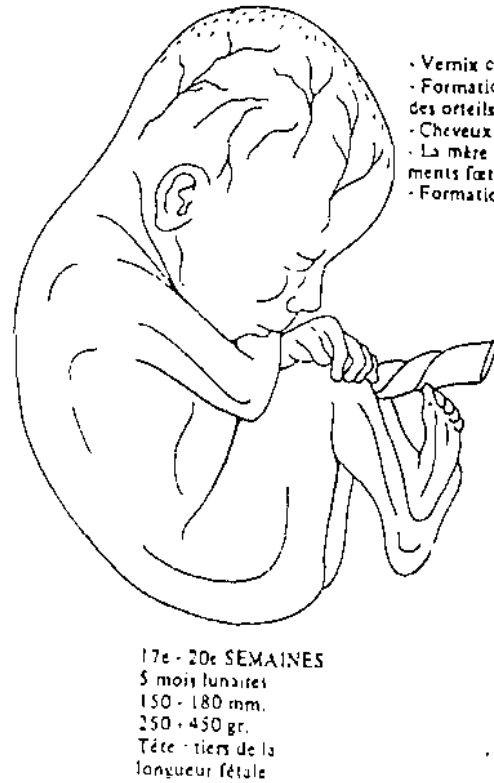
9e - 13e SEMAINES
3 mois lunaires
50 - 80 mm.
10 - 45 gr.
Tête : moitié de la longueur fœtale



• Sexe distinct extérieurement
• Cou bien individualisé



• La tête se redresse
• Les membres inférieurs sont bien développés
• Les oreilles s'individualisent extérieurement
• Période de croissance rapide
• Les jambes s'allongent



• Vernix caseosa visible
• Formation des ongles et des orteils
• Cheveux et poils visibles
• La mère perçoit les mouvements fœtaux (coups de pieds)
• Formation de la graisse brune

Selon Ber. PANSKY (48) et AFOUTOU (1)

desquamées. Le sexe est nettement différencié et les battements du cœur fœtal bien perçus au stéthoscope obstétrical.

2-1-7-2 La foetogenèse quantitative (fig32)

Durant cette période qui s'étend de la 21^{ème} semaine au terme de la grossesse, on peut noter un important gain de poids du fœtus, qui va passer de 500g environ à plus ou moins 3000g.

De la 20^{ème} à la 30^{ème} semaine, la peau ridée au départ va devenir lisse et les bras et jambes vont s'arrondir; il y a même formation d'une importante quantité de graisse sous-cutanée. Jusqu'à la 25^{ème} semaine, le fœtus qui naît ne peut survivre à cause de l'immaturité de son système respiratoire. A partir de ce moment, la croissance fœtale ralentit beaucoup: il pèse environ 1000g et mesure une trentaine de centimètres.

De la 30^{ème} à la 40^{ème} semaine, dès le 7^{ème} mois de la vie intra-utérine, les proportions du fœtus s'harmonisent et il augmente de volume, perfectionnant sa maturation [11]. Quelques organes comme le cervelet, le cortex cérébral, l'appareil uro-génital continuent leur différenciation.

Au cours du développement embryonnaire et fœtal chez l'être humain, il y a trois périodes critiques, période de sensibilité aux tératogènes [12].

De la 1^{ère} à la 2^{ème} semaine : c'est la période du tout ou rien. Au cours de cette période, le zygote se divise activement et il n'est pas sensible aux tératogènes. a ce stade, une substance endommagera toutes ou la plupart des cellules provoquant un avortement ou la survie d'un embryon présentant ou non de défauts

De la 3^{ème} à la 9^{ème} semaine : c'est une période de grande sensibilité aux tératogènes. On observera des troubles de l'organogenèse, se traduisant par des anomalies morphologiques. Les périodes sensibles pour les organes suivants sont :

- le cœur et le système nerveux central de la 3^{ème} à la 6^{ème} semaine
- les yeux et les oreilles entre la 4^{ème} et la 9^{ème} semaine;
- les bras et les jambes de la 4^{ème} à la 7^{ème} semaine;
- les dents et les palais de la 6^{ème} à la 8^{ème} semaine;
- les organes génitaux externes de la 7^{ème} à la 9^{ème} semaine.

De la 10^{ème} semaine à la 42^{ème} semaine : c'est la période où l'on peut constater des foetopathies, des histodysplasies, des cytodysplasies, des chimiodysplasies, des dystrophies(anomalies de la croissance fœtale). Cette période représente une période de moindre sensibilité aux tératogènes, surtout pour le système nerveux central, les yeux, les organes génitaux externes [12].

CHAPITRE 2-2 LA GESTATION

2-2-1 Définition

La gestation ou grossesse se définit comme étant un état physiologique de la femme pendant lequel se développe dans la cavité utérine un nouvel être humain. Elle dure normalement neuf mois solaires, mais il serait plus exact de parler de dix mois lunaires, dix mois de vingt huit jours.

2-2-2 Durée

Grossesses écourtées et prolongées

En réalité, même en comptant dix mois lunaires, nous ne faisons qu'approcher de la vérité puisque, comme nous l'avons dit à propos des règles et de leur périodicité, le rythme cosmique n'est pas le rythme biologique. Une femme peut ainsi présenter meustruellement des cycles plus longs ou plus courts que la moyenne des femmes, la grossesse étant toujours de dix mois biologiques. Voici pourquoi celles qui ont des cycles courts présentent des grossesses courtes et les femmes qui ont des cycles longs des grossesses plus longues que d'ordinaire.

Législation

Compte tenu de ces faits, la législation admet des limites variables en ce qui concerne la grossesse et son terme, lorsque des conclusions légales doivent être posées.

2-2-3 La grossesse n'est pas une maladie

La grossesse n'est pas une maladie, c'est au contraire un processus tout à fait normal dont la signification bien définie est la continuité de l'espèce. Bien plus, l'état de grossesse agit favorablement sur l'organisme de la femme et sur son psychisme. En devenant mère, la femme atteint toute sa plénitude et les organes féminins parviennent à une maturité biologique qu'elles n'avaient pas auparavant.

Nous parlons de grossesse chez des femmes normales et saines. Chez des femmes malades, de mauvaise constitution physique, psychique ou morale, le fait de devenir enceinte peut provoquer de graves complications de tous ordres.

Mais la grossesse peut être confondue, et vice versa, avec un gros kyste de l'ovaire, un fibrome utérin, une métropathie hémorragique, etc.

2-2-4 Symptômes

Y a-t-il grossesse ?

En principe, l'arrêt des règles chez toute femme jeune, en bonne santé et précédemment bien réglée signifie jusqu'à preuve du contraire qu'elle est enceinte.

Aménorrhée

L'aménorrhée ou absence des règles est le signe qui attire en premier lieu l'attention de la femme. Mais il peut exister des grossesses avec apparitions cycliques d'écoulement sanguin, comme s'il s'agissait de véritables menstruations. Une grossesse chez des femmes non réglées peut aussi survenir.

Principaux signes.

Les vomissements sont assez fréquents, en particulier chez les femmes enceintes pour la première fois. Ils s'accompagnent de nausées, surtout le matin au lever. Des envies fréquentes d'uriner constituent aussi un signe de grossesse à son début.

- Maux de tête et vertiges
- Modification des seins : au début de la grossesse, les seins augmentent de volume, mais en même temps leur turgescence diminue, ce qui produit un certain affaissement.
- Pigmentation : elle apparaît en d'autres points du corps : ainsi, la ligne blanche qui va de l'ombilic au pubis se pigmente à sa partie médiane, devenant une ligne sombre, d'autant plus sombre que la femme est plus brune.
- Changements de l'utérus : l'utérus subit un processus de ramollissement et d'augmentation de volume, dû aussi au développement progressif du futur enfant. Le médecin se base sur cet accroissement du volume et sur la consistance de l'utérus pour diagnostiquer la grossesse. Mais ces signes, absents tout au début, ne servent pas pour un diagnostic précoce.

2-2-5 Diagnostic précoce

La science, on le sait, disposait pour ce diagnostic de méthodes dites biologiques, telles que l'examen des organes d'une lapine. Mais elles étaient longue et compliquées.

Actuellement on dispose de moyens sûrs et rapides. Il suffit qu'une femme apporte un peu d'urine vers 9h du matin pour que le laboratoire puisse lui dire vers 10h si elle est enceinte ou pas.

La méthode biologique

Le diagnostic immunologique

L'auto-diagnostic de la grossesse

Certaines méthodes utilisent les procédés radio-immunologiques

Les méthodes les plus récentes sont les procédés échographiques

2-2-6 Signes complémentaires

- Le ramollissement de l'utérus est un signe de grossesse
- Le toucher vaginal permettant de noter que le col de l'utérus est plus mou que l'ordinaire.
- Le ballotement de la tête du fœtus lorsque celle-ci est perceptible.

Enfin un autre signe certain de grossesse, d'une telle validité médico-légale qu'il permet de diagnostiquer une grossesse même si la femme la nie, peut être fourni par la radiographie : la projection des ombres du squelette fœtal est une preuve formelle.

2-2-7 Signes de mort du fœtus

On peut assurer que l'enfant est mort s'il ne bouge plus et si les battements cardiaques ont cessé. Le premier signe est perçu par la femme, c'est elle qui en informe le médecin (du moins si elle avait déjà ressenti les mouvements de l'enfant).

Le second signe est perçu par le médecin, qui n'entend plus aucun battement après une soigneuse auscultation.

2-2-8 Calcul de la date de l'accouchement

Les méthodes proposées et utilisées pour calculer la date de l'accouchement sont nombreuses, diverses constantes pouvant varier :

- moment de la ponte ovulaire
- vitalité différente de l'ovule
- temps biologiques de gestation propre à chaque femme, etc.

Voici les principaux procédés :

- 1- Ajouter 10 jours à celui de la fin de la dernière menstruation et retrancher trois mois, ce qui nous amène à la date présumée de l'accouchement;
- 2- Ajouter dix jours au jour médian de la dernière menstruation et, comme auparavant, retrancher trois mois;
- 3- Ajouter dix jours à la date du début des règles et compter neuf mois ou en retrancher trois.

Le résultat est plus ou moins le même : trouver la date probable de l'accouchement, avec une approximation de cinq à dix jours s'il se produit dans des conditions physiologiques.

2-2-9 Gestations multiples

Fréquences

Habituellement, chaque grossesse mène à la formation d'un seul enfant. Cependant, de temps en temps, et dans la proportion d'un accouchement sur 80 ou 90 on se présente une naissance de deux jumeaux.

Répétition

Généralement, les grossesses multiples ne se répètent pas chez la même femme. Cependant, le professeur Botella de MADRID, cite le cas d'une femme ayant eu onze grossesses gémellaires.

Hérédité

Dans les cas de gémellité, on a coutume de rechercher chez les ascendants maternels ou paternels des cas de naissances semblables. Cependant, nous en connaissons plusieurs où la naissance des jumeaux s'est produite sans qu'il y ait eu auparavant dans les familles des conjoints.

Causes

Les naissances gémellaires peuvent avoir pour origine :

- 1- La production de deux ovules (ou plus), provenant soit du même follicule et du même ovaire, soit de deux follicules du même ovaire, soit de deux follicules des deux ovaires.
- 2- Une formation double à partir d'un seul ovule (on admet qu'il ne peut se former plus de deux embryons à partir d'un seul ovule). Chez certains animaux, le tatou par exemple, deux ou trois embryons se forment à partir d'un ovule unique ; c'est un cas rare de polyembryonnaire.

Variétés et caractères

On discute la possibilité qu'aurait la femme de "tomber enceinte" au cours de deux cycles menstruels successifs, il s'agirait d'une superfoetation, qui n'a jamais pu être démontrée.

La superfécondation a lieu au cours du même coït, ou de différents coïts, mais toujours à l'intérieur du même cycle. La polyfécondation propre des rongeurs consiste dans la fécondation simultanée de différents ovules; la polyembryonie résulte d'une fécondation multiple, plusieurs embryons procédant d'un seul œuf, comme chez le tatou.

Diagnostic

Il est évident qu'un volume important du ventre, ne correspondant pas à l'âge de la grossesse, constitue un signe de grossesse gémellaire. Mais il peut y avoir de grandes augmentations de volume simplement par accumulation de liquide amniotique; ce cas appelé hydramnios, coïncide souvent avec un fœtus petit. Si l'on a en doute, il faut confirmer le diagnostic, pour éviter bien des complications.

2-2-10 Détermination du sexe fœtal

On a imaginé et proposé bien des procédés pour connaître le sexe de l'enfant avant sa naissance. Mais à l'heure actuelle, aucun à notre connaissance n'est parfaitement sûr. Seul l'injection d'une substance spéciale dans la cavité amniotique permet de formuler certaines conclusions. Par la radiographie, on peut parvenir aussi à déterminer le sexe si le contour des organes génitaux est bien dessiné, mais il ne vaut évidemment pas la peine d'exposer l'enfant à ces procédés, qui ne sont pas sans danger. L'échographie également, qui permet sans risque d'obtenir une image à partir de la propagation d'ultrasons, peut fournir des indications sur le sexe.

Récemment la science est parvenue à diagnostiquer le sexe du fœtus au moyen de l'examen de cellules fœtales desquamées et émises à l'extérieur avec le liquide amniotique.

2-2-11 Garçon ou fille à volonté ?

Le mécanisme de détermination du sexe dans l'œuf, comme l'ovule ne porte que des chromosomes X, il est bien évident que le sexe est déterminé par le spermatozoïde, porteur d'un chromosome X et Y.

Il paraît donc logique de penser qu'il suffit de différencier et de séparer les spermatozoïdes X et Y pour obtenir des garçons ou des filles à volonté.

Ce fait a été confirmé expérimentalement : nous le devons à Peter Pearson, qui a noté que des spermatozoïdes, plongés dans une solution d'atébrine, présentent une fluorescence au microscope à fluorescence. Mais on n'observe ce point fluorescent que sur les spermatozoïdes porteurs du chromosome Y. Ceux porteurs d'un chromosome X ne présentent aucune fluorescence. Malheureusement, ce produit, qui permet de différencier les spermatozoïdes, les tue, les rendant donc inaptes à la fécondation.

Mais déjà avant ces expériences, on avait constaté que les spermatozoïdes porteurs du chromosome sexuel Y étaient plus légers que ceux porteurs d'un chromosome sexuel X. C'est le chercheur Ericsson qui a appliqué cette propriété à la séparation des deux sortes de spermatozoïdes. Il utilise dans une éprouvette une solution contenant quatre couches de densité croissante vers le fond. Les spermatozoïdes placés à la surface vont progresser vers le fond. La résistance augmentant au fur et à mesure, seuls les plus légers arriveront assez vite au fond du tube. On y trouvera donc 85 à 90% de spermatozoïdes porteurs d'un chromosomes Y, vivants donc susceptibles de donner un garçon. Les autres, trouvés plus en surface, sont porteurs de chromosomes X pouvant donner une fille.

Alimentation et sexe

- *Pour avoir des filles, voici les aliments conseillés*

Pains sans sel, haricots verts, asperges, carottes, navets, oignons, radis, pommes de terre en petite quantité.

Fruits (une ration par jour) : pommes, poires, melons, fraises, ananas.

Fruits secs : cacahuètes sans sel, amandes, noix, noisettes.

Cacao (pas plus de 2 petites cuillerées par jour) sucre, miel, gelée, confiture, margarine, ou beurre sans sel, huiles végétales, œufs, lait produits lactés, fromages sans sel, 120 grammes de viandes sans sel, poissons cuits avec peu d'eau.

Aliments à proscrire

Charcuterie, jambon, lard, viandes séchées et salées, fumées ou en conserve ou frite, tomates, choux, artichauts, épinards, céleri, champignons, olives, "chips", beurre et margarines salées, chocolats noir et au lait, thé, café, eaux

minérales gazeuses, bières et cidres, oranges, bananes, abricots, cerises, fruits secs: figues, dattes, châtaignes, pruneaux.

- Pour avoir des garçons, voici les aliments conseillés

Pain, biscuits secs, riz, pâtes et gâteaux sans lait, pommes de terre, lentilles, persil, artichauts, champignons, toute sorte de fruits et jus de fruits (bananes, pruneaux, abricots, pêches, oranges), fruits secs (dattes, châtaigne, figues), chocolat noir, sucre, confiture, miel, gelée d'olives, huile, toutes les viandes, charcuterie et jambon fumé, toutes sortes de poissons.

Aliments à proscrire

Laitue, scarole, épinards, cacahuètes, même salées, noix, amandes, noisettes, lait et eaux minérales calciques, fromages crevettes, crabes et fruits de mer, œufs, sauces blanches, cacao et chocolat au lait, crèmes glacées, pâtisserie, crèmes aux œufs, desserts au lait.

Selon un des médecins de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, cette méthode a donné 81% de résultats positifs.

Jour de l'ovulation et sexe :

La proportion de garçon augmente nettement lorsque le contact fécondant a eu lieu les deux jours qui suivent l'ovulation, cette proportion diminue quand il a lieu le jour même de l'ovulation ou les deux jours qui la précèdent.

CHAPITRE 2-3 RELATION MATERNO-FŒTALE

2-3-1 Le placenta (fig. 33,34,35 et 35 bis)

2-3-1-1 La formation du placenta

Le trophoblaste ou chorion se différencie en deux couches cellulaires : le cytotrophoblaste et le syncytiotrophoblaste multinucléé.

Le syncytiotrophoblaste pénètre l'endomètre, érode les vaisseaux maternels vers le 14^{ème} jour après l'ovulation. La circulation embryonnaire s'établit vers le 18^{ème}-21^{ème} jour de grossesse.

A partir de la fin du 2^{ème} mois, les villosités disparaissent de la plus grande partie de la surface de l'œuf pour ne persister qu'au pôle de l'œuf situé en regard du myomètre.

C'est la structure définitive du placenta constitué à la fin du 4^{ème} mois.

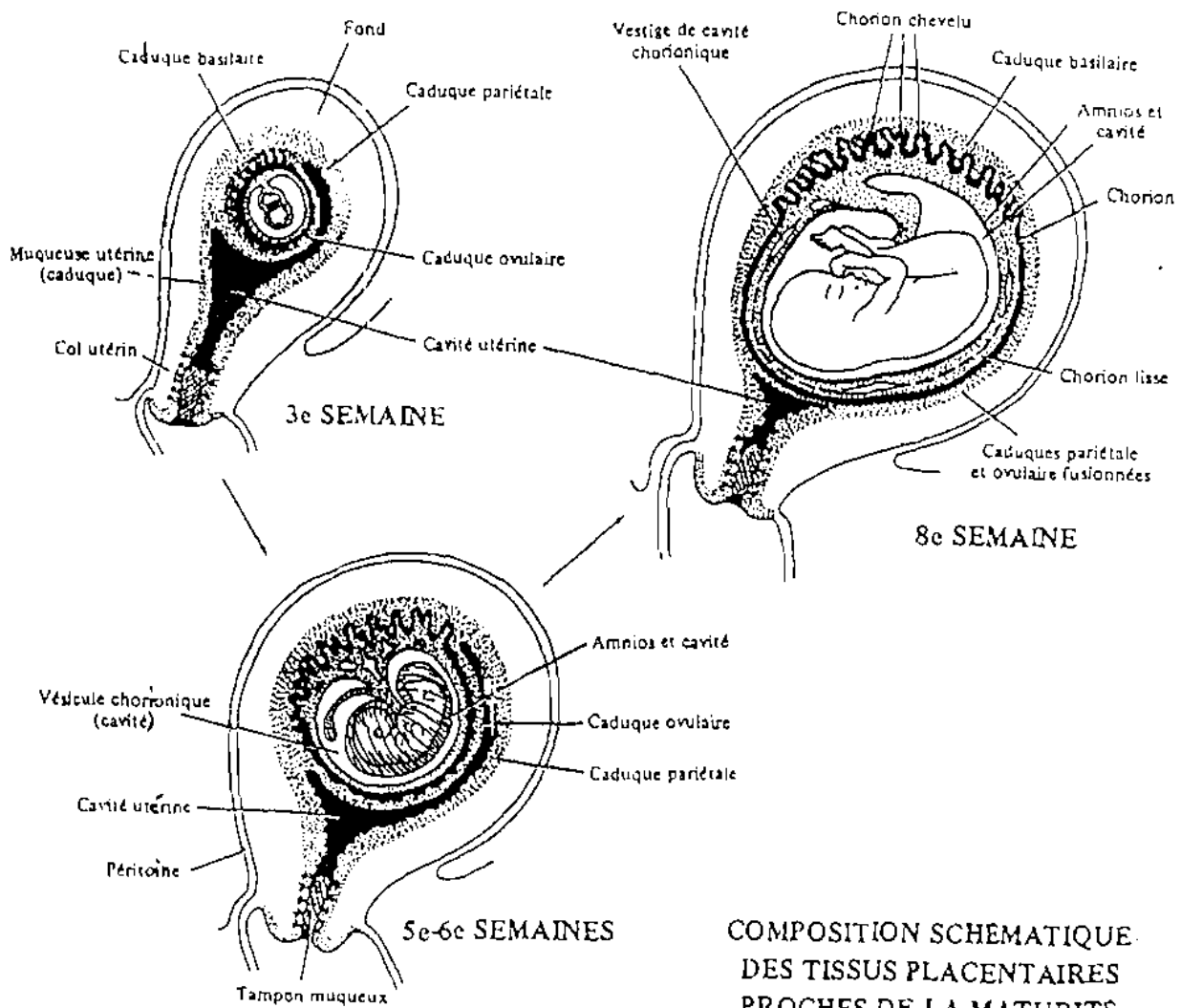
Inséré au fond utérin, ses bords se continuent par des membranes, la face maternelle est formée par les cotylédons. Les vaisseaux ombilicaux qui forment le cordon courent sur la face fœtale recouverte par l'amnios.

2-3-1-2 La circulation foeto-placentaire

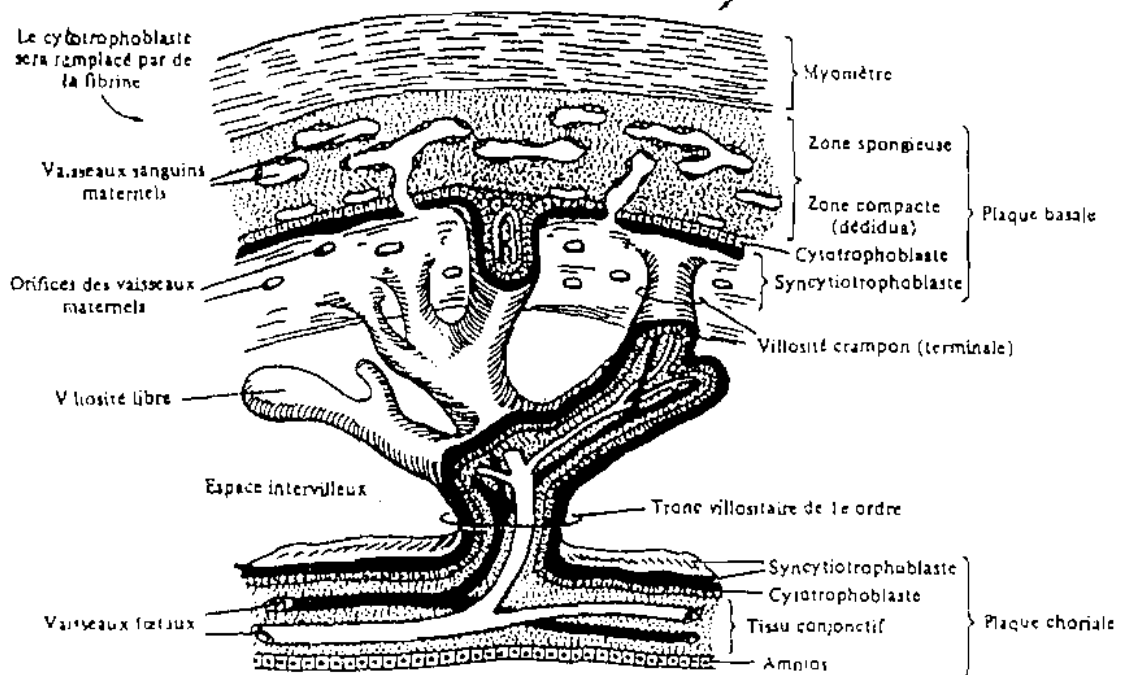
Le placenta est limité par deux plaques choriales et basales entre lesquelles se situe la chambre intervillieuse.

La pression artérielle dans les espaces intervillieux est à peu près la même que celle du liquide amniotique (5 à 10mmHg), alors qu'au débouché des artères utéro-placentaires elle est de 70 à 80 mmHg. Le sang s'engage dans les espaces intervillieux, en formant un jet qui s'étale entre les villosités puis il pénètre dans les veines utéro-placentaires qui s'ouvrent de façon mal systématisée à travers la plaque basale. On comprend que des contractions utérines trop intenses ou trop prolongées puissent arrêter la circulation foeto-placentaire et provoquer une anoxie fœtale.

FIGURES 33 : DECIDUALISATION

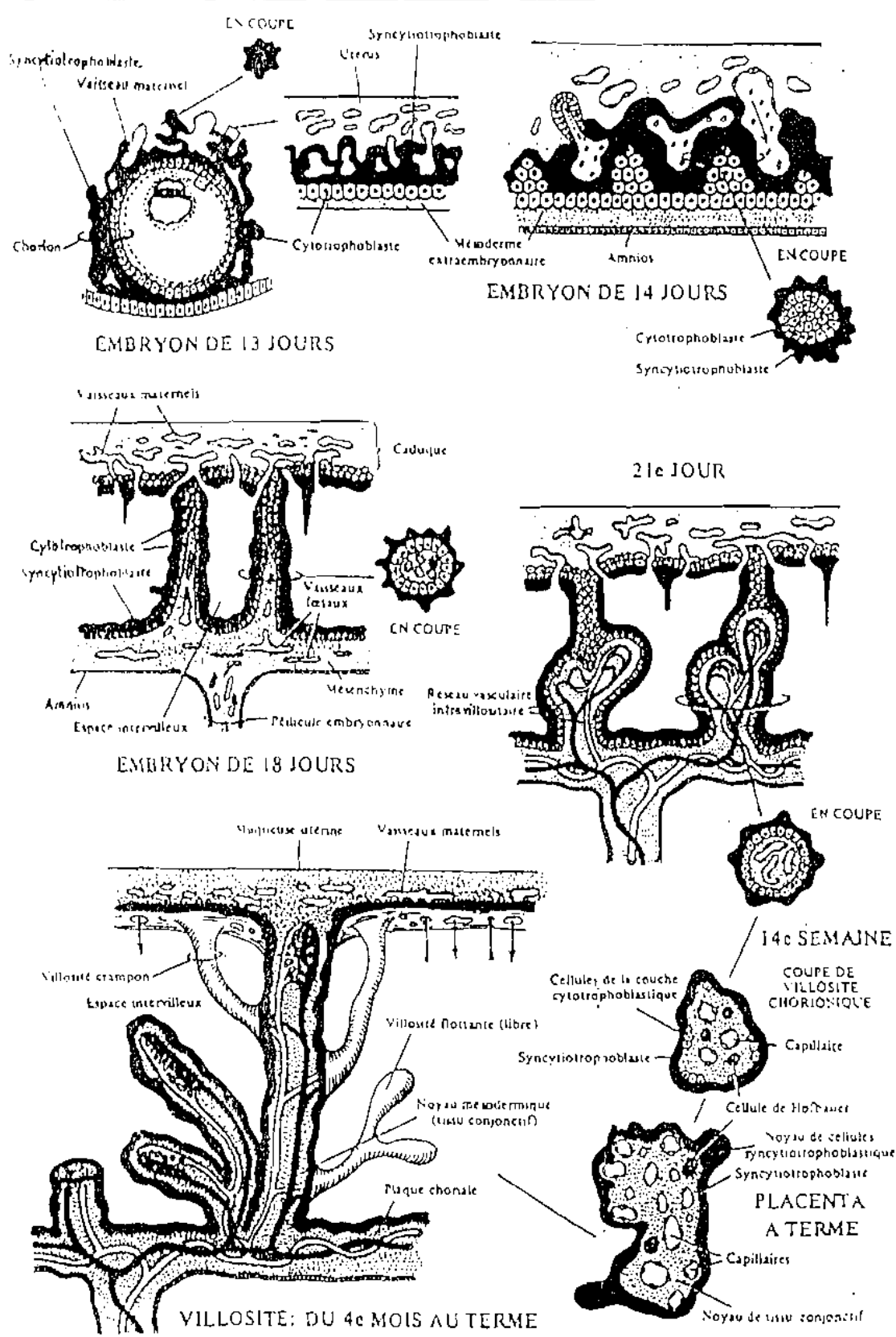


COMPOSITION SCHEMATIQUE DES TISSUS PLACENTAIRES PROCHES DE LA MATURITE



Selon Ben PANSKY (48). et AFOUTOU (1)

FIGURES 34 : TROPHOGENESE (3e SEMAINE AU TERME)



Selon Ben PANSKY (48) et AFOUTOU (1)

2-3-1-3 Echanges foeto-placentaires

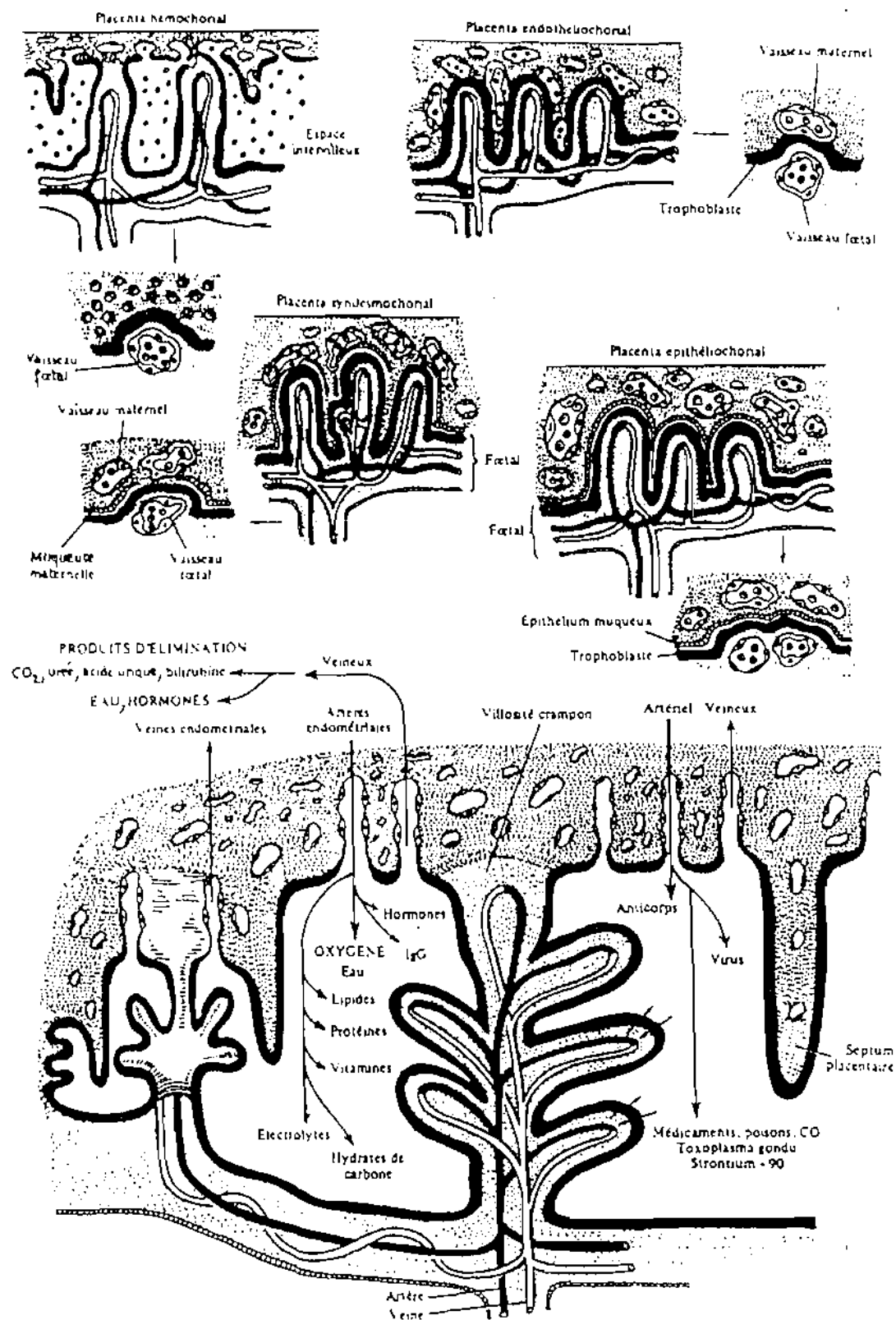
Les échanges entre circulations fœtales et maternelles se font à travers la membrane placentaire. Il n'y a jamais communication directe des deux systèmes vasculaires. Ces échanges se font soit par diffusion simple (gaz électrolyte, eau), soit par diffusion facilitée (glucides), soit par transfert actif. Le placenta dégrade alors le corps d'origine maternelle en des éléments simples et le synthétise en molécules nouvelles qu'il déverse dans la circulation fœtale : c'est le cas pour les lipides des acides aminés. La phagocytose et la pinocytose sont possibles.

Ainsi, certaines molécules ne peuvent traverser la barrière placentaire car leurs molécules sont trop grosses (héparine, insuline), d'autres de petites tailles vont passer aisément (alcool, certains médicaments). Les bactéries, les virus, les hématies fœtales peuvent franchir la barrière placentaire.

2-3-1-4 Hormonologie placentaire

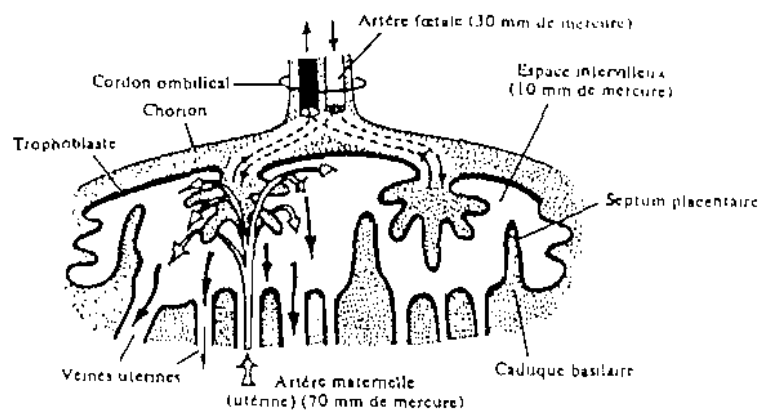
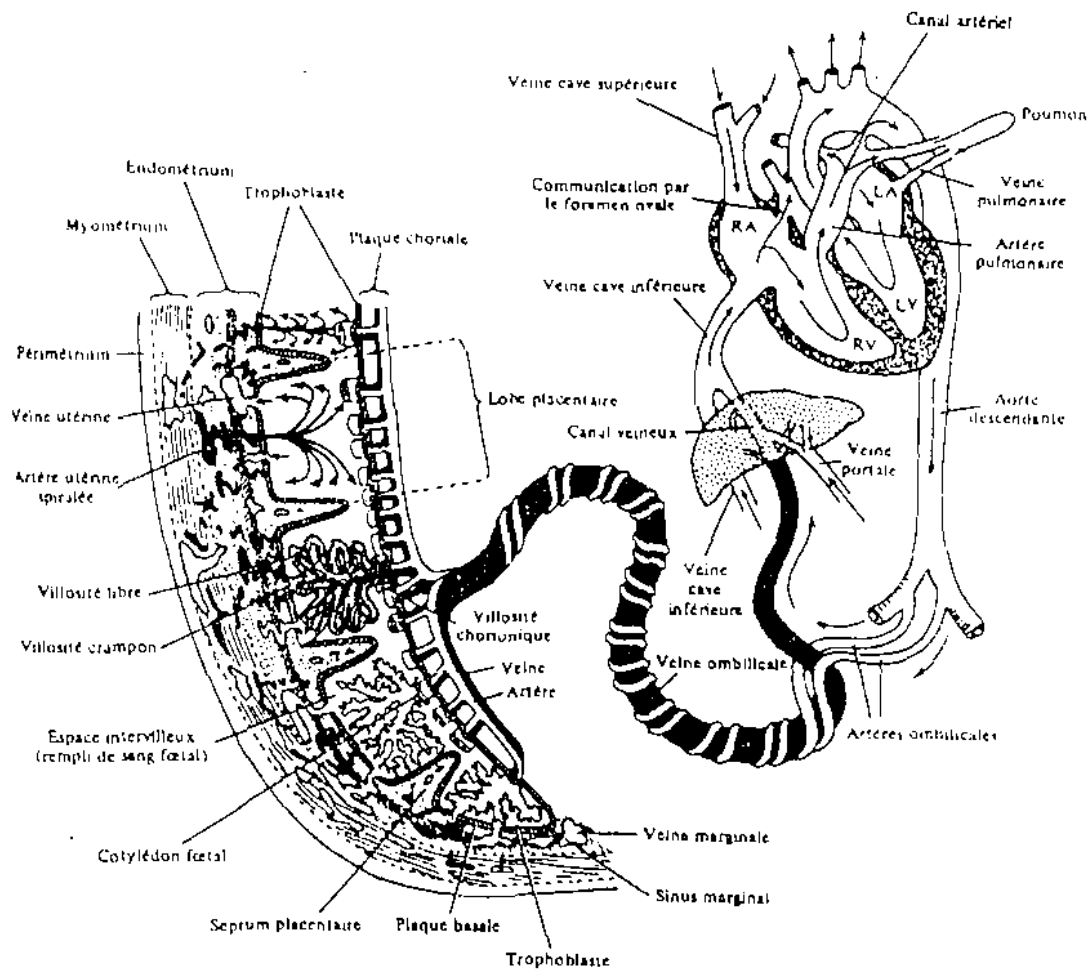
Le placenta est aussi une glande endocrine. Il sécrète des stéroïdes (oestrogènes, progestérone) et des hormones spécifiques HPL, HCG. Ces éléments seront revus avec l'exploration de la grossesse.

FIGURES 35 : LE PLACENTA : STRUCTURES ET ACTIVITES



Selon Ben PANSKY (48), et AFOUTOU (1)

FIGURES 35 BIS : CIRCULATION PLACENTAIRE



Selon Ben PANSKY (48) et AFOUTOU (1)

TROISIEME PARTIE:

GROSSESSE ET MEDICAMENTS

Chapitre 3-1 Mère et médicaments

Chapitre 3-2 Embryon, fœtus et le médicament

Chapitre 3-3 Pharmacocinétique

**Chapitre 3-4 Conséquence de la prise médicamenteuse pendant
la grossesse**

CHAPITRE 3-1 MÈRE ET MÉDICAMENTS

Face à une grossesse, le médecin affronte les deux individus que sont la mère et son enfant. La toxicité d'une substance peut dès lors se manifester chez la mère par des effets secondaires classiques ou par des effets indésirables n'apparaissant que la femme enceinte. Chez l'enfant, les effets néfastes ne comprennent pas seulement les malformations congénitales, mais aussi des troubles fonctionnels d'importance variable et pouvant n'apparaître que tardivement.

L'état grévise s'accompagne de modifications physiologiques qui peuvent avoir des répercussions pharmacologiques [15,17,18] : rétention progressive de sodium (500-900 mEq), abaissement global du taux des électrolytes sériques, expansion du volume plasmatique, surtout dès le 2^{ème} trimestre et le volume interstitiel, essentiellement au 3^{ème} trimestre, augmentation du filtrat glomérulaire accompagnée d'une réabsorption tubulaire accrue [17]. Toutes ces modifications entraînent une légère prise de poids, manifestations physiologiques qu'il est inutile, voire dangereux, de traiter à l'aide de diurétiques [17], dont la valeur dans la prévention de l'éclampsie n'a pas été démontrée et qu'on soupçonne de diminuer la perfusion placentaire.

Pendant la grossesse, la courbe d'élimination de la BSP est altérée. Près du terme, on assiste à une augmentation de la phosphatase alcaline. En plus d'une certaine cholestase, le foie se trouve en état de déplétion protéique et enzymatique relative face à l'accroissement de la demande [18]. Il en sera d'autant plus sensible à la toxicité de substances présentant un effet antianabolisant, telles les tétracyclines. Ces dernières administrées à doses élevées, ont provoqué des stéatoses centrolobulaires et des pancréatites chez des mères dont les fonctions rénales étaient diminuées ou souffrant de malnutrition [18].

Les modifications qu'apporte la grossesse au métabolisme des médicaments, chez la mère sont encore peu connues. Récemment encore on considérait que le devenir et la toxicité des substances chez la gestante étaient similaires à ceux de la femme non grévise. Les quelques notions que nous

venons d'évoquer conduisent à considérer la femme enceinte comme un sujet particulier vis-à-vis duquel tout acte thérapeutique doit être adapté.

CHAPITRE 3-2 EMBRYON, FŒTUS ET LE MÉDICAMENT

Effets des médicaments sur le fœtus [19]

(Un médicament peut agir :

- En modifiant le métabolisme maternel (glycémie, cholestérolémie carence vitaminique).
- En étant toxique pour la mère (hypertension, hyperactivité utérine etc.)
- En augmentant la toxicité d'un autre médicament (interaction médicamenteuse).
- En empêchant la nutrition de l'embryon.

Le cas le plus typique est celui du bleu trypan. Ce dérivé est tératogène chez l'animal bien qu'il ne franchisse pas la barrière placentaire. Le colorant reste fixé dans les annexes embryonnaires. Il agit en inhibant les enzymes lysosomiales du sac vitellin à une période où elles sont indispensables à la nutrition embryonnaire.

En général, il est à craindre essentiellement des effets toxiques pour le fœtus cependant, la prise de médicament par la mère peut avoir des effets bénéfiques ou prétendus tels pour le fœtus.

3-2-1 Effets bénéfiques pour le fœtus [19,20]

Nous citerons ici

- L'induction d'ovulation, le maintien de la grossesse (bétamimétiques, progestatifs naturels). L'induction du travail (antozoline, ocytocine, prostaglandine);
- Le développement de certaines fonctions fœtales
 - Réduction de la souffrance fœtale (bétamimétique, glucose)
 - Fermeture du tube neural (vitamines)
 - Maturation pulmonaire (corticoïdes, hormones thyroïdiens, bétamimétiques etc.).

Les effets indirects : tous les médicaments permettant d'équilibrer un trouble grave chez la mère ont un effet bénéfique pour le fœtus (anti-infectieux, antihypertenseurs, antiépileptiques, hypoglycémiants anti-anémique).

3-2-2 Effets nocifs pour le fœtus [19,21,22].

3-2-2-1 Avant la fécondation

Certains médicaments pris avant la fécondation peuvent être toxiques pour l'embryon en raison :

- de leur accumulation dans l'organisme maternel (colchicine, neuroleptiques);
- de leur action sur les gamètes avec risque de stérilité (antimitotique);
- d'aberrations chromosomiques (contraceptifs oraux, spermicides colchicine).

3-2-2-2 Période embryonnaire [23,25,26].

Cette période d'organogenèse est la phase où l'effet nocif des médicaments est maximal. La possibilité d'atteintes multiples est évidente et peut mettre en jeu la survie de l'embryon.

A côté de cette période critique, il faut parler du tropisme de certains principes actifs pour un organe particulier (thalidomide : squelette et membres; cyclines : os et dents; D pénicillamine: tissus conjonctifs.

Les principaux types de malformations observés sont [27,28,29]

- Agénésie (phocomélie, anencéphalie) : consiste en l'absence partielle ou totale d'une partie du corps;
- Arrêt du développement : représente l'essentiel des malformations congénitales; microcéphalie, micromélie, microphthalmie, spina bifida, fentes palatines, syndactylie [30].
- Troubles tissulaires : nécroses, dégénération, inflammation

- Différenciation anormale : métaplasie, néoplasmes congénitaux;
- Développement excessif : polydactyle, dent surnuméraire gigantisme.

3-2-2-3 Période fœtale et périnatale [31,32]

Au cours de cette phase, le fœtus achève sa maturation et le développement des différents organes. Cependant, il ne faut plus redouter de malformations sévères mais des effets toxiques pour le fœtus qui peuvent toucher :

1- le système nerveux central [33, 34,35,38]

- Syndrome gris (chloramphénicol)
- dépression respiratoire (analgésiques centraux);
- convulsions (théophylline, isoniazide);
- retard de développement (anti-épileptiques);
- troubles pseudo-parkinsonniens (neuroleptiques)

2- Le système cardio-vasculaire [36,37]

- hémorragies néonatales (anti-coagulants oraux, barbituriques);
- bradycardie (bêtabloquants, barbituriques);
- tachycardie (bêtamimétiques);
- fermeture prématurée du canal artériel et risque d'hypertension pulmonaire (anti-inflammatoire non stéroïdien).

3- Le système endocrinien

- Hypothyroïdie (lithium, iode etc.)

4- Le squelette [39,40]

- retard de développement osseux (cyclines et corticoïdes);
- dentition (cyclines).

5- Les organes des sens

- Audition (aminosides)

6- Les fonctions métaboliques

- Glycémie (bêta-stimulants, anti-diabétiques);
- Hyperbilirubinémie (sulfamide, ocytocine).

7- Les tissus conjonctifs

- D-pénicillamine

8- Les lignées sanguines

- Chloramphénicol

9- Le développement intra-utérin du fœtus

Diminution de la perfusion placentaire qui peut entraîner une inhibition de la croissance fœtale, la mort fœtale ou une naissance prématurée (diurétiques).

3-2-2-4 Effets des médicaments à long terme sur la descendance [41,42,43,44]

L'existence de tels effets a été révélée par la mise en évidence d'adénocarcinomes en nombre anormalement élevé survenant chez des jeunes filles de 15 à 20 ans, nées de mères traitées par le diéthylstilbestrol au cours de leur grossesse; toutefois, il n'est pas unique. L'induction de cancer in utero par des agents chimiques a été évoquée par la phénytoïne, le chloramphénicol et les antimitotiques.

D'autres troubles pourraient survenir tardivement après la naissance. Il convient de citer :

- La "téatogenèse du comportement" et le retard intellectuel (psychotropes, antiépileptiques, antimitotiques) [45].
- L'allergie ultérieure (pénicillines, sulfamides, glafénine);
- Trouble de la fécondité chez des enfants nés de parents traités par chimiothérapie anticancéreuse.
- Parkinsonisme éventuel chez des enfants ayant reçu in utero des neuroleptiques.

Il faut bien reconnaître que les preuves de ces risques manquent et manqueront longtemps tant est grande la différence entre une impression et une évidence.

Toutefois, les faits sont assez documentés pour poser le problème de l'utilisation de tout médicament nouveau chez la femme enceinte. Ils font douter de la possibilité de garantir un jour la sécurité d'emploi total d'un médicament au cours de la grossesse.

CHAPITRE 3-3 PHARMACOCINÉTIQUES

3-3-1 Résorption médicamenteuse

Après son administration, le médicament passe dans le courant sanguin par mécanisme de résorption.

3-3-1-1 Gastro-intestinal

Les vomissements du 1^{er} trimestre peuvent diminuer les doses de médicaments effectivement absorbés.

L'état gravidique entraîne une diminution de la motilité gastrique et de l'activité sécrétoire acide d'où augmentation du pH gastrique. Les acides et les bases faibles vont augmenter leur degré d'ionisation et diminuer leur capacité à travers les membranes.

La grossesse diminue aussi le transit intestinal. Ceci augmente la biodisponibilité de certaines molécules par majoration du temps de contact avec les sites d'absorption du grêle.

3-3-1-2 Pulmonaire

La résorption par voie pulmonaire est augmentée du fait de l'hyperventilation et d'une augmentation du débit sanguin pulmonaire.

3-3-1-3 Intramusculaire

La résorption d'un principe actif par voie intramusculaire peut être réduite du fait de la réduction du flux sanguin dans les membres inférieurs.

3-3-2 Distributions médicamenteuses

De nombreux paramètres interviennent dans la distribution médicamenteuse et certains sont modifiés par la gravidité. La relative hypoprotidémie est liée à une augmentation du volume sanguin.

3-3-2-1 Le volume sanguin

Cette augmentation du volume sanguin entraîne une augmentation des formes libres, donc actives.

3-3-2-2 Le débit cardiaque

L'excrétion de la plupart des médicaments est augmentée. Le débit cardiaque, le débit rénal, la filtration glomérulaire augmente.

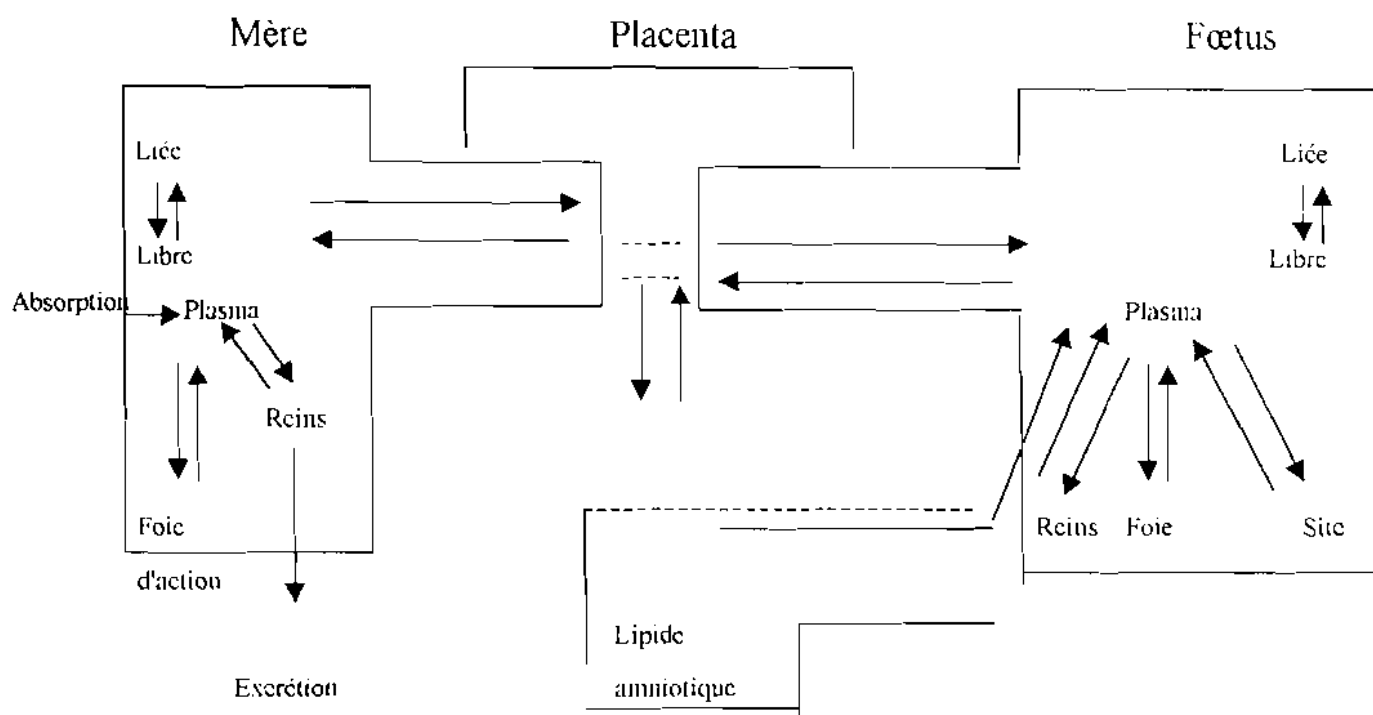
La clairance et la créatinine augmentent.

3-3-2-3 Le compartiment aqueux

L'inflation de l'eau extra-cellulaire augmente le volume de distribution du produit administré.

3-3-3 Elimination médicamenteuse

Certains produits éliminés avec les sucs biliaires peuvent être excrétés plus lentement en raison de l'action inhibitrice des oestrogènes sur le transit colique.



Modèle de pharmacocinétique appliqué à la vie fœtale [42]

CHAPITRE 3-4 CONSÉQUENCE DE LA PRISE MÉDICAMENTEUSE PENDANT LA GROSSESSE

Les médicaments administrés chez la femme enceinte sont dangereux essentiellement pour le fœtus [47].

Une estimation globale de Wilson porte à 4 à 5% le risque de malformation fœtale d'origine médicamenteuse, quelle que soit la gravité de l'atteinte. Selon l'âge gestationnel au moment de la prise médicamenteuse, les risques pour l'enfant à naître sont différents.

3-4-1 Conséquences embryonnaires et fœtales [46]

Sur toute la durée de la grossesse, trois périodes sont classiquement distinguées.

3-4-1-1 Période pré-implantatoire

Durant cette période, théoriquement, s'applique la loi dite "du tout ou rien" avec risque d'avortement. Toutefois, il semble demeurer un risque de malformation pour certaines substances chimiques, par prolongation de leur action ou par le biais des sécrétions utérines.

3-4-1-2 Période embryonnaire

Elle va du 13^{ème} au 56^{ème} jour après la conception. C'est la période de tératogénicité. Le type de malformation dépend du moment précis où l'organogenèse est perturbée. Plusieurs mécanismes peuvent être en cause : effet mutagène, action directe sur les cellules fœtales au niveau des systèmes enzymatiques cellulaires ou des bases puriques et pyrimidiques, modification du métabolisme maternel ou mécanisme toxique direct sur l'embryon.

Certains facteurs viennent moduler la tératogénicité d'une substance. Une prédisposition génétique pourrait, comme cela est démontré chez l'animal, favoriser l'action de composés tératogènes. D'autres paramètres maternels peuvent également être en cause :

L'âge (aux deux pôles de la vie génitale), le diabète, ou les carences vitaminiques.

3-4-1-3 Période fœtale

Chez le fœtus, une carence enzymatique génétique peut majorer cette toxicité en réduisant encore les possibilités déjà faibles de détoxification fœtale, favorisant ainsi une accumulation des médicaments.

L'âge du placenta a aussi un effet sur ce facteur risque car la perméabilité croît progressivement avec l'augmentation de la surface d'échange, surtout après le troisième mois et avec la diminution de son épaisseur.

Certains médicaments peuvent causer pendant la gestation des malformations (action tératogène) ou entraîner la mort du fœtus ou de l'embryon. La période la plus critique et présentant le plus de risque pour les médicaments se situe juste entre la fécondation et l'embryogenèse c'est-à-dire du 1^{er} au 60^{ème} jour de la grossesse, donc au 1^{er} trimestre..

A partir du 3^{ème} mois, l'atteinte fœtale réalise des malformations fonctionnelles.

Ainsi l'histoire malheureuse de la thalidomide a permis d'établir des lois de la tératogénèse et de mettre en place des protocoles d'études plus sûrs afin de protéger la femme enceinte de tout risque.

Le risque tératogène n'est pas ainsi le seul risque à craindre. La possibilité d'autres effets doit également être recherchée tels que

- les risques cancérogènes
- les malformations multiples
- et les avortements précoces

**TABEAU PERMETTANT LE RESUME DES PRODUITS
INDIQUES OU CONTRE-INDIQUES PENDANT LA GROSSESSE**

Médicaments anti-infectieux

Médicaments	Effet possible chez le nouveau-né	Commentaires	Conduite à tenir	
			Grossesse	Nouveau-né
Nitrofurantoïne (Microdoïne® Furadantine®)	Anémie hémolytique en cas de déficit en G ₆ PD	Concentration fœtale 30 à 50p 100 de concentration maternelle	Contre-indication *Si terrain à risque *Si anomalie de la fonction rénale: accumulation	
Antituberculeux Rifampicine (Rifadine® Rimactan®)	Syndrome hémorragique (quelques cas décrits)	Diminution des facteurs Vitamine K-dépendants chez le nouveau-né Induction enzymatique?	Vitamine K1 (20mg/j par voie buccale dans le dernier mois (proposé pas d'étude contrôlée)	10 mg de vitamine K1 intramusculaire à renouveler éventuellement Surveillance du risque hémorragique dans les premières 24 H de vie
Isoniazide (Rimifon®)	Risque non évalué de convulsions	Déficit en vitamine B6? concentration fœtale 2concentration maternelle	Adaptation de posologie maternelle en fonction du test d'acétylation dans le dernier trimestre apport de vitamine B6 50 à 100 mg/j (posologies moyennes proposées, pas d'étude contrôlée)	Surveillance du comportement. En cas d'absence de supplémentation de vitamine B6 maternelle, vitamine B6 chez le nouveau-né (5 à 15 mg/Kg/j). (proposé pas d'étude contrôlée)
Quinine	Thrombopénie	Mécanisme immuno-allergique chez l'adulte		
Sulfamides	Ictère Anémie hémolytique en cas de déficit en G ₆ PD	Par compétition avec la bilirubine au niveau de la fixation sur l'albumine plasmatique et de la glycoconjugaison hépatique	Contre-indication: • Les 3 derniers mois, des sulfamides retard • Si déficit en G ₆ PD	Surveillance • Bilirubine • Numération Formule sanguin
		Oxydant concentration fœtale 50 à 90p 100 de [] maternelle Elimination (foie+ rein lente du nouveau-né)		
Dapsone (Disulone®)	Anémie hémolytique Méthémoglobinémie	Oxydant Risque accru en cas de déficit en G ₆ PD	Eviter posologies élevées Contre-indication Si terrain à risque	
Aminosides Streptomycine Gentamicine (Gentalline®) et autres dérivés	Surdité Risque non évalué de toxicité cochléo-vestibulaire et rénale	Concentration fœtale 30 à 60p 100 de concentration maternelle Elimination (rein) lente du nouveau-né	Contre-indication Préférer autre choix si traitement; s'assurer de la bonne fonction rénale maternelle	Bilan ORL A signaler, pour éviter la répétition des traitements et l'accumulation

MEDICAMENTS A RISQUE EN FIN DE GROSSESSE

Médicaments anti-infectieux (suite)

Médicaments	Effet possible chez le nouveau-né	Commentaires	Conduite à tenir	
			Grossesse	Nouveau-né
Chloramphénicol	Risque non évalué de "syndrome gris" décrit chez le nouveau-né traité (traitement non contrôlé par dosages) : vomissement, difficultés de succion, distension abdominale évoluant vers une détresse vitale : teint gris, collapsus, hypotonie, hypothermie	Accumulation du chloramphénicol en raison du déficit en conjugaison et immaturité rénale : glomérulaire et tubulaire Concentration fœtale 30 à 80p 100 de concentration maternelle Élimination (foie+ rein) lente du nouveau-né	Contre-indication	Surveillance du nouveau-né + numération formule sanguine.
Tétracyclines	Anomalies dentaires Coloration de la première dentition.	Rapporté lors de prises maternelles prolongées (la minéralisation commence dès la 14 ^{ème} semaine de vie embryonnaire, jusqu'au 2 ^{ème} -3 ^{ème} mois après la naissance	Pancréatite aiguë et stéatose hépatique signalées chez la femme enceinte: contre-indication	

Médicaments destinés au système nerveux central

Médicaments	Effet possible chez le nouveau-né	Commentaires	Conduite à tenir	
			Grossesse	Nouveau-né
Neuroleptiques Butyrophénones: Halopéridol (Haldol®) Phénothiazines : (Largactil®)	Dès la naissance : dépression respiratoire. Dans les premiers jours de vie: • syndrome extra-pyramidal : hypertonie, mouvements anormaux, rares accès d'opisthotonos	Durée moyenne des signes : variable; quelques semaines; dans quelques cas plusieurs mois. Fréquence de survenue : rare; correspond en général à des posologies maternelles élevées et à des polythérapies. Effets atropiniques plus spécifiques des phénothiazines Élimination (foie) lente chez le nouveau-né	A réserver à un traitement indispensable Attention : effet de potentialisation des correcteurs antiparkinsoniens	Surveillance du comportement Surveillance digestive.
Antiparkinsoniens Type Artane® ou, dans Largatrex®, association avec chlorpromazine	Tachycardie Retard d'élimination du méconium qui aboutit à l'iléus paralytique	Effet atropinique	Diminution des posologies, si possible, en fin de grossesse	Surveillance digestive

MEDICAMENTS A RISQUE EN FIN DE GROSSESSE

Médicaments destinés au système nerveux central (suite)

Antidépresseurs imipraminiques Imipramine (Tofranil®) Clomipramine (Anafranil®) Amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®) Nortriptyline (Motival®)	Dès la naissance : détresse respiratoire avec polypnée, acidose sans anomalie de la radiographie pulmonaire Au cours des premiers jours : - Hyperexcitabilité exceptionnellement - Convulsions - Distension abdominale, retard d'émission du méconium - Rétention urinaire - Tachycardie, pas de trouble de conduction à doses thérapeutiques maternelles	Effet atropinique puissant Durée moyenne des signes : 10 à 15 jrs correspond en général à des posologies supérieures ou égales à 75 mg d'imipramine et/ou de clomipramine. Élimination (foie) lente chez le nouveau-né Demi-vie nouveau-né : nortriptyline = 50 heures (adulte = 18-22 heures)	A réserver à un traitement indispensable	Surveillance du comportement Surveillance digestive
Benzodiazépines Ces tranquillisants sont banalisés et font l'objet d'une importante automédication : poursuite d'une prescription ou délivrance antérieure et utilisation sans avis médical	Intoxication : - dépression respiratoire, apnée, troubles de thermorégulation, - hypotonie - en général sévère en cas de prise élevée avant accouchement - souvent moins "lourde" lors d'une prise chronique Sevrage : - hyperexcitabilité, agitation - difficultés de succion, mauvaise courbe pondérale	Durée moyenne des signes : - Intoxication variable : 3 semaines (groupe A), 1 semaine (groupe B) - Sevrage : survenue tardive et non constante, fonction de la cinétique d'élimination du médicament. Incidence de survenue : non connue, probablement rare. Le triazolam (Halcion®), élimination rapide mais puissance d'action au niveau des récepteurs, est à éviter.	Éviter les traitements prolongés, mais ne jamais arrêter brutalement un traitement Mettre en garde contre l'automédication Si un traitement est indispensable, malgré l'absence d'étude contrôlée le meilleur choix apparaît l'oxazépan (Seresta®), molécule ancienne, demi-vie intermédiaire, puissance d'action modérée. Informez le pédiatre de la prise thérapeutique	Surveillance du comportement et de l'alimentation
Méprobamate (Equanil®) Procalmadiol® Mépronizine®	Risque non évalué de tremblements, hyperexcitabilité, troubles du sommeil, troubles digestifs	Données insuffisantes	À éviter	Surveillance du comportement.
Lithium (Téralithe®)	En cas de taux plasmatiques maternels élevés cyanose, hypotonie, hypothermie Troubles du rythme Hypothyroïdie, diabète, néphrogénique (rare)	Durée moyenne des signes : 10 jours Diminution du risque pour le nouveau-né si mère bien équilibrée.	Éviter déplétion sodée maternelle et association aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, pouvant entraîner une rétention hydrosodée	Lithiémie Surveillance du rythme cardiaque et du comportement Risque tératogène
Anti-épileptiques Phénobarbital (Gardénal®)	Syndrome hémorragique	Déficit en facteurs vitaminique K-dépendants induction enzymatique ?	Vitamine K1 (20 mg/j) par voie buccale, dans le dernier mois de grossesse	10 mg de vitamine K1 intramusculaire ou intraveineux à renouveler éventuellement.

MÉDICAMENTS A RISQUE EN FIN DE GROSSESSE

Médicaments destinés au système cardio-vasculaire

Médicaments	Effet possible chez le nouveau-né	Commentaires	Conduite à tenir	
			Grossesse	Nouveau-né
Bêta-mimétique Salbutamol (Ventoline®) Ritodrine (Pré-Par®)	1- Tachycardie 2- Troubles de la glycorégulation: augmentation ou diminution glycémie 3- Hypocalcémie 4- Hypokaliémie 5- Retard de l'émission du méconium 6- Insuffisance cardiaque aiguë (exceptionnelle)	1,2,3 et 4 fréquents chez la mère, moins fréquents chez le nouveau-né plus fréquents quand délai court entre arrêt du $\beta+$ et accouchement en général sans conséquence clinique chez le nouveau-né.		Surveillance du rythme cardiaque
Digitaliques Digitoxine (Digitaline®)	Risque non évalué de troubles du rythme	Accumulation fœtale (cœur)	Préférer l'utilisation de Digoxine® (accumulation moindre)	
Diurétiques Thiazidiques Chlorothiazide (Diurilix) Furosémide (Lasilix®)	Thrombopénie Risque non évalué d'hypoglycémie Hyponatémie par déplétion sodée	Rare	Ne sont plus utilisés (diminution du flux placentaire) Contre-indication Utilisé en général en prise brève (situation d'urgence)	Surveillance : - plaquette - glycémie
Antivitamine K Coumariniques (Coumadine® Sintron® Apegnone® Tromexane® Dérivés indione® (Pindione®) Préviscan®)	Hémorragie (risque per et post-partum)	Situation exceptionnelle en fin de grossesse Action prolongée, de 48h (Tromexane®) à 120h pour coumadine® Apegnone® (à action retardée)	Contre-indication en cas de menace d'accouchement prématuré; relais en urgence par Héparine®	En cas de syndrome hémorragique, exsanguino-transfusion sang frais (Vitamine K1 non immédiatement efficace) Risque tératogène
Bêta-bloquants 1- Acébutolol (Sectral®) 2- Alénolol (Lénormine®) 3- Labétolol (Trandate®) 4- Métoprolol (Lopressor®) Seloken®) 5- Nadolol (Corgard®) 6- Propranolol (Avlocardyl®) Beprane®) Betaryl®) 7- Oxprénolol (Trasicor®) 8-Sotalol (Sotalex®)	Hypoglycémie et bradycardie en général modérées Risque essentiel d'insuffisance cardiaque aiguë par inadaptation du cœur bêta-bloqué à l'effort ou au stress (anoxie per- ou post-natale)	Le bêta-blocage persiste plusieurs jours, même après disparition du médicament du plasma, en général sans conséquence clinique Défaillance cardiaque néonatale Incidence de risque non connue, probablement faible Facteurs de risque? A définir : - Type de l'hypertension maternelle - Posologie du bêta-bloquant - Autres thérapeutiques? - Etat du nouveau-né à la naissance. (déroulement du travail)	En cas de menace d'accouchement prématuré risque non évalué de blocage de l'efficacité des $\beta+$ Eviter l'association bêta-bloquants et bêta-mimétiques	Surveillance attentive dans les 3 ou 4 premiers jours de vie : fréquence cardiaque tension artérielle. En cas de défaillance cardiaque: éviter un remplissage car il y a un risque d'œdème aigu du poumon. Le glucagon est immédiatement efficace (0,3 mg/kg intramusculaire) car il n'agit pas sur les mêmes récepteurs myocardiques que les bêta-mimétiques. Le glucagon n'est pas toujours suffisant.

MÉDICAMENTS A RISQUE EN FIN DE GROSSESSE

Hormones et Métabolisme

Médicaments	Effet possible chez le nouveau-né	Commentaires	Conduite à tenir	
			Grossesse	Nouveau-né
Iode dans Sirops expectorants	Hypothyroïdie Goitre → détresse respiratoire		Contre-indication Eviter l'automédication	T ₃ , T ₄ , TSH à J ₅
Antithyroïdiens de synthèse Carbimazole (Néo-mercazole®) Benzylthiouracile (Basdène®)	Hypothyroïdie Goitre		Limites posologie et indications	T ₃ , T ₄ , TSH à J ₅
Corticoïdes	Risque non évalué d'insuffisance surrénalienne Risque infectieux non évalué	Rare, le risque augmente si les posologies sont élevées.		Surveillance : courbe de poids, glycémie, ionogramme, sang et urines
Vitamine D	Risque non évalué de modification du bilan phosphocalcique avec hypercalcémie, hypercalciurie	En cas de surdosage maternel	Eviter l'automédication, en cas de supplémentation dans le dernier trimestre de la grossesse, il est proposé de ne pas dépasser 1000 IU/j	
Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) Acide acétylsalicylique (Aspirine®) Indométacine (Indocid®)	Syndrome hémorragique Détresse respiratoire : hypoxie, cardiomyopathie, insuffisance tricuspидienne Ictère Oligoamnios, insuffisance rénale : oligurie, rétention hydrosodée, hyperkaliémie, quelques cas d'anuries irréversibles.	Par l'action de l'aspirine sur l'agrégation plaquettaire et à posologies supérieures à 3 g/j sur le taux de prothrombine Par hypertension pulmonaire et fermeture prématurée partielle du canal artériel. Par compétition avec la bilirubine au niveau de la fixation sur l'albumine plasmatique blocage de la néophtogénèse évoqué en expérimentation animale.	Eviter prise prolongée 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre Si traitement sans autre alternative : surveillance échographique fœtale : • Echographie de référence en début de traitement • Fonction cardiaque : épaisseur et contractilité • Fonction rénale fœtale : volume des reins, liquide amniotique, diurèse	Surveillance du risque hémorragique dans les premières 24 heures Surveillance de la fonction rénale (attention aux apports hydriques) et de la fonction cardiopulmonaire : si hypoxie réfractaire, tolazine (Phiscol®).

CONCLUSION

L'activité du matériel génétique est favorisée ou perturbée par les qualités ou les défauts des apports environnementaux en général, les aliments et les médicaments en particulier.

Etudiant les relations entre médicaments et grossesse, nous avons enregistré les enseignements suivants :

Primo : Au sujet du développement intra-utérin humain normal.

→ Les géniteurs doivent remplir un certain nombre de conditions de reproduction et de développement; il s'agit notamment des conditions biomorphologiques fondamentales d'une bonne différenciation sexuelle, de l'intégrité anatomique et physiologique de leurs systèmes génitaux. L'œuf ou zygote doit être dépourvu de toute aberration génétique. Ses gènes et chromosomes doivent être normaux : ceci implique le déroulement normal de tous les phénomènes cytobiologiques qui vont marquer la gamétogenèse, la fécondation et le développement intra-utérin.

→ Le développement intra-utérin est une succession d'événements fondamentaux, selon une chronologie rigoureuse: la fécondation, la progestation, l'embryogenèse et la foetogenèse. Pendant sa vie intra-utérine, le futur être humain sera donc successivement : un œuf vivant, un embryon, un fœtus.

- Un œuf vivant qui n'a d'humain que sa constitution chimique (génome et cytoplasme), une vie qui promet de devenir humaine.
- La période embryonnaire va de la troisième à la huitième semaine du développement.

Elle est caractérisée par la différenciation des tissus et par l'ébauche des grands systèmes organiques à partir des trois feuilletts embryonnaires primitifs: l'ectoblaste, l'endoblaste et le cordo-mésoblaste

Du fait de la mise en place des organes, les grands traits de la morphologie corporelle sont acquis au cours de cette période.

L'ectoblaste donne naissance aux tissus et organes en relation avec le monde extérieur:

- Système nerveux central, système nerveux périphérique
- Epithéliums sensoriels de l'oreille, du nez et de l'œil
- La Peau et ses phanères, la glande pituitaire, la glande mammaire, les glandes sudoripares et l'émail des dents.

Le mésoblaste comprend essentiellement le mésoblaste para-axial et la lame latérale. Le mésoblaste donne naissance au système cardio-vasculaire. L'endoblaste fournit le revêtement épithélial du tube digestif, de l'appareil respiratoire et de la vessie.

→ La morphologie corporelle par suite de la mise en place des systèmes organiques et de la croissance rapide du système nerveux central.

La période fœtale va de la neuvième semaine à la naissance. Elle est caractérisée par une croissance corporelle rapide et une maturation des ébauches organiques. La croissance en longueur est particulièrement rapide du 3ème au 5ème mois (environ 5 cm par mois) tandis que la prise de poids se fait surtout au cours des deux derniers mois de la grossesse. (environ 700g par mois). Un fait frappant est la relative diminution de croissance de la tête qui représente au 3ème mois la moitié environ de la longueur vertex-coccyx, un tiers seulement de cette longueur à la fin du 5ème mois. A la naissance, la tête ne représente plus qu'un quart de la longueur vertex-plante des pieds.

Si la naissance survient au 6^{ème} mois ou au début du septième, la survie est rendue difficile par l'immaturité de l'appareil respiratoire et du système nerveux central. On considère généralement que la durée normale de la grossesse est de 280 jours (ou 40 semaines) à dater de la dernière menstruation ce qui correspond à 269 jours (ou 39 semaines) de durée réelle à dater de la fécondation.

→ La femme enceinte doit avoir une hygiène et une discipline de vie : en toute circonstance elle doit être modeste et raisonnable (ni trop peu, ni trop).

* Une femme enceinte peut très bien effectuer les travaux courants; vaisselle, ménage, repassage, cuisine; elle doit simplement laisser de côté les tâches pénibles surtout au début et à la fin de sa grossesse.

* Si la future mère exerce hors de chez elle un métier sédentaire et non pénible, elle peut poursuivre son activité jusqu'à la trente-deuxième semaine, époque à laquelle elle doit commencer à se préparer pour l'accouchement.

* Une femme enceinte surtout si elle mène une existence sédentaire peut se promener tous les jours et même deux fois par jour, mais sans aller jusqu'à la fatigue.

- * La gestante peut rendre visite à ses amis, pourvu que ces personnes ne soient pas atteintes de certaines maladies contagieuses.

- * Si la future mère pratique habituellement certains sports non violents, il n'y a pas d'inconvénient à ce qu'elle les poursuive.

- * Les voyages ne sont pas contre indiqués s'ils sont réalisés dans des limites maximums de sécurité et de confort.

- * Les relations sexuelles sont particulièrement dangereuses au début de la gestation, les congestions érotiques pouvant provoquer le décollement de l'œuf, mais aussi durant le dernier trimestre à cause du risque d'infection de la cavité vaginale et du déclenchement d'un accouchement prématuré.

- * Les boissons alcoolisées (vin, bière, cidre, apéritif etc.) sont particulièrement nocives pour les femmes enceintes.

- * La nicotine et autres toxiques contenues dans le tabac sont des poisons violents.

- * Les distractions pour être bienfaisantes, doivent avoir une influence apaisante, mettre la future mère en contact avec la nature, l'air pur, les spectacles trop riches en émotions dans des salles à atmosphère polluée par la fumée de tabac doivent être soigneusement évités.

- * Une femme doit consulter son médecin dès qu'elle pense être enceinte.

Secondo : Au sujet des relations materno-fœtales

La grossesse n'est pas une maladie mais une étape de la vie marquée par des perturbations physiologiques. La prise de médicaments peut entraîner des avantages mais également des effets néfastes chez le fœtus et sa mère.

L'idéal serait que les femmes enceintes n'aient besoin d'aucun médicament, malheureusement certaines gestantes sont obligées d'en prendre pour entretenir la santé de la mère ou pour les effets bénéfiques qu'ils apportent au fœtus en plein développement. Cependant il faut éviter l'automédication chez les femmes en grossesse.

Tertio : Au sujet de la relation grossesse et médicaments

Les dommages qu'un médicament peut créer sur l'embryon ou le fœtus sont très différents suivant la période à laquelle le médicament a été pris par la mère. Il faut différencier les effets tératogènes (malformations congénitales) des effets délétères sur le plan fonctionnel. L'effet tératogène signifie la capacité pour une substance de modifier l'incidence de survenue d'une malformation par rapport à une incidence connue chez le même type de femmes non exposées à la substance.

→ A l'issue de ce travail qu'il nous soit permis de formuler les quelques recommandations suivantes:

A l'adresse des autorités administratives et politiques

- Il faudra un contrôle strict des conditions de mise de médicaments sur le marché et une lutte sans merci contre le commerce informel et illicite des médicaments.
- Développer la pratique de l'IEC (Information, Education et Communication) dans le domaine de la santé maternelle et infantile.

A l'adresse du personnel médical et paramédical

- Une ordonnance pour une femme enceinte doit être en faveur de la mère et de l'enfant en formation.
- Recyclage et mise à niveau éviteront l'ignorance : « il n'y a pas de plus grand malheur pour un malade que d'avoir un médecin ignorant "Hypocrate" »
- Ne prescrire que des médicaments parfaitement connus, ne présentant aucun effet secondaire et aucune toxicité grave ni pour la mère, ni pour le fœtus.
- Ne jamais prescrire des molécules nouvelles même si des essais ont été réalisés positivement chez l'animal.

A l'adresse du grand public

- L'automédication est à éviter formellement chez la femme enceinte.
- Les traitements prescrits par le médecin traitant méritent une bonne observance de la part de la gestante du premier au dernier mois de la grossesse.

- Respecter les posologies, les modes d'emploi et la durée du traitement.

Enfin, "Primum non nocere" = avant tout ne pas nuire.

C'est l'engagement que nous prenons pour notre carrière de pharmacien.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. **AFOUTOU J. M. et Coll.**
Cours polycopiés d'embryologie et Biologie de la reproduction.
PCEM₁, PH₁, PCEM₂, DT₂
Dakar : UCAD. F. Med: Ph. OS, 1991, 1993, 1995;
2. **AMIEL C. ; PODEVIN R. A.**
Diurétiques et grossesse.
In : Jean Fabre ; Thérapeutique médicale.-
1^{ère} Edition – Paris : Flammarion, 347-353.
3. **ARABOGLOU H.**
Méthodologie d'étude des gents tératogènes:
th: pharm: Paris : 1982; 5.
4. **ASSAN R.**
Médicaments hypoglycémiants et hyperglycémiants dans la grossesse.
In : Fabre Jean ; Thérapeutique médicale.-
1^{ère} édition – Paris : Flammarion, 379-395.
5. **BAILLIE M.; ALLENE D.; ELKINGTON A.R.**
The Congenital Warfarin Syndrome BR. J. Optalmol: GBR, 1980.
p. 633-635.
6. **BARRIEN G. Sureauc.**
Problème de Pharmacologie pratique en obstétrique
Pharmacologie Clinique, bases de la thérapeutique,
Paris:1979, p.2208-2219.
7. **BARRIERE H.; Reman A.**
Erythème noueux et oestro-progestatif.
Ouest MED: Paris, 1979. p. 347-351.

8. **BECKER M. H. ; GENISSER N. B. ; FINEGOLD M. ; Coll.**
Chondrodysplasia punctata. Is maternal Warfarin
therapy a factor ? Amer. J. Dis. Child. 129, 356, 1975.

9. **BENAKIS A. ; Met.**
Métabolisme et induction enzymatique des anticonvulsivants et grossesse,
260p., université de Genève, 1972.

10. **BOURGET P., ROULOT C., FERNANDEZ H.**
Transfert transplacentaire et métabolisme foeto-placentaire des
médicaments méthodes d'études, apports et implication thérapeutique,
Thérapie, 1994, 49(6) pp. 481-497.

11. **CAHEN R.L.**
Evaluation of the teratogenicity of drugs clin pharmacol ther.;
ther; Paris: 1964 ; 5. p. 480-514.

12. **COMBE R.**
Perturbations sanguines chez un prématuré après administration de
guanethidine et hydrochlorothiazide au cours de la grossesse,
Pédiatrie; Paris: Masson, 1978. p. 599-601.

13. **CREPIN G.; DE LA HOUSE G.; DECOCG J.; DELCROIX M.;
CAQUANT F.; QERLEU D.; TALEB L.**
Dangers des médicaments iodés chez la femme enceinte,
Paléobologie Grande Bretagne, 1978.

14. **CROS J.; GRANDJEAN H.**
Intérêt de la pharmacocinétique pour l'utilisation rationnelle des
médicaments chez la femme en cours de grossesse.
XXVème congrès de l'association des pédiatres de langue française: Tunis,
1978.

15. **DADOUNE J.P.**
Histologie – Médecine – Sciences

Paris: Flammarion, 1990. p. 357-375.

16. DELAHUNT C.S.; LASSEN L. J.

Thalidomide Syndrome

In: monkey science, 1964; n° 146 ISSN: 1300-1305.

17. DENIKER P. ; POIRIER M. F.

Sels de lithium, antidépresseurs et grossesse.

In : Fabre Jean ;Thérapeutique médicale.-

1^{ère} édition – Paris : Flammarion, 244-249.

**18. DUFLO B.; DANIS M.; ROSENHEIN.; BRUCKLER G.;
BRANDICOURT O.; TRAORE B.; DIALLO D.; MAIGA I.**

Paludisme et grossesse, Med. Afr. Noire, 1987, 34; 1035.

19. ELSAHY N. I.

Syndrome de morbius associé à la prise de thalidomide par la mère durant la gestation.

Plast, Reconstr, Sur G.; USA; 1973, p. 93-95.

20. ENCHA RAZAVI F.; ESCUDIER E.

Embryologie clinique.

Paris: MASSON, 1994; 115125; 28081.

21. ENCYCLOPEDIE MEDICALE DE LA FAMILLE

Paris: Lidis, 1968-1974, I; 279-285, III; 154

22. FOURNIE A.

Thérapeutique et prévention des maladies fœtal pharmacologie:

IX Colloque UTIP.; Paris, 1981.

23. GALLIOT – LOGEAY B.; ROUX C.

Médicaments, vaccinations; radiations et grossesse

Concours médical, 1981; N°47, p. 47-53.

24. GLASSON B. ; BENAKIS A.

Médicaments antiépileptiques et grossesses

In: Fabre Jean; Thérapeutique médicale.-

1^{ère} édition – Paris : Flammarion, 254-261.

25. GOUJARD J. ET RUMEAU ROUQUETTE C.

First Trimester exposure to progestagen/oestrogen and congenital malformations.

Lancet; 1977; 482-483.

26. GOUJARD J.; RUMEAU RUMEAU ROUQUETTE C.; SAUREL CUBIZOLLES M. J.

Tests hormonaux de grossesse et malformations congénitales

J. Gynécol. obst. Biol.Repr, 1979; 8; 489-496.

27. GREEN G.

Tétracycline in pregnancy

N Engl J Med.; 1976, 295 : 512.

28. HALL J. G.; PAULI R.M.; WILSON K. M.

Maternal and foetal sequelae of anticoagulation during pregnancy

In: AMER J. MED, USA, 1980. p. 122; 140.

29. HAUL M.II.

Folic acid deficiency and congenital malformations

J. obst. Gynecol., 1972, 79 : pp. 159-61.

30. HANANE D. A.

Risque médicamenteux au cours de la grossesse

th: pharm: 1988; 78.

31. HEIKKI L. A.

Antibiotics in pregnancy and prospective cohort study on the policy of antibiotic prescription.

Ann méd.; 1993 oct.; 25(5).

32. HILL, R.; VERNIAUD W.A.; MOR NIANG M.G.

Infants exposed in utero to antiepileptic drugs.

Am J Dis Child : 1974, 127 : 645-53.

33. KALIEN A.

Maternel Carbamazine and infant Spina bifida Reprod

Toxicol Mars-Juin 1994 8 (3) : 203-2.

34. LANGMAN J.

Abrégé d'embryologie médicale. Développement humain normal et pathologique.

Paris : Masson, 1984. p. 37-49.

35. LAURENT J. L ET COTTIER M.

Embryologie.

In: Encycl Méd. Chir. (Paris – France), Gynécologie/obstétrique 5001-A-50, 1995, 12p.

36. LECHAT P.; CALVO F.; DE CREMOUX P.; GIROUD J.P. LAGIER G. et COLL

Abrégé de pharmacologie médicale

Paris: Masson : 5^e Ed., 1990; 9-10.

37. LINDHEIMER M. ; Katz A.

Sodium and diuretics.

In pregnancy New, Engl J Med., 1973, N°288, p. 891,.

38. **MAGNIN P.; BERLAND M.; EVREUX J.C.; MALINAS Y, MIELLET C.; SALLE B.**
les accidents iatrogènes en obstétriques Rev. Fr Gynécol Obstet; Fra; 1981; 147-166.

39. **NDEYE S. M.**
Médicaments prescrits chez la femme en grossesse au centre hospitalier
Abass NDAO, th: Pharm: 1997, 78.

40. **NDIAYE A. P.**
Prescription de médicaments chez la femme en grossesse à la clinique de gynéco-obstétrique du CHU de l'Hôpital Aristide Le Dantec de Dakar.
th : pharm: Dakar: 1994,26.

41. **NISHIMURA N.; Tanimura T.**
Clinical aspects of the teratogenicity of drugs.
Amsterdam, 1976. p. 453.

42. **NISSER M.**
Les antiépileptiques : pharmacocinétiques chez la femme enceinte.
th: pharm: Dakar, 1990, 47.

43. **NOSAL R.**
Risque médicamenteux et autres toxicité pendant la grossesse, Dép.
pharmacologique Toxicol.
In: Canada: Fr ear, 1979. p. 382-399.

44. **OLIVE G.; HUAULT G.; BAVOUX F.**
Le risque médicamenteux à la période prénatale
Thérapie, 1982, 37 : 347-55.

45. **OLIVE G.; SUREAU G.**
Utilisation des médicaments chez la femme enceinte
th: méd:, Paris: 1987, SZN, Hôp.2.

46. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.

Bulletin de maternité sans risque, 2 mars –juin 1990 : p. 5-6.

47. ORGOGOZO J. M.; LOISEAU P.

Effets toxiques et oncogènes des médicaments du SNC
Revue prat, 1977, 27 : 2225 –33.

48. PANSKY B.

Embryologie humaine
ELLIPSES, 1986. p.25-27; 31-33; 38-61; 90-99; 471-485.

49. PAUCHANT M.

Cardiopathies et grossesse
In: DEP. Pharmacol, Toxicol, Canada Fr; CAN; 1979. p. 388.-389.

**50. PAULI R. M.; MADDEN J. D.; KRANZLER K. J.; CULPEPPER W.;
PORT R.**

Traitement par la warfarine commence durant la grossesse et
chondrodysplasie ponctuée phénotypique
J. pediatr; USA; 1976. p.506-508.

51. PERNOUD L.

J'attends un enfant
Paris: HORAY; 1995. p.224-26.

52. PETIT G.; GOBERT J. G. Rotivel Y; LERY N.

Consommation médicamenteuse de la femme enceinte.
In: Lyon pharmaceutique; 1980, N° 31, 3. p. 155-161.

53. PIANA L.; DJIAN R.; BOSSI G.

Intoxications exogènes et grossesses
In: E.M.C.; obstétrique; 1975. p. 2: 11; 12.

- 54. ROUX; MORVATH C.**
Tératologie
In: E.M.C.; 1979. p. 4; 3-19.
- 55. RUMACK C. M.; GUGGENHEIN M. A.; RUMACK B. H.**
Néonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin obst gynecol
1991; 585 : 52-56.
- 56. RUMEAU ROUQUETTE C.; GOUJARD J.; HUEL G.**
Possible tératogénie effect of phenothiazines
In: human beings Teratology; N° 15,1977, p. 57-64.
- 57. SAULINIER J. L. ; MAURAIN C.**
Médicaments, grossesse et allaitement
Edition SIDEM, Paris : 1987 ; p. 96.
- 58. SAULINIER J. L.; MAURAIN C.**
Consommation de médicaments au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse.
th: Med: Lyon: 1979. p. 62-242.
- 59. SCHAISON G.; JACQUILLAT C.; WEIL M.**
Les risques génétiques et gonadiques des chimiothérapies antileucémiques
In: Actual hematol, Fr; 1974. p. 143-151.
- 60. SCIENCE ET VIE.**
Les neufs premiers mois de la vie
In: science et vie, Mars 1995, N° 190. p.37-42.
- 61. SEIP M.**
Growth retardation dymorphic facies and minor malformation following
massive exposure to phenobarbitone in utero
Acta Pediatr Scard, 1975, 65 : 617-21.

62. SHERLOCK S.

Disease of the liver and the biliary system,
Blackwell : oxford, 1968. p. 809.

63. SOULE A.

Passage transplacentaire des médicaments : l'exemple des antihypertenseurs
th: Med : Dakar: 1990; 95.

64. SWEET R. I.; BARTLETT J.G.; HEMSELL D.L. S.

Infections diseases Society of America and the food and drug
administration 1976; 8: p.265-45.

65. THOULON J. M. ; PUECH F. B.

Médicaments et grossesse
In: BARBARINO-MONNIER P – obstétrique.-
Marketing – Paris: 1995: 229-240.

66. TRUC J. B. PANIEL B.J.

L'oestrogénothérapie en début de grossesse.
Gaz. méd, Fr; Fr; 1973; 6171-6180.

67. TUCHMANN – DUPLESSIS.

Action des médicaments sur l'embryon et le fœtus
In: Pharmacologie clinique, bases et la thérapeutique; N°1; 1979.
p.289-299.

68. UNICEF

L'utilisation des médicaments pendant la grossesse.
"Le prescripteur", I, Janvier 1992; 1-12.

69. WALDVOGEL F. ; ACAR J.

In : Jean Fabre ; Thérapeutique médicale.-
1^{ère} Edition – Paris : Flammarion, 131-160.

70. WALTERS WAN, HUMPHREY M. D.

Common medical disorders in pregnancy and their treatment drugs,
1980- 20 ; 455-63.

71. WARKANY J.

A warfarin embryopathy,
Amer. J. Dis Child 129, 287, 1975.

72. WELTI HANSJÖRG. ; MORZ WILLY R.

Hormones sexuelles Féminines dans la grossesse
In : Fabre Jean ; Thérapeutique médicale.-
1^{ère} édition -- Paris : Flammarion, 421-427.

73. WGUILAR I. femme

Femme et Mère
Paris : Vie et Santé, 1976; 123-62.

74. WILLAUME C.

Action tératogène des médicaments
th : Med : Nancy: 1977; 8.