

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 102

ACTIVITES DE TERATOVIGILANCE AU MAROC :
ANALYSE DE 16 ANS DE FONCTIONNEMENT
(2000-2015)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Maryam MEZOUARI
Née le 25 Janvier 1990 à Kénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Tératovigilance – Grossesse – Médicaments – Fenugrec –
Base de donnée.

JURY

Mme. R. SOULAYMANI BENCHEIKH
Professeur de Pharmacologie

Mme. A. KHARBACH
Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. M. H. ALAMI
Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mme. A. MDAGHRI ALAOUI
Professeur de Pédiatrie

Mme. B. MEDDAH
Professeur de Pharmacologie

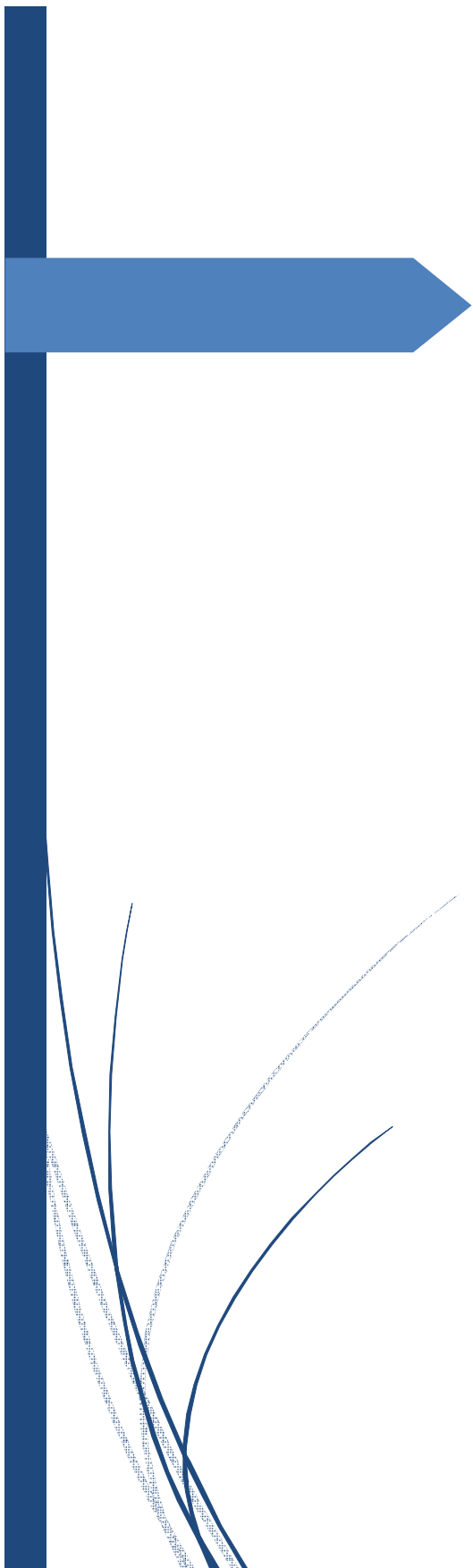
Mme. N. SMIRSS
Docteur Pharmaco- toxicologue

**PRESIDENT &
RAPPORTEUR**

JUGES

MEMBRE ASSOCIE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen	: Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes	Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Taoufik DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général	: Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACoubi Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAoui Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. MOHAMMADI Mohamed
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. CHAOUIR Souad*
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Noureddine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. OUAHABI Hamid*
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. EZZAITOUNI Fatima
 Pr. LAZRAK Khalid *
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*
 Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur ERSM**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neurologie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Traumatologie Orthopédie
 Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie

Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHAOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua

Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir

Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie *(mise en disponibilité)*
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique

Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*

Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie

Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*

Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie

Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*

Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

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

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie

Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra

Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie

Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

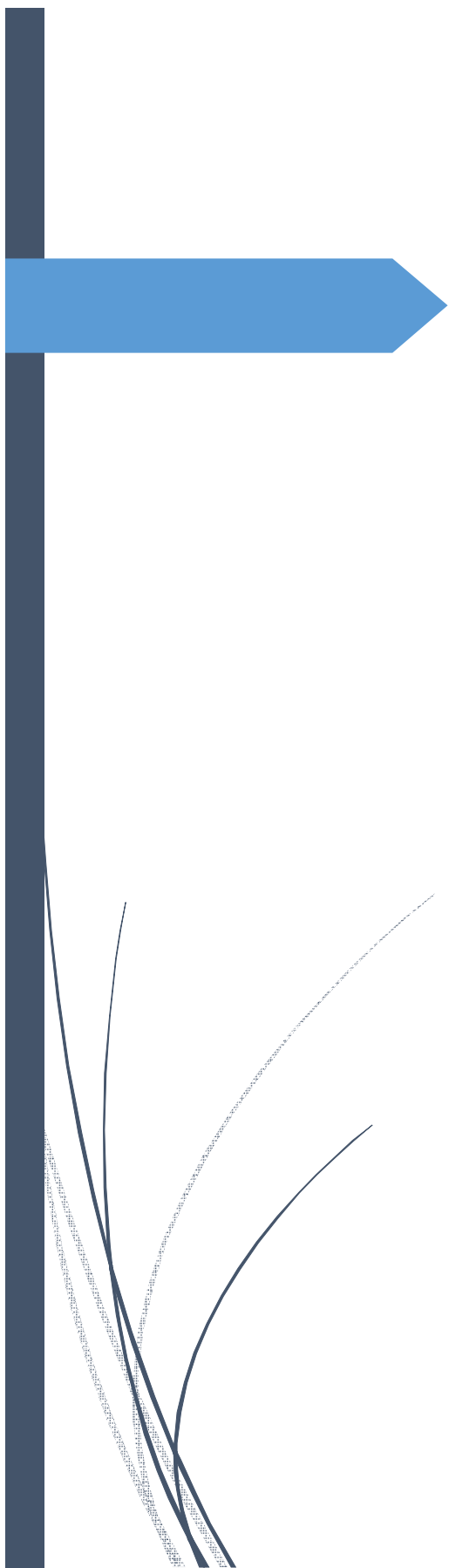
PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M’hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces

À la mémoire de ma grand mère maternelle

*À cette adorable et généreuse personne qui m'accompagnait
par ses prières, et comblait ma vie de joie et d'amour.
Je t'aime et je ne cesserai jamais de penser à toi.*

À mes chers parents, Sakina et Mhamed

*Je vous remercie d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir soutenu
dans mes choix et dans la direction que j'ai prise pour ma vie.
Vous m'avez appris le sens du sacrifice.
Mon amour et mon admiration pour vous sont éternels et
c'est pour moi une grande joie de vous dédier aujourd'hui
ma réussite.
Maman, Papa je vous aime.*

À mes très chers frères

*Sidimohamed,
Adil, sa femme Sonia et son adorable Ilyass
Hamza, et son épouse Maria
En témoignage de mon amour, de ma profonde tendresse et reconnaissance,
je vous souhaite une vie pleine de bonheur
et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.*

*À ma chère tante Rachida et son respectable
époux Taieb Benchikh*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente
pour exprimer ce que vous méritez.*

Votre soutien a été d'un grand secours le long de mes années d'études

*Je Vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur,
de santé et de réussite.*

À mes tantes, oncles, cousins et conjoints

*Tous les mots ne pourraient exprimer mon affection
à chacun d'entre vous*

Je dédie ce travail aux liens forts qui nous unissent.

À mes chères amies,

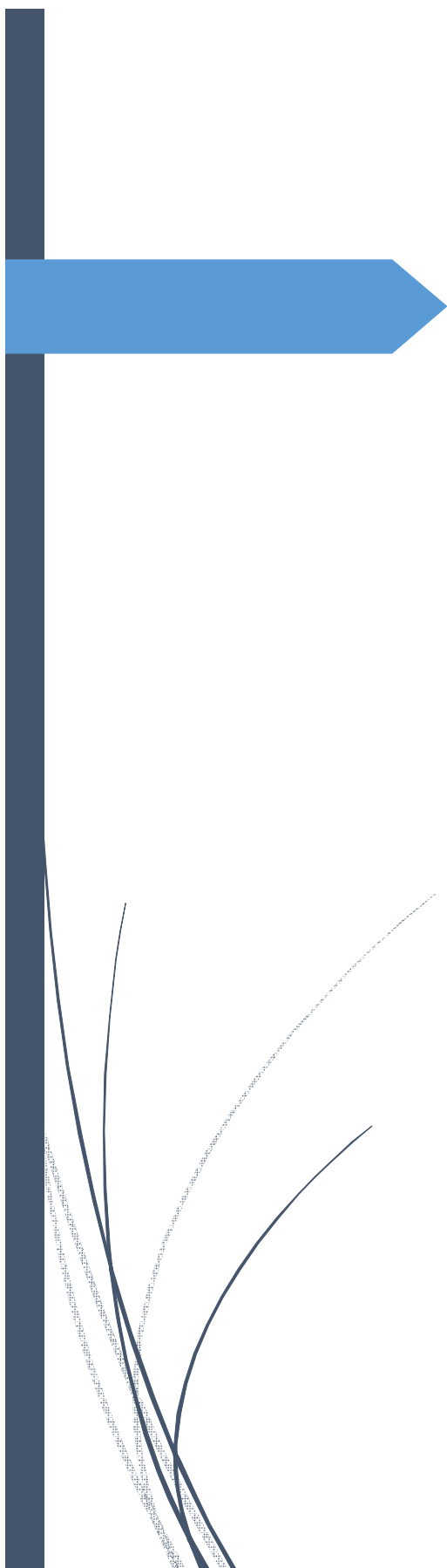
Soukaina, Jihad, Sara et Mounia

*Vous avez rendu mes années d'études inoubliables,
par nos moments de joie, de délire et de sacrifice.*

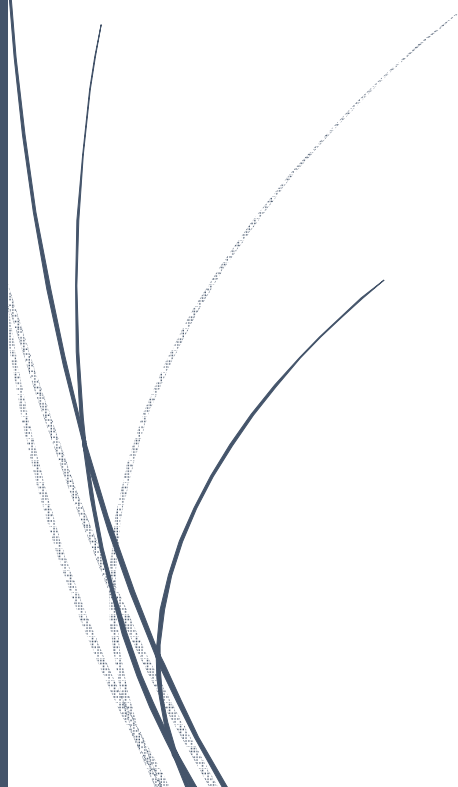
Je dédie ce travail à notre amitié sincère.

À tous mes amis sans aucune exception

Et à tous ceux que ma réussite leur tient à cœur



Remerciements



À Madame le Professeur Soulaymani Benchikh Rachida

*Professeur de Pharmacologie et Directrice
du Centre Anti poison et de Pharmacovigilance*

*Vous nous avez fait le grand honneur de présider notre thèse
et nous tenons à vous remercier pour votre entière disponibilité
et pour nous avoir guidés tout au long de son élaboration.*

*Que votre patience, votre rigueur de travail soient
pour nous un exemple à suivre.*

*Veuillez trouver ici le témoignage de notre grande
admiration et notre attachement.*

À Madame le Professeur Kharbach Aïcha

Professeur de gynécologie-obstétrique

*Nous vous remercions vivement d'avoir accepté
sans réserve de siéger parmi le jury de notre thèse
Veuillez accepter, Madame, l'expression de notre grande
admiration et nos sincères respects.*

À Monsieur le Professeur Alami Mohamed Hassan

Professeur de gynécologie-obstétrique

Nous avons le privilège de vous compter parmi nos juges

et nous vous remercions d'avoir accepté d'examiner ce travail

Que cette thèse soit le témoignage de notre respect et de notre reconnaissance.

À Madame le Professeur Mdagbri Alaoui Asmae
Professeur de Pédiatrie

Vous nous avez honoré d'accepter avec
grande sympathie de juger notre thèse
Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre respect
et notre admiration les plus sincères.

À Madame le Professeur Meddah Bouchra
Professeur Agrégée de Pharmacologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous
nous faites en siégeant dans ce jury.
Permettez nous de vous exprimer notre sincère gratitude
et notre considération.

À Madame le Docteur Smiress Nabiha

*Nous vous remercions de l'honneur
que vous nous faites en siégeant dans ce jury
Trouvez ici l'expression de notre grande gratitude.*

*À tout le personnel du Centre anti poison
et de Pharmacovigilance*

Pour leur soutien dans l'élaboration de ce travail.

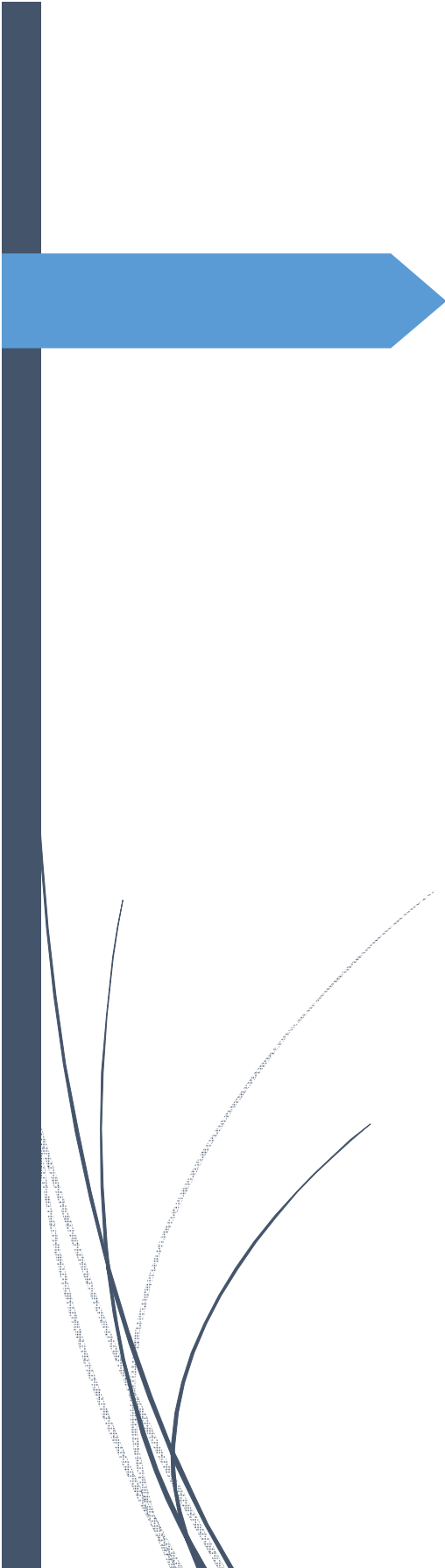


Table Des Illustrations

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : La classification ATC (niveau 1)

Tableau II : Procédures de Tératovigilance

Tableau III : Interventions dans les émissions radio en 2015

Tableau IV : Participations aux congrès et aux manifestations scientifiques

Tableau V : Articles de Tératovigilance publiés

Tableau VI : Communications sur la Tératovigilance en 2015

Tableau VII : Distribution des cas de TRV et leurs pourcentages selon les régions

Tableau VIII : Distribution des cas de TRV selon les structures sanitaires

Tableau IX : Répartition des cas de TRV selon le mode de notification

Tableau X : Répartition des cas de TRV selon le moyen de déclaration

Tableau XI : Répartition des cas de Tératovigilance selon le demandeur

Tableau XII : Répartition des cas de TRV selon les professionnels de santé

Tableau XIII : Répartition des cas de TRV selon la spécialité médicale

Tableau XIV : Répartition des DI en fonction du premier niveau de la classification ATC

Tableau XV : Distribution des NET selon le type de pathologie maternelle

Tableau XVI : Distribution des NET selon les antécédents toxiques des femmes enceintes

Tableau XVII : Répartition des NET selon la période d'exposition aux médicaments

Tableau XVIII : Répartition des NET selon le premier niveau de la classification ATC

Tableau XIX : Répartition des médicaments selon la DCI

Tableau XX : Répartition des NET selon la période d'exposition au fenugrec

Tableau XXI : Répartition des NET selon l'issue de grossesse

Tableau XXII : Répartition des NET selon l'évènement tératogène constaté

Tableau XXIII : Répartition des NET selon le type de pathologie néonatale

Tableau XXIV : Répartition des NET selon le nombre de malformation congénitale

Tableau XXV : Répartition des NET selon le type d'anomalie de développement

Tableau XXVI : Répartition des NET selon le type d'anomalie cranio-cérébrale

Tableau XXVII : Répartition des NET selon le type d'anomalie faciale

Tableau XXVIII : Répartition des NET selon le type d'anomalie des membres

Tableau XXIX : Répartition des NET selon le type d'anomalies de la colonne vertébrale

Tableau XXX : Evènement indésirables en Tératovigilance coïncidant avec la prise du fer

Tableau XXXI : Type d'anomalies de développement coïncidant avec la prise de fenugrec

Tableau XXXII : Effectifs des données non précisées

Tableau XXXIII : Résultats présentés lors de la réunion annuelle des centres nationaux à
Tianjin, en Chine, le 15 Octobre 2014

Tableau XXXIV : Centres de tératologie dans le monde (liste non exhaustive)

Tableau XXXV: Centres de Tératologie membres du réseau ENTIS adapté d'ENTIS (2015)

Tableau XXXVI: Exemples de période critique de certains médicaments tératogènes

Tableau XXXVII : Médicaments tératogènes formellement contre-indiqués durant la grossesse

Tableau XXXVIII : Médicaments tératogènes utilisables en absence d'alternative

Tableau XXXIX : Médicaments non tératogènes mais contre-indiqués pendant la vie fœtale

Tableau XXXX: Etudes épidémiologiques de la supplémentation en acide folique

Tableau XXXXI : Etudes animales et épidémiologiques de l'exposition au fenugrec

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 :** Organigramme 1 du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc
- Figure 2 :** Organigramme 2 du Centre National de Pharmacovigilance
- Figure 3 :** Processus de Tératovigilance
- Figure 4 :** Méthode de travail du système National de Tératovigilance
- Figure 5 :** Affiche éducative à la Tératovigilance
- Figure 6 :** Dépliants éducatifs à la Tératovigilance
- Figure 7 :** 9^e congrès national de Pharmacovigilance
- Figure 8:** Exemples de bulletins d'information en Pharmacovigilance
- Figure 9 :** Répartition des cas de TRV en DI et NET
- Figure 10 :** Distribution des cas de TRV en fonction des années
- Figure 11 :** Distribution des DI et des NET en fonction des années
- Figure 12 :** Distribution des cas de TRV selon le lieu de provenance
- Figure 13 :** Distribution des cas de TRV selon le moyen de déclaration
- Figure 14 :** Distribution des DI selon l'objet de demande
- Figure 15 :** Répartition des DI selon le terme de grossesse
- Figure 16 :** Distribution des DI selon le type des demandes
- Figure 17 :** Répartition des DI en fonction de la classe du tératogène
- Figure 18 :** Répartition des NET selon la situation matrimoniale des femmes
- Figure 19 :** Distribution des NET selon l'âge maternel
- Figure 20:** Distribution des NET selon le niveau socio-économique des patientes
- Figure 21 :** Distribution des NET selon les antécédents pathologique des femmes enceintes
- Figure 22 :** Répartition des NET selon la gestité
- Figure 23 :** Répartition des NET selon la parité
- Figure 24 :** Répartition des NET selon les antécédents obstétricaux pathologiques
- Figure 25 :** Répartition des NET selon le type de pathologie obstétricale
- Figure 26 :** Répartition des NET selon les ATCD de malformation
- Figure 27 :** Répartition des NET selon la consanguinité des parents

Figure 28 : Répartition des TRV en fonction de la classe du produit de santé

Figure 29 : Répartitions des NET en fonction du nombre de médicaments impliqués

Figure 30: Répartition des NET selon la classe thérapeutique des médicaments

Figure 31 : Répartition des NET selon la voie d'administration des médicaments

Figure 32 : Répartition des NET selon la classification FDA des médicaments

Figure 33 : Répartition des NET selon le type de plante utilisé

Figure 34 : Répartition des NET selon le suivi de la grossesse

Figure 35 : Répartition des NET selon le diagnostic anténatal

Figure 36 : Répartition des NET selon la gravité

Figure 37 : Répartition des NET selon la qualité de remplissage des fiches

Figure 38 : Evolution des cas de troubles congénitaux de Vigibase selon les années

Figure 39 : Les continents notificateurs selon Vigibase

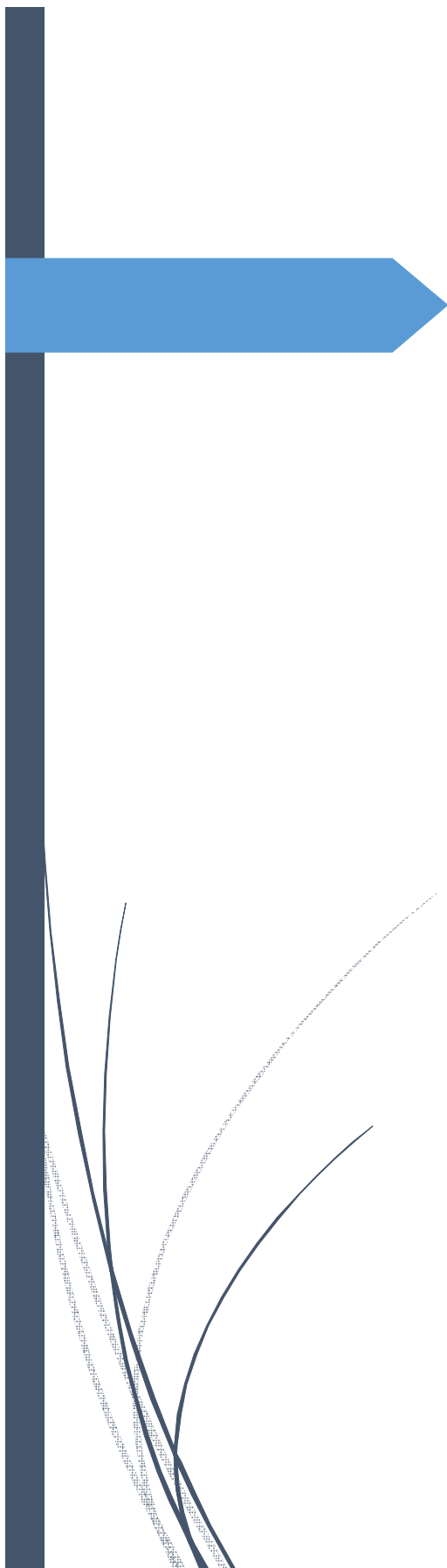
Figure 40 : Les pays africains notificateurs selon Vigibase

Figure 41 : Les stades du développement embryonnaire et fœtal

Figure 42 : 1^{er} niveau de la classification WHO-ART en relation avec le terme SOC « Congenital disorders »

Figure 43 : Incidence des troubles congénitaux selon vigibase

Figure 44 : Processus de gestion du signal en Tératovigilance



Liste des abréviations

AFP	Alpha Fœto-Proteine
AFTN	Anomalies de Fermeture du Tube Neural
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARAI	Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
ATC	Anatomique Thérapeutique Chimique
ATCD	Antécédents
AV	Acide Valproïque
BIP	Bulletins d'Information en Pharmacovigilance
CAPM	Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc
CEM	Cohorte Event Monitoring
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CHP	Centre Hospitalier Périphérique
CNTV	Centre national de Tératovigilance
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
DCI	Dénomination Commune Internationale
DES	Diethylstilbestrol
DI	Demande d'Information
EI	Effet Indésirable
ENTIS	European Network of Teratology Information Service
FDA	Food and Drug Administration
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMAGE	Informations Médicaments Allaitement et Grossesse
INH	Institut National d'Hygiène
IV	Intraveineuse
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

MFIU	Mort Fœtale In Utero
NET	Notification d'Evènement indésirable en Tératovigilance
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OTIS	Organisation of Teratology Information Service
QI	Quotient intellectuel
RCIU	Retard de Croissance In Utero
RCP	Résumés des Caractéristiques du Produit
SA	Semaine d'Aménorrhée
SAPP	Association Suisse de Pharmacologie Périnatale
SAV	Sécurité et Vigilance
STIS	Swiss Teratogen Information Service
TRV	Tératovigilance
T1	Premier trimestre
T2	Deuxième trimestre
T3	Troisième trimestre
UMC	Uppsala Monitoring Center
UTRV	Unité de Tératovigilance
WHO-ART	World Health Organization - Adverse Reaction Terminology

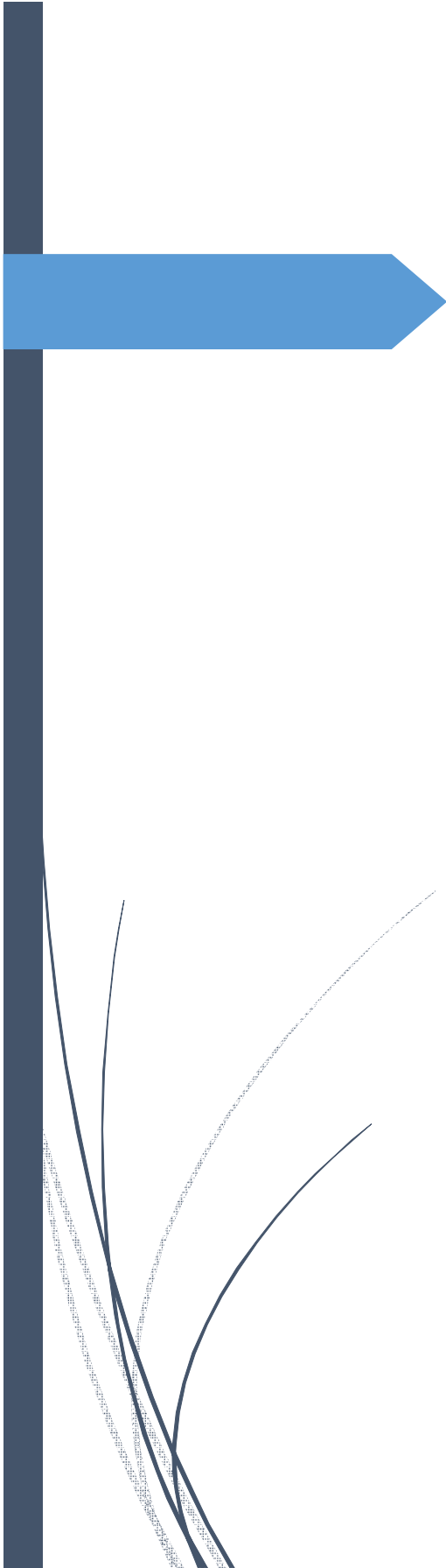
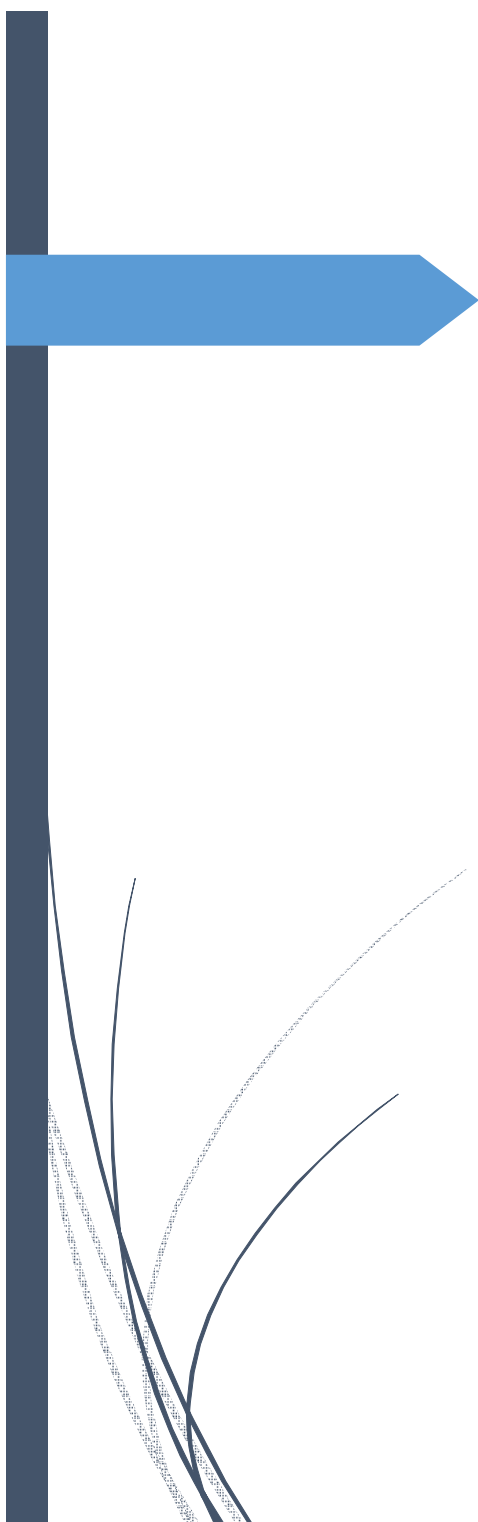


Table des matières

INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODES	6
Partie 1 : Description du système national de Tératovigilance :	7
Partie 2 : Analyse de l'activité de Tératovigilance :	8
1. Type de l'étude :	8
Il s'agit d'une étude analytique rétrospective, des données relatives à l'activité de Tératovigilance.	8
3. Durée de l'étude :	8
4. Source de l'étude :	8
4.1. Critères d'inclusion :	9
4.2. Critères d'exclusion :	9
5. Extraction des cas :	9
6. Codification des cas :	10
6.1. Rubrique « Notificateur et Notification » :	10
6.2. Rubrique « Patient » :	11
7. Saisie des données :	15
8. Analyse des données :	16
RESULTATS	18
Partie 1 : Description du système national de Tératovigilance	19
1. Description de la structure de TRV :	19
2. Description du processus de Tératovigilance :	22
3. Description des actions d'impact en Tératovigilance :	26
Partie 2 : Analyse de l'activité de Tératovigilance	35
1. Résultats communs aux demandes d'information (DI) et aux notifications d'évènement indésirable en Tératovigilance (NET) :	35
1.1. Fréquence des DI et des NET par rapport à l'ensemble des cas recueillies :	35
1.2. Répartition des cas de Tératovigilance selon le temps et l'espace :	36
1.2.1 Répartition des cas de TRV selon les années :	36
1.2.2. Répartition des cas de TRV selon les régions territoriales :	37

1.2.3. Distribution des cas de TRV selon le lieu de provenance :	38
1.3. Répartition des cas de TRV selon le mode de notification :	38
1.4. Répartition des cas de Tératovigilance selon le moyen de notification :	39
1.5. Répartition des cas de Tératovigilance selon le demandeur :	40
2. Résultats de l'Analyse spécifique aux demandes d'information (DI) :	41
2.1. Objet de demande :	41
2.2. Type de demande :	42
2.3. Produit de santé en cause :	43
3. Analyse spécifique aux notifications d'évènements en Tératovigilance (NET) :	44
3.1 Caractéristiques des femmes enceintes :	44
3.1.6.1. Gestité et Parité:	47
3.1.6.2. ATCD obstétricaux pathologiques :	48
3.1.6.3 Antécédents de malformation :	49
3.2. Caractéristiques du produit de santé incriminé :	50
3.2.2.1. Le code ATC :	51
3.2.2.2. La dénomination Commune Internationale (DCI) :	52
3.2.2.3. La classe thérapeutique :	53
3.2.2.4. La voie d'administration :	53
3.2.2.5. La classification FDA :	54
3.3. Caractéristiques de l'évènement tératogène :	56
3.3.1. Le suivi de la grossesse :	56
3.3.2 L'issue de la grossesse :	57
3.3.3. Les pathologies néonatales :	58
3.3.4. Les malformations congénitales :	58
3.3.5. Les évènements indésirables en Tératovigilance coïncidant avec la prise du fer :	61
3.3.6. Les anomalies congénitales coïncidant avec la prise de Fenugrec :	62
3.3.7. La gravité de l'évènement tératogène :	63
3.4. Qualité de remplissage des fiches :	63
3.5. Données manquantes :	64

DISCUSSION	65
CONCLUSION.....	99
RESUMES	101
ANNEXES	105
<i>Annexe 1 : Fiche de demande d'information en Tératovigilance.....</i>	<i>105</i>
<i>Annexe 2 : Fiche de notification d'évènement indésirable en Tératovigilance.....</i>	<i>107</i>
<i>Annexe 3 : Circulaire ministérielle relative au Système National de Pharmacovigilance janvier 2016.....</i>	<i>109</i>
<i>Annexe 4 : Répartition des médicaments selon la dénomination Commune Internationale (DCI)</i>	<i>117</i>
BIBLIOGRAPHIE	119



Introduction

La femme enceinte est susceptible d'être exposée à des médicaments dans le cadre du traitement de pathologies aiguës, chroniques ou bien en automédication. On estime que 80% à 95% des femmes enceintes ont été exposées à au moins un médicament durant leur grossesse [1]. En Europe, on estime qu'une femme sur deux est exposée aux médicaments durant sa grossesse et que les ordonnances concernant les femmes enceintes peuvent contenir cinq médicaments en moyenne [2,3]. En France, dans 80 à 95% des cas, la femme prendrait au moins un médicament durant sa grossesse [4,5,6,7,8,9,10].

Au Maroc, une étude prospective intéressant 2370 femmes enceintes, au sein de la maternité Souissi de Rabat, a montré que seul 2,74% des femmes ont mentionné avoir consommé au moins un médicament durant leur grossesse, parmi les médicaments les plus consommés on note les anti-infectieux (23,2 %), les fortifiants, vitamines et minéraux (18,4%), les médicaments du système respiratoire (13,6 %) et les analgésiques (12%) [11].

L'utilisation des médicaments chez la femme enceinte est un geste quotidien et inévitable de la pratique médicale. Il peut tout simplement être utilisé pour lutter contre les signes sympathiques de la grossesse comme il peut être utilisé pour traiter une pathologie aiguë ou chronique pouvant elle-même retentir sur le développement normale du produit de conception. Les médicaments peuvent être, par ailleurs, essentiels pour maintenir une grossesse en cas de menace d'avortement ou d'accouchement prématuré, pour traiter une pathologie gravidique voir pour provoquer ou faciliter un accouchement par voie basse ou par césarienne. Sans oublier qu'un grand nombre de femmes ne se rendent compte de leur grossesse qu'après une prise médicamenteuse.

Les risques liés à cette exposition ne sont pas négligeables puisqu'ils sont susceptibles d'avoir un impact sur la santé maternelle d'une part et sur celle du fœtus ou du nouveau-né d'autre part. Ces risques peuvent avoir de sévères répercussions sur le développement fœto-embryonnaire normal pouvant se traduire soit par une fausse couche, une perte fœtale, une naissance prématurée, un retard de croissance intra-utérin, ou par des anomalies de développement, organiques (agénésies et dysgénésies) ou fonctionnelles (troubles métabolique, troubles cardiaques, respiratoires, etc.).

Le risque tératogène dépend en premier lieu du type et de la dose du médicament mais aussi de l'âge gestationnel ; les organes ou les fonctions les plus touchés seraient ceux pour lesquels l'utilisation médicamenteuse coïnciderait avec leur période de développement.

L'incidence de base des malformations congénitales toutes causes confondues a été estimée à 3% de la population générale. Un médicament est considéré tératogène lorsqu'il augmente le risque général de développer une anomalie congénitale, l'exposition médicamenteuse multiplierait ce risque par un facteur de 1.5 [12].

Seule une vingtaine de médicaments sont connus comme produits tératogènes ; c'est le cas des antiépileptiques, des antinéoplasiques, des rétinoïdes, etc. [13]. La probabilité du risque malformatif n'est jamais égale à 100% ; la Thalidomide, médicament le plus tératogène jamais connu, a une probabilité de risque malformatif de 30%, celle relative à l'acide valproïque étant de 25% [12].

L'insuffisance d'information sur les risques tératogènes encourus, ainsi que la surestimation culpabilisante sur les effets des médicaments pendant la grossesse peut induire une conduite de prudence par excès, ce qui ne rendrait service ni à la patiente ni au nouveau né.

Si la promotion de l'usage rationnel des médicaments chez la femme enceinte est essentielle pour lutter contre les automédications abusives, la problématique de la prescription, de la dispensation et de l'administration du médicament chez la femme enceinte reste au cœur des préoccupations des professionnels de santé et des pouvoirs publics. Cette appréhension se justifie étant donné le manque d'informations sur les risques tératogènes potentiels des médicaments.

Au moment de la commercialisation des médicaments, très peu de données sur le risque tératogène des médicaments sont disponibles. Les études précliniques sont difficilement extrapolables à l'Homme et les femmes enceintes, pour des raisons éthiques, ne sont jamais incluses dans les études cliniques. Après commercialisation, devant des situations pathologiques particulières, les femmes enceintes seront exposées aux nouveaux médicaments malgré l'absence d'information sur le risque tératogène ; le bénéfice recherché dépasserait le risque encouru. Les données recueillies par une surveillance rapprochée de la grossesse dans son développement et dans son issue constitueraient l'une des principales sources

d'information des centres de Tératovigilance. Ainsi, après commercialisation des médicaments, le recueil d'informations sur les cas d'exposition aux nouveaux médicaments des femmes enceintes et allaitantes par les centres de Tératovigilance constituera l'une des principales sources d'information. Ceci ne fait que renforcer le rôle important que joue un centre de Tératovigilance dans l'aide à la prescription des médicaments chez la femme enceinte et allaitante au vu des informations dont il dispose sur le risque tératogène des produits de santé. D'autres sources d'information viendraient compléter le panorama : registres de malformations, études épidémiologiques (cas-témoins et cohortes), publications de série de cas ou de cas isolés, etc.

Anciennement définie comme étant la science des monstres, le terme « tératologie » a évolué dans les années 70 vers le terme « Tératovigilance » ; les drames de la Thalidomide et du Diethylstilbestrol ont été les initiateurs de cette discipline qui ne cesse d'évoluer, de se moderniser, au gré des alertes et des signaux détectés sur le terrain ; et le champ d'investigation pour anticiper le risque médicamenteux, le minimiser et éviter d'autres drames, ne cesse de s'élargir.

La Tératovigilance est l'ensemble des activités ayant pour objet la détection, l'évaluation et la prévention des effets tératogènes des produits de santé.

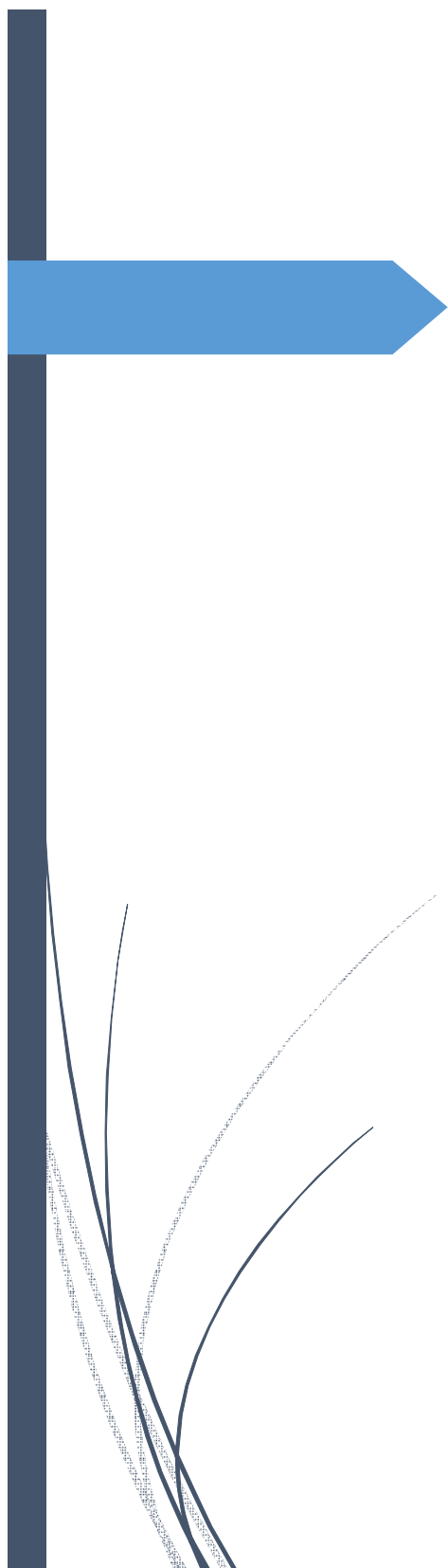
Les centres de Tératovigilance sont impliqués essentiellement dans la collecte des cas d'exposition rapportés par les professionnels de santé afin de constituer des bases de données d'information dont l'analyse permettra d'émettre des recommandations d'utilisation des médicaments durant la grossesse. Par ailleurs, ces centres répondent aux questions des professionnels de santé et de la population en général afin de guider la prescription chez la femme enceinte.

La Pharmacovigilance est définie par l'OMS comme étant : « la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation du médicament » [14].

Partant de ces définitions, il semble évident que l'activité de Pharmacovigilance inclut dans son champ d'activité la surveillance des effets tératogènes et qu'elle soit impliquée dans le développement des activités de Tératovigilance. Cette dernière pouvant bénéficier des moyens structuraux, humains, et matériels, ainsi que des outils techniques et méthodes utilisés en Pharmacovigilance.

En fait la plupart des centres de Tératovigilance dans le monde ont émergé indépendamment des centres de Pharmacovigilance. Leur rôle principal était de répondre aux questions des professionnels de santé relatives à l'exposition médicamenteuse durant la grossesse. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) a été le premier centre de Tératovigilance dans le monde incluant l'activité de collecte des données à la fonction information [15]. Si en France, ce dernier fonctionne indépendamment du centre de Pharmacovigilance, d'autres centres à travers le monde ont inclus la Tératovigilance dans l'activité Pharmacovigilance, comme c'est le cas au Maroc.

Ce travail s'inscrit dans une vision globale de l'OMS d'intégration des vigilances sanitaires, il vise à identifier les besoins minimum à mettre en place pour développer un centre de Tératovigilance. A travers l'expérience du centre Marocain de pharmacovigilance dans la gestion de l'activité de Tératovigilance, nous nous proposons de décrire le système National de Tératovigilance depuis sa création en 2000 jusqu'au 31 décembre 2015 dans toutes ses composantes et d'analyser ses activités en termes de cas collectés



Matériel et méthodes

Partie 1 : Description du système national de Tératovigilance :

Dans cette partie nous nous sommes intéressés à la description du Système National de Tératovigilance en terme de structure, de processus et d'impact. Pour se faire, nous nous sommes appuyés sur la méthodologie de l'OMS décrite dans le guideline « *WHO pharmacovigilance indicators : a practical manual for assessment of pharmacovigilance systems* ». Ainsi, on distingue trois groupes d'indicateurs [16] :

Les indicateurs structurels : Ces indicateurs évaluent la disponibilité des infrastructures de base ainsi que les outils et les mécanismes permettant l'opérationnalisation des activités de Pharmacovigilance. Ces indicateurs évaluent aussi les éléments qui donnent une visibilité à la Pharmacovigilance tel l'existence d'un cadre politique et réglementaire, les moyens humains, financiers et logistiques. Ces indicateurs sont essentiellement **qualitatifs**.

Les indicateurs de processus : ils évaluent l'étendue des activités de Pharmacovigilance. Ils se concentrent sur la constellation d'activités qui décrivent le mécanisme de Pharmacovigilance telles la collecte, la compilation, l'analyse et l'évaluation des rapports d'effets indésirables. Ils considèrent également d'autres activités qui influent sur celles énumérées ci-dessus. Ce sont des mesures **quantitatives** qui permettent d'évaluer directement ou indirectement le fonctionnement du système.

Les indicateurs de résultats ou d'impact : Ces indicateurs mesurent les effets (résultats et changements) des activités de Pharmacovigilance sur l'amélioration de la sécurité du patient. Ces indicateurs peuvent être indirectement évalués par les activités mises en place dans cet objectif.

Cette partie a été possible grâce aux entretiens effectués avec les différentes personnes exerçant au sein du département de pharmacovigilance et de l'unité de Tératovigilance ; à la consultation des différents documents relatif à la réglementation de la Pharmacovigilance au Maroc ; et à la consultation des rapports et des publications émanant du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance (CAPM).

Les résultats des données qualitatives seront présentés dans la « partie 1 » du chapitre « Résultats » alors que les données quantitatives feront partie de la « partie 2 » de notre travail.

Partie 2 : Analyse de l'activité de Tératovigilance :

1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude analytique rétrospective, des données relatives à l'activité de Tératovigilance.

2. Lieu de l'étude :

Cette étude a eu lieu dans l'unité de Tératovigilance (UTRV) relevant du centre national de Pharmacovigilance (CNPV) dépendant lui même du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM).

3. Durée de l'étude :

L'étude s'est intéressée aux données de l'UTRV sur une durée de 16 ans allant de l'année 2000 à l'année 2015.

4. Source de l'étude :

Nous avons inclus dans cette étude tous les cas de Tératovigilance ayant fait l'objet de demandes d'information ou de notifications d'évènement indésirable en Tératovigilance.

- Cas de Tératovigilance : est défini comme tout cas reçu par l'UTRV incluant les demandes d'information (DI) et les notifications d'évènement indésirable en Tératovigilance (NET).
- Demande d'information (DI) : est toute demande d'information sur les risques encourus en cas d'exposition à un médicament ou autres produits de santé durant la grossesse et pendant la période d'allaitement.
- Notifications d'évènement indésirable en Tératovigilance (NET) : est la notification de toute manifestation de santé nocive et non recherchée, connue ou nouvelle, survenant chez le produit de conception et coïncidant avec l'exposition aux produits de santé durant la grossesse. Le terme évènement indésirable, contrairement à effet indésirable, ne préjuge pas d'un lien causal avec une exposition, notamment à un médicament.

4.1. Critères d'inclusion :

- Pour les DI :
 - Femmes exposées durant la période préconceptionnelle, durant la grossesse ou lors d'allaitement à un ou plusieurs produits de santé ;
 - Femmes désirant utiliser un produit de santé durant la grossesse ou l'allaitement.
- Pour les NET :
 - Grossesses ayant aboutit à des malformations congénitales ou une prématurité avec notion de prise de produit de santé ;
 - Grossesses compliquées de fausses couches, de mort fœtale in utero ou de décès per-partum avec notion de prise de produit de santé.

4.2. Critères d'exclusion :

- Tout évènement indésirable chez la femme enceinte ou chez le nouveau-né sans notion de prise de produit de santé ;
- Tout évènement indésirable n'ayant pas concerné la femme enceinte, allaitante ou un nouveau-né ;
- Toute exposition d'une femme enceinte à un produit de santé pour laquelle l'issue de la grossesse était inconnue (fiche inexploitable type C)

5. Extraction des cas :

- L'extraction des cas de DI s'est faite à partir des archives relatives aux fiches de demande d'information colligées au niveau du CAPM. Nous n'avons extrait que les fiches intéressant la femme enceinte ou allaitante (Annexe 1).
- L'extraction des cas des NET s'est faite à partir des archives relatives aux fiches de notification des effets indésirables en Pharmacovigilance. Nous n'avons extrait que les fiches répondant à la définition du NET (Annexe 2).

6. Codification des cas :

Tous les éléments constituant la fiche de DI et la fiche de NET ont fait l'objet des codifications ci-dessous, répartis en quatre rubriques :

6.1. Rubrique « Notificateur et Notification » :

Notificateur / demandeur :

- **Type :**
 - Professionnels de santé (médecins généralistes ou spécialistes, dentistes, pharmaciens, Infirmiers, kinésithérapeutes et sages-femmes) ;
 - Public ;
 - Industrie pharmaceutique.
- **Spécialité médicale**
- **Lieu :**
 - Structure sanitaire, cabinet privé (professionnels de santé) ;
 - Domicile (public).
- **Ville et Région :** La répartition a été faite selon le nouveau découpage régional de 2015.

Notification / demande :

- **Date de réception** par années
- **Moyen de réception:**
 - La voie téléphonique (ligne d'urgence ou téléphone du CAPM) ;
 - La voie électronique ;
 - Le courrier standard ;
 - La consultation sur place à l'unité de Tératovigilance.

- **Type notification / demande :**

- Préventive : toute DI qui a pour but la sensibilisation du demandeur ;
- Prospective : toute DI qui vise à anticiper le risque tératogène, avant la prise du produit de santé par la patiente ;
- Rétrospective : toute DI ou NET qui se fait après la prise du produit de santé.

- **Mode de collecte :**

- Passive ou spontanée: toute DI ou NET faite par les professionnels de santé ou le public ;
- Active : toutes les NET collectées par le CAPM à travers les enquêtes et les études.

- **Qualité de remplissage des fiches :**

La qualité d'une information est sa pertinence, son exactitude, son utilité pour mieux comprendre une situation, de se faire une opinion afin de prendre une décision éclairée. Elle doit être appréciée par rapport à des standards préétablis pour ne pas être subjective, ce qui permet de classer les fiches en trois types :

- Type A : quand tous les éléments de la fiche sont bien remplis d'emblée au moment de la déclaration ;
- Type B : lorsque quelques critères manquent, mais l'observation reste exploitable avec la nécessité d'une relance ;
- Type C : quand les principaux critères manquent, l'observation est incomplète et inexploitable malgré la relance ou la relance a été impossible.

6.2. Rubrique « Patient » :

- Age maternel : réparti selon quatre tranches d'âge : [15-20] [20-30] [30-40] [40-50] ;
- Situation matrimoniale : mariée ou célibataire ;
- Niveau socio-économique : bas - moyen - haut ;

- Profession ;
- Antécédents pathologiques ;
- Antécédents Toxiques ;
- Antécédents obstétricaux : gestité, parité, ATCD pathologiques (prématurité-MFIU-décès perpartum, fausse couche, malformation congénitale) ;
- Consanguinité des parents ;
- Suivi de grossesse.

6.3. Rubrique « Produits de santé » :

Selon l'OMS un produit de santé est « tout produit participant à l'obtention ou au maintien d'un état de complet bien-être physique, mental et social,... »

- *Nature du produit de santé* : médicament, vaccin, préparation officinale, plante médicinale, cosmétique, etc. ;
- *Voie d'administration* : orale, intraveineuse, inhalatoire, etc. ;
- *Période d'exposition* : préconceptionnelle, grossesse (T1-T2-T3), allaitement ;
- *Code ATC* : les médicaments ont été classés selon la Classification ATC (Anatomique Thérapeutique Chimique), les médicaments ont été subdivisés en 14 groupes sur la base de l'organe ou du système sur lequel ils agissent (Tableau I):

Tableau I : La classification ATC

Code ATC	Système pour lequel le médicament était destiné
A	Appareil digestif et métabolisme
B	Sang et organes hématopoïétiques
C	Système Cardio-vasculaire
D	Dermatologie
G	Système Génito-urinaire et hormones sexuelles
H	Préparations systémiques hormonales à l'exception des hormones sexuelles et de l'insuline
J	Anti-infectieux à usage systémique
L	Antinéoplasiques et agents immun-modulateurs
M	Système musculo-squelettique
N	Système nerveux
P	Produits antiparasitaires, insecticides et révulsifs
R	Système respiratoire
S	Organes sensoriels
V	Divers

- **Classification FDA** : c'est la classification la plus utilisée pour classer les médicaments tératogènes. Elle est définie par la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis et comporte 5 classes basées sur des données humaines et animales [17,18]:
 - **Catégorie A** : Des études contrôlées menées chez la femme enceinte n'ont pas permis de déceler de risques pour le fœtus lors d'une exposition au premier trimestre, et il n'y a pas de preuve de risque lors des autres trimestres. La possibilité d'effets nocifs pour le fœtus semble faible ;
 - **Catégorie B** : Les études animales n'ont pas montré de risques pour le fœtus et il n'y a pas d'études contrôlées menées chez la femme enceinte, ou les études animales ont montré des effets néfastes pour le fœtus, mais ces effets n'ont pas été confirmés lors d'études contrôlées chez la femme enceinte au premier trimestre, et il n'y a pas de preuve de risque lors des autres trimestres ;

- **Catégorie C** : les études animales ont montré des risques pour le fœtus mais aucune étude contrôlée chez la femme enceinte n'est disponible, ou aucune étude contrôlée chez l'animal ou chez la femme enceinte n'est disponible. Le médicament ne devrait être administré que si les bienfaits attendus justifient les risques pour le fœtus ;
- **Catégorie D** : Il existe des preuves d'un risque fœtal chez l'humain, mais les bienfaits attendus peuvent rendre l'utilisation du médicament acceptable malgré ces risques ;
- **Catégorie X** : Les études animales ou humaines ont montré des anomalies fœtales ou il existe des preuves d'un risque chez l'humain, ou les deux, et ces risques sont nettement supérieurs aux bienfaits. Ce médicament est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui pourraient tomber enceintes.

6.4. Rubrique : « Evènements tératogènes »

- **Diagnostic anténatal**, si oui moyen de diagnostic.
- **Nature de l'évènement tératogène** : vue l'absence de classification internationale codifiée d'évènement tératogène. On a opté pour une classification selon :
 - L'issue de grossesse : naissance abouties ou non abouties ;
 - La nature de l'effet tératogène :
 - Fausse couche : définit comme la perte de l'embryon ou du fœtus avant la 20^e semaine de grossesse ;
 - Mort fœtale in-utero (MFIU) : l'arrêt de toute activité cardiaque du fœtus au delà de 20 semaines d'aménorrhée (180 jours de vie intra-utérine) ;
 - Décès per-partum : mort fœtale durant le travail ;
 - Retard de croissance intra-utérin (RCIU) : est un terme générique qui regroupe les altérations et cassures de la courbe de croissance intra-utérine ;
 - Prématurité : toute naissance avant 37 semaines d'aménorrhée ;
 - Pathologie néonatale ;
 - Malformation congénitale (MC) : on a classé les malformations en groupe selon l'organe touché.

Il est à noter qu'un même produit de conception peut présenter un ou plusieurs effet tératogène quelque soit l'issue de grossesse.

- **Gravité** : en Pharmacovigilance un effet indésirable peut être:
 - Grave, s'il est à l'origine d'un décès, d'une menace pour la vie du patient au moment de l'apparition de l'événement, d'une nécessité ou d'une prolongation d'hospitalisation, de séquelles ou incapacité notable et durable, d'**une anomalie congénitale ou d'une atteinte périnatale** ;
 - Sévère, s'il nécessite des soins supplémentaires, en plus de l'arrêt du produit de santé ;
 - Modéré ou banal : ni sévère, ni grave.

Dans notre cas, tous les événements tératogènes sont considérés comme effet indésirable grave ou sévère.

7. Saisie des données :

Les données collectées et codifiées ont été saisies sur deux fichiers Excel distincts (version 2011)

- Le fichier A :

Ce fichier est relatif aux demandes d'information (DI), il a été structuré autour de 10 variables appartenant à deux rubriques:

- **Demandeur et Demande** : Demandeur (Type, Spécialité, Lieu, Ville et Région) ; Demande (Date, Moyen de réception, Type) ;
- **Produits de santé** (Nature, Périodes d'exposition, Code ATC).

- Le fichier B :

Ce fichier est relatif aux notifications d'événements indésirables en Tératovigilance (NET) et il a été structuré autour de 25 variables appartenant aux quatre rubriques:

- **Notificateur et Notification** : Notificateur (Type, Spécialité, Lieu, Ville et Région) ; Notification (Date, Moyen de réception, Mode, Qualité de remplissage) ;
- **Patient** (Age, Situation matrimoniale, Niveau socio-économique, Profession, ATCD pathologiques, ATCD toxiques, ATCD obstétricaux, Consanguinité, Suivi de grossesse) ;
- **Produits de santé** (Nature, Voie d'administration, Périodes d'exposition, Code ATC, Classification FDA) ;
- **Effet tératogène** (Diagnostic anténatal, Nature, Gravité)

Pour parvenir à homogénéiser et compiler les données, plusieurs actions ont été menées sur les deux fichiers Excel :

- Etudier la nature des informations (texte, numériques, mixtes) saisies dans chaque variable ;
- Vérifier l'absence de doublons afin de valider et d'enregistrer les deux bases de données ;
- Remplacer les données manquantes par le terme « non précisé » ;
- Vérifier l'orthographe des données saisies pour chaque variable afin d'homogénéiser les termes (Exemple : rabat, rabas, raba, Rabat, devient après homogénéisation 'Rabat').

8. Analyse des données :

L'analyse des données s'est faite grâce au logiciel de traitement statistique (SPSS) et les résultats ont été présentés sous forme de graphiques et de tableaux avec calcul des pourcentages relatifs aux différents paramètres de l'étude.

L'analyse des données a inclus, par ailleurs, une comparaison des données collectées avec les données de « Vigibase ».

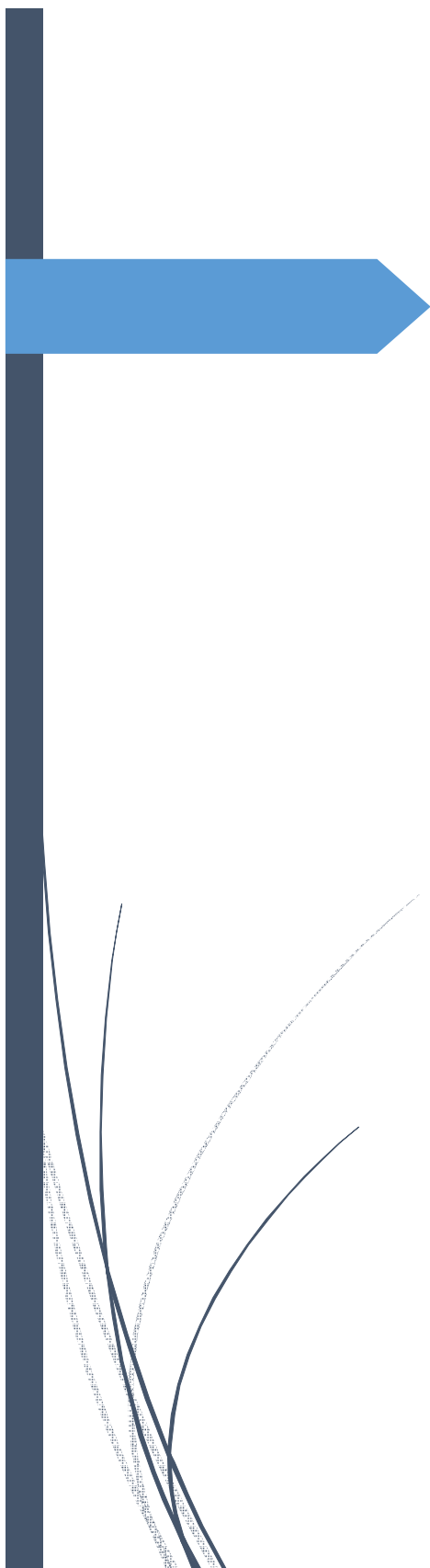
Vigibase est la base de données internationale des effets indésirables des médicaments; elle est alimentée par les cas d'effets indésirables envoyés à partir des pays membres du réseau international de l'OMS pour la surveillance des médicaments, via le logiciel Vigiflow. Le

développement et la maintenance de cette base de données se fait au niveau du centre collaborateur de l'OMS Uppsala Monitoring Centre. Les informations collectées sont saisies de manière structurée selon les terminologies et classifications disponibles :

- WHO-ART/MedDRA pour coder les EIM observés ;
- WHO ICD pour coder les indications ;
- WHO Drug Dictionary qui utilise la classification ATC pour coder les médicaments.

A la date du 31 décembre 2015, Vigibase contient plus de 12 millions de cas d'effet indésirable médicamenteux, cette centralisation permet la détection des signaux à l'échelle nationale et internationale afin d'identifier les risques liés à l'utilisation des médicaments et de mettre en place des actions pour assurer la sécurité des patients.

Cette dernière analyse sera présentée dans la partie « discussion » au même titre que les données internationales obtenues par une recherche bibliographique exhaustive au niveau de « science-direct » en utilisant les mots clé : grossesse, exposition médicamenteuse, tératologie, tératovigilance, pharmacovigilance, médicaments, thalidomide, diethylstilbestrol, fer, acide valproïque, fenugrec, malformation congénitale, hydrocéphalie, fente labio-palatine, etc.



Résultats

Partie 1 : Description du système national de Tératovigilance

1. Description de la structure de TRV :

L'unité de Tératovigilance (UTRV) au Maroc, a été créée en 2000, au sein du Centre National de Pharmacovigilance (CNPV), elle constitue un département du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM). Les relations administratives et techniques de cette unité sont décrites dans l'organigramme 2, lui même dépendant de l'organigramme 1 ci dessous (Figure 1 et 2).

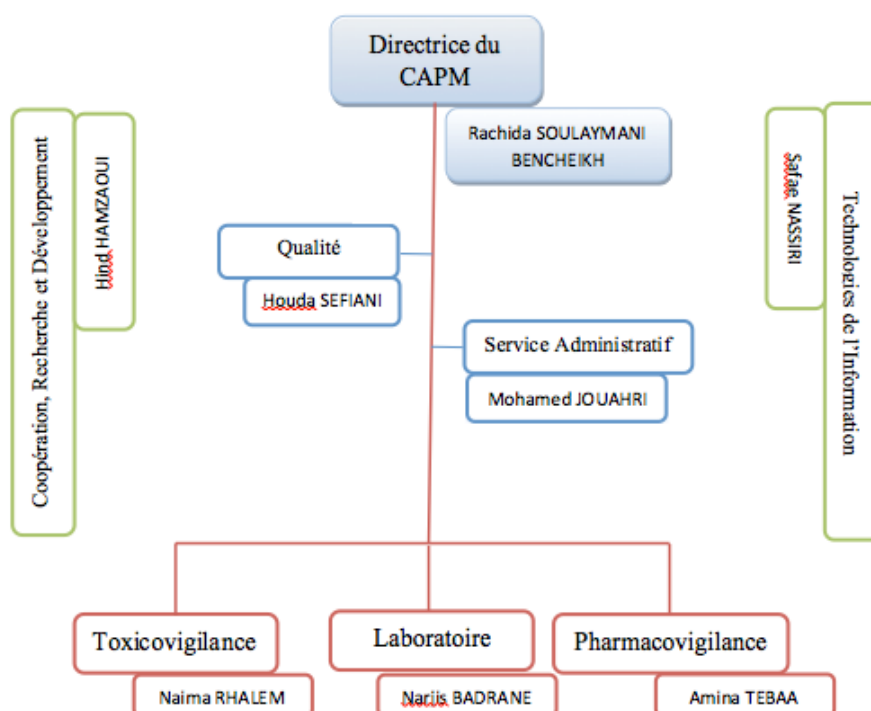


Figure 1 : Organigramme 1 du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc

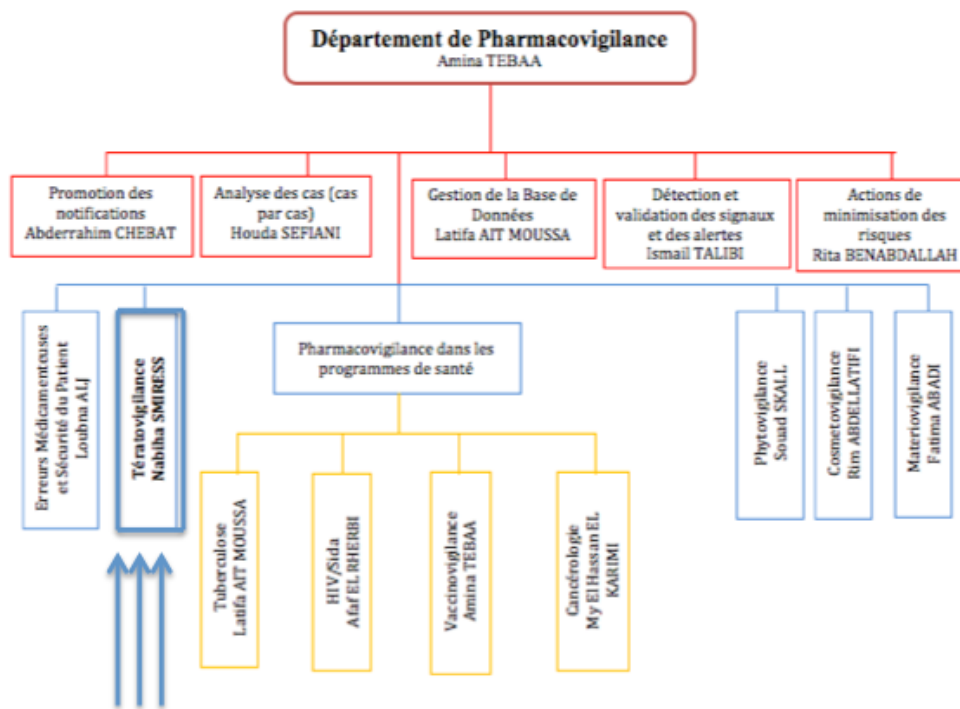


Figure 2 : Organigramme 2 du Centre National de Pharmacovigilance

D'un point de vue réglementaire, l'activité de Tératovigilance si elle n'a pas été explicitement mentionnée dans la première circulaire définissant le CAPM N° 2DR/10 de 1992 cette activité est clairement décrite dans la circulaire N° 003 de 2016 relative au Système National de Pharmacovigilance (Annexe 3).

Cette activité est également mentionnée dans les bonnes pratiques de Pharmacovigilance de 2006 actualisées en 2011.

L'UTRV a pour mission de mettre en place les procédures techniques de fonctionnement du système national de Tératovigilance, de définir les orientations de la Tératovigilance et de veiller au respect des procédures des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance.

L'UTRV est chargée de :

- Organiser les activités techniques de la Tératovigilance au niveau national et régional ;
- Gérer la base de données nationale des NET des produits de santé et des DI sur la grossesse et l'allaitement ;
- Assurer les relations avec le centre international de pharmacovigilance d'Uppsala ;
- Générer des alertes dans le domaine de la Tératovigilance et saisir, à travers le CNPV, la Commission Nationale de Pharmacovigilance chaque fois que cela s'avère nécessaire ;
- Donner un avis technique sur la sécurité des produits de santé chez la femme enceinte et allaitante ;
- Réaliser et coordonner toute enquête visant à mieux évaluer l'ampleur d'un évènement indésirable de Tératovigilance ;
- Assurer l'information sur l'usage rationnel des produits de santé chez la femme enceinte et allaitante auprès des autorités, des professionnels de santé, des médias et du public ;
- Participer à l'enseignement et à la formation des professionnels de santé sur la Tératovigilance ;
- Assurer des campagnes de prévention auprès du public pour diminuer la morbi-mortalité liée à l'usage irrationnel des produits de santé chez la femme enceinte et allaitante ;
- Coordonner et développer la Tératovigilance au sein du programme de santé « mère et enfant ».

Budget : L'UTRV fonctionne grâce aux subventions budgétaires du Ministère de la Santé allouées au CAPM; Ce budget est renforcé par des budgets ponctuels alloués par l'OMS.

Moyens matériels : L'UTRV bénéficie de tous les moyens techniques et logistiques dont dispose le CAPM. Ces moyens permettent un fonctionnement optimal en terme de locaux, matériel informatique, moyens de communication (téléphone, fax, internet..).

Ressources Humaines : Un médecin pharmaco- toxicologue à temps plein est chargé de coordonner cette activité, il bénéficie du soutien administratif et technique de tout le staff du CAPM (52 membres) dont 17 médecins effectuant la garde 24h sur 24 par téléphone pour répondre aux demandes d'information dont celle relative à la TRV. Il bénéficie par ailleurs de l'expertise disponible aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur du CAPM :

- *Expertise à l'intérieur du CAPM* :

L'UTRV bénéficie de l'expertise existante au sein du CNPV en particulier et du CAPM en général. En effet, le CAPM dispose d'expertise variée incluant les différents types de vigilances spécifiques (vaccinovigilance, phytovigilance, toxicovigilance, etc.) ainsi que tout ce qui est relatif aux outils techniques et méthodes utilisées.

- *Expertise à l'extérieur du CAPM* :

L'UTRV bénéficie par ailleurs de l'expertise du réseau national de Tératovigilance composé de pharmaciens, gynécologues, pédiatres, généticiens, radiologues, anatomopathologistes, sages femmes etc. Ce réseau a été créé en 2006, il se réunit mensuellement pour la discussion des cas marquants. Il permet d'optimiser l'action en harmonisant les données recueillies et leur suivi, par la génération ou la réponse rapide à une alerte, la création de campagnes de prévention auprès de la population et par la réalisation d'études collaboratives en Tératovigilance.

2. Description du processus de Tératovigilance :

Le fonctionnement de l'unité de Tératovigilance adhère au système qualité du CAPM [19] cette unité suit le même processus général de fonctionnement du système de Pharmacovigilance en particulier et du système de vigilance sanitaire en général et elle a développé cinq procédures de fonctionnement (Tableau II).

Ce processus est décrit ci dessous (Figure 3).

Tableau II : Procédures de Tératovigilance

Procédure	Référence
1. Procédure de déclaration des cas de Tératovigilance	PRI/PV/007/001 version 1
2. Procédure de gestion des cas de Tératovigilance parvenus au départ de l'information toxicologique	PRI/PV/007/001 version 1
3. Procédure de saisi des cas de Tératovigilance sur vigiflow	PRI/PV/007/001 version 1
4. Procédure de gestion d'une alerte	PRI/PV/007/001 version 1
5. Procédure de gestion d'une demande d'information en Tératovigilance	PRI/PV/007/001 version 1

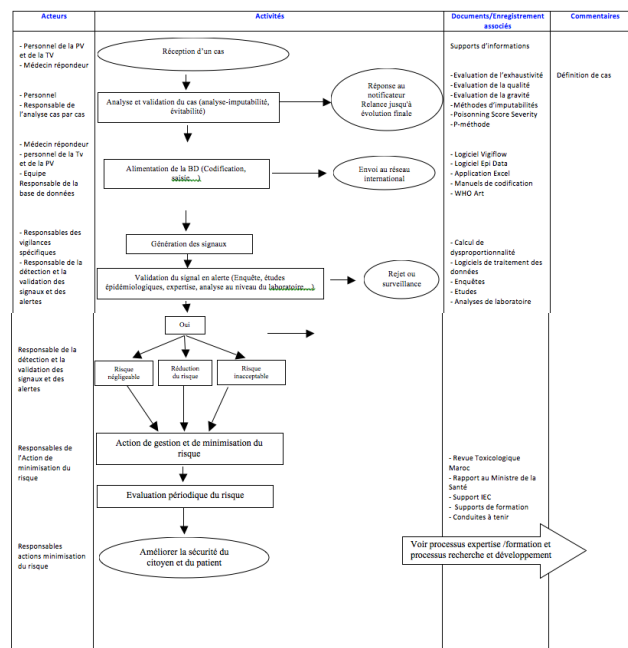


Figure 3 : Processus de Tératovigilance

Dans son fonctionnement quotidien, l'UTRV assure (Figure 4):

- Recueil exhaustif des notifications d'évènement indésirable de Tératovigilance qui lui sont communiquées par :
 - Les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, médecins dentistes et personnel paramédical) du secteur public, semi-public et privé ;
 - Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance ;
 - Le Centre Anti Poison du Maroc (CAPM) ;
 - Les laboratoires fabricants des produits de santé ;
 - Le Public.
- Validation et analyse de chaque effet indésirable déclaré (imputabilité, évitabilité, recherche de la cause profonde,...) et formulation des réponses aux notificateurs chaque fois que nécessaire. Il procède à l'envoi régulier de tous les cas au Centre international de Pharmacovigilance de l'OMS via le logiciel Vigiflow ;
- Alimentation, maintien et gestion de la Base de Données Nationales sur les effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé avec la production et la diffusion d'un rapport trimestriel et annuel à l'intention des différents intervenants du Système National de Pharmacovigilance ;
- Génération des signaux relatifs à des manifestations indésirables qualitativement ou quantitativement anormales ;
- Validation des signaux en alertes en procédant aux investigations nécessaires et saisie de la Commission Nationale de Pharmacovigilance, ou tout autre département concerné, chaque fois que cela s'avère nécessaire ;
- Participation à la mise en place des actions de minimisation des risques en concertation avec les départements concernés.

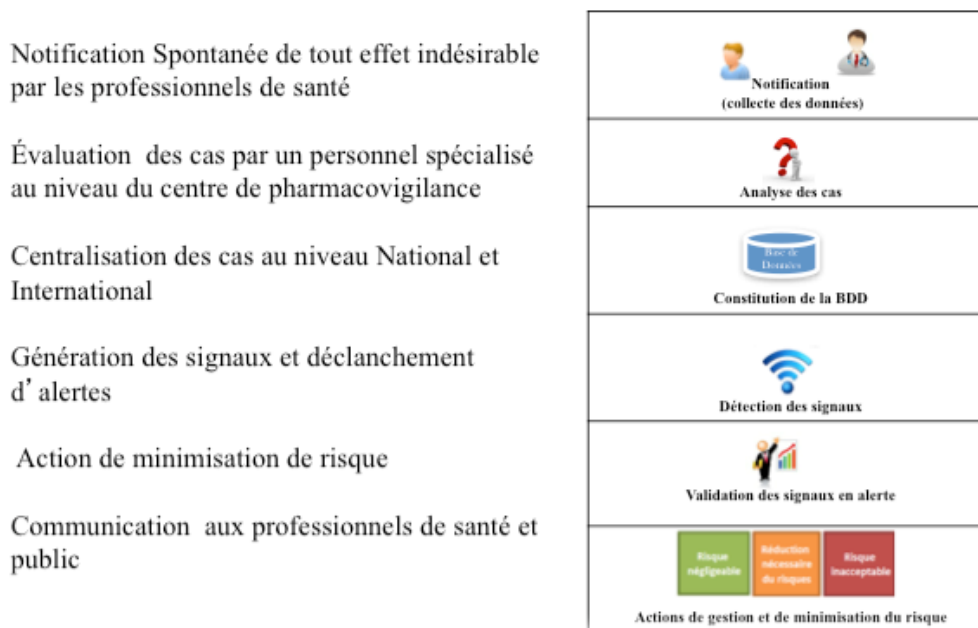


Figure 4 : Méthode de travail du système National de Tératovigilance

L'UTRV assure la réponse à toute demande d'information sur l'innocuité d'un produit de santé chez la femme enceinte ou allaitante. Les professionnels de santé et le public peuvent contacter l'UTRV à travers la ligne téléphonique du CAPM fonctionnant 24h/24 et 7j/7 (0 801 00 180) ce service est fonctionnel grâce au roulement de médecins spécialisés en Pharmacotoxicologie.

L'analyse des données quantitatives relatives au processus de TRV fait l'objet de la partie 2 de notre travail.

3. Description des actions d'impact en Tératovigilance :

L'UTRV développe des activités ayant pour objectif de minimiser le risque tératogène par une rationalisation de l'usage des produits de santé, essentiellement les médicaments et certaines plantes, chez la femme enceinte et allaitante. Ces activités résident dans les axes suivants :

- L'information :

L'unité de Tératovigilance dispose d'un service d'information bénéficiant largement de la ligne téléphonique 24h/24 et 7 jr/7 du CAPM. Les résultats de cette activité seront présentés dans la « partie 2 » du chapitre « Résultats ».

- Etudes

Des études ponctuelles de TRV ont été menées au niveau du CHU Ibn Sina à Rabat :

- L'étude intitulée « retentissement fœtal et néonatal de la prise des médicaments et/ou des plantes médicinales par la parturiente » Il s'agit d'étude prospective de type cohorte réalisée sur une période de six mois du 01/03/2006 au 31/08/2006 au niveau de la maternité Souissi et du service de pédiatrie 5 Centre National de Référence en Néonatalogie de l'hôpital d'enfant du CHU de Rabat ;
- L'étude intitulé « Retentissement embryo-fœtal de la prise des médicaments et/ou plantes médicinales par la femme enceinte » c'est étude prospective de type cohorte réalisée sur une période de deux mois s'étalant du 16/02/2009 au 15/04/2009 .Elle s'est déroulée à la maternité Souissi et au service de radiologie à l'hôpital d'enfant de Rabat avec l'unité de Tératovigilance au Centre Marocain Antipoison et de pharmacovigilance ;
- L'étude intitulée « Fenugrec et grossesse : quels risques encourus ? ». Il s'agit d'étude prospective au niveau des maternités Souissi et des Orangers CHU Rabat en 2012 ;

- L'étude intitulée « Registre des malformations congénitales ». Il s'agit d'étude prospective au niveau de la maternité des Orangers CHU Rabat en 2013.

Ces études ont permis d'évaluer la fréquence de la consommation des produits de santé durant la grossesse et celle des malformations congénitales et de pathologies néonatales coïncidant avec cette prise et ont permis aussi de soulever des hypothèses quant à l'implication de certains produits de la pharmacopée traditionnelle dans la survenue de malformations congénitales graves.

- Sensibilisation de la population :

Pour renforcer le système national de Tératovigilance et améliorer la qualité des pratiques professionnelles, l'« information, éducation, communication » est l'élément moteur pour changer le comportement de la population marocaine vis-à-vis des problèmes de l'automédication et de l'utilisation de la pharmacopée traditionnelle pendant la période de grossesse et d'allaitement. Pour atteindre ces objectifs, il fallait faire des formations aux professionnels de santé dans le domaine de la TRV afin de transmettre les connaissances nécessaires et faire adopter les attitudes indispensables au changement du comportement vis-à-vis de la prise en charge thérapeutique de la femme enceinte et allaitante.

Plusieurs actions sont consacrées à la sensibilisation de la population par les moyens suivants :

- **Affiche éducative :** (Figure5)

Des affiches éducatives ont été produites en vue de susciter des changements de comportements de la femme enceinte vis-à-vis de la prise de médicaments et de plantes.



Figure 5 : Affiche éducative à la Tératovigilance

• Dépliant éducatif : (Figure 6)

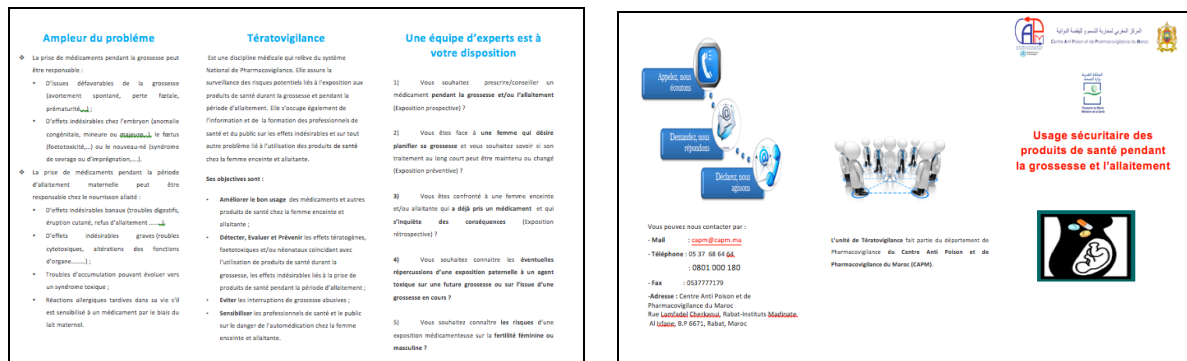


Figure 6 : Dépliant éducatif à la Tératovigilance

- **Emissions Radio et télévisées :**

Depuis sa création, plusieurs émissions de radio et télévisées ont fait l'objet de sensibiliser la population à ce sujet.

L'année 2014 et particulièrement 2015 ont été active dans ce sens (Tableau III).

Tableau III : Interventions dans les émissions radio en 2015

Titre de l'intervention	Chaine
Médicaments et Grossesse	Médi 1- 26 février
Médicaments et allaitement	Médi 1 -19 Mars
Tabagisme et Grossesse et Allaitement	Médi 1-26 mars
Diabète et Grossesse	Médi 1- 23 Juin
Asthme et Grossesse et allaitement	Médi 1- 9 septembre
HTA et Grossesse	Médi 1- 29 octobre
Grippe et Grossesse	Médi 1- 14 novembre
Promotion de la PV dans le cadre du 9^e congrès national du SMPV	RTM - 18 décembre 2015

- Information et formation des professionnels de santé :

- Séances de formation Intégration de la Tératovigilance dans les modules de formation en pharmacovigilance (9 cours) et Formation de plusieurs médecins, pharmaciens, sages-femmes, infirmiers et industriels pharmaceutiques en Tératovigilance ;

- Participation aux congrès et aux séminaires suite à la création de l'unité de Tératovigilance et pour faire connaître ses attributions des communications orales et affichées sur la Tératovigilance ont fait l'objet de participations à des congrès et des manifestations scientifiques.

L'année 2015 était une année exceptionnelle car le thème du 9^e Congrès National de Pharmacovigilance a été consacré totalement à la TRV et à l'usage sécuritaire des produits de santé chez la femme enceinte et allaitante.



Figure 7 : 9^e congrès national de Pharmacovigilance

Tableau IV : Participation aux congrès et aux manifestations scientifiques

Communication orale	Cible
Médicaments et grossesse : Tératovigilance»	7eme colloque Médical et pharmaceutique, la pratique médicale : droits et devoirs
Champs d'application de la Pharmacovigilance	Congres National de Pharmacovigilance
Notification des cas de Tératovigilance	1 ^{er} séminaire (ERT de l'équipe de recherche en Tératovigilance, Faculté de médecine Rabat
Tératovigilance des plantes médicinales	2 ^e séminaire (ERT de l'équipe de recherche en Tératovigilance, Faculté de médecine Rabat)
Tératovigilance	3 ^e séminaire (ERT de l'équipe de recherche en Tératovigilance, maternité les orangers Rabat
Réseau de Tératovigilance	4 ^e séminaire (ERT de l'équipe de recherche en Tératovigilance, maternité les orangers Rabat
La mise en place d'un réseau de Tératovigilance au niveau du centre national de la santé reproductive – maternité des orangers-CHIS Rabat	Faculté de médecine Rabat de l'équipe de recherche de Tératovigilance (ERT), CAPM
La Tératovigilance	5 ^e séminaire du Centre Universitaire de Pharmacovigilance (C.U.PV)
conférence de Tératovigilance au profit des étudiantes sages-femmes.	Conférence à l'institut de formation des cadres de santé (IFCS)
Imputabilité des cas de Tératovigilance notifiés.	Premier staff de Tératovigilance de l'équipe de recherche de Tératovigilance (ERT), CAPM
Imputabilité des cas de Tératovigilance notifiés	Deuxième staff de Tératovigilance de l'équipe de recherche de Tératovigilance (ERT), CAPM
Imputabilité des cas de Tératovigilance	staff de Tératovigilance de l'équipe de recherche de Tératovigilance (ERT), CAPM
Quelle Tératovigilance au Maroc ? Etat des lieux	9 ^e Congres National de Pharmacovigilance « Pharmacovigilance, grossesse et allaitement : Vers un usage Sécuritaire des médicaments et des produits de santé

Tableau V : Articles de Tératovigilance publiés

Titre de l'article	Revue	Auteurs
Tératovigilance	DoctineWS, octobre 2011	N.SMIRESS
Grossesse et reflux gastro-œsophagien.	Infosanté N°5 septembre-octobre 2014	S.SKALLI, E.FERREIRA
Diabète gestationnel et pré-gestationnel : Enjeux et spécificités de la prise en charge	Infosanté N°6 Janvier-Février 2015	S.SKALLI, N.SMIRESS, L.SEKKOUR, E.FERREIRA
Hypothyroïdie diagnostiquée au cours de la grossesse : Un équilibre à peaufiner	Infosanté N°7 Mars Avril 2015	S.SKALLI, S.BOUHSAIN, M.KHARMACH, N.SMIRESS, E.FERREIRA
Tabac et grossesse	Infosanté N°8 2015	S.SKALLI, N.SMIRESS....
Médicaments et allaitement : Quelles compatibilités	DoctineWS N° 78 Juin 2015	S.SKALLI
AINS et grossesse : mise au point sur les contres indications	DoctineWS N° 83 décembre 2015	N.SMIRESS

○ Publication internationale :

Le problème national de la tératogénicité du fenugrec a fait l'objet de publication dans la revue « International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research » [20].

○ Communications :

Tableau VI : Communications sur la Tératovigilance en 2015

Titre de la communication	Cible	Date
Atelier sur médicaments grossesse et allaitement	les pharmaciens des syndicats de Larache - Ksar El kebir	5 Mai 2015
Médicaments grossesse et allaitement	Cours dispensés pour les sages femmes (30 h)	Mai-Juin 2015
Médicaments grossesse et allaitement	Formation continue des pharmaciens d'officine	4 Juin 2015
Médicaments grossesse et allaitement	Pharmaciens en Officine Expo	4 Mars,
Quid de l'innocuité des médicaments et autres produits de santé pendant la grossesse et l'allaitement	Gynécologues-obstétriciens amicale AGON (gynéco-obstétriciens du Nord)	26 mars 2015
Les médicaments pendant la grossesse et l'allaitement	Cours DU Pharmacie Clinique	25 Avril 2015
Conférence sur les médicaments pendant la grossesse et l'allaitement	La journée médicale des médecins de santé publique	5 décembre 2015
Conférence sur la prescription des multivitamines pendant la grossesse et l'allaitement	9 ^e congrès national de PV (SMPV)	18 décembre 2015
Atelier sur médicaments grossesse et allaitement	Les pharmaciens des syndicats de Larache - Ksar El kebir	5 Mai 2015

Partie 2 : Analyse de l'activité de Tératovigilance

1. Résultats communs aux demandes d'information (DI) et aux notifications d'évènement indésirable en Tératovigilance (NET) :

1.1. Fréquence des DI et des NET par rapport à l'ensemble des cas recueillis :

Entre 2000 et 2015, période durant laquelle notre étude a été réalisée, le CAPM a reçu 869 notifications en TRV, dont 570 demandes d'information (DI) et 299 notifications d'évènements de Tératovigilance (NET). Les demandes d'informations constituaient presque deux tiers de l'ensemble des données recueillies soit 65,6% (Figure 9).

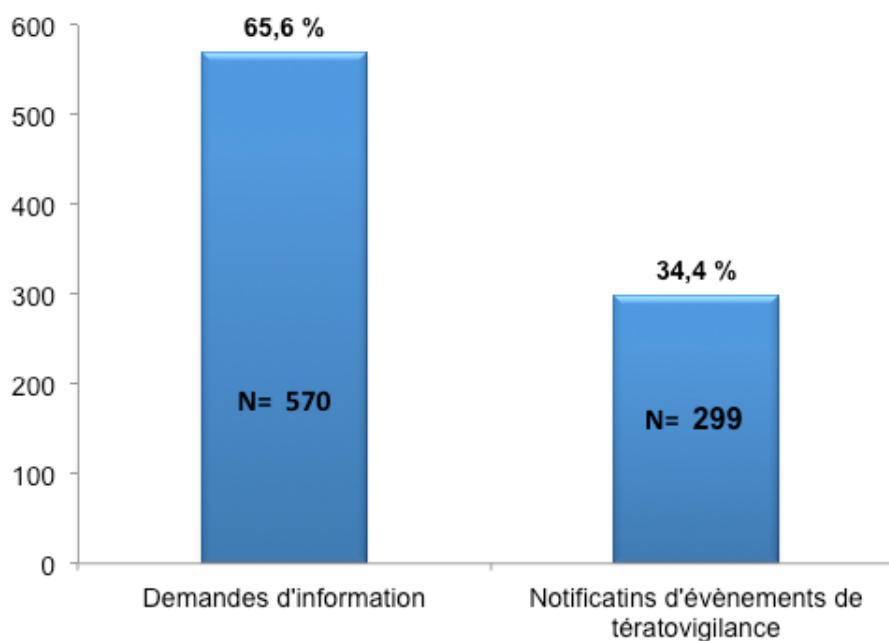


Figure 9 : Répartition des cas de TRV en DI et NET

1.2. Répartition des cas de Tératovigilance selon le temps et l'espace :

1.2.1 Répartition des cas de TRV selon les années :

Entre 2000 et 2015, on note une augmentation régulière du nombre de cas de Tératovigilance avec une moyenne annuelle de 54,3 cas. Cette évolution est caractérisée par deux périodes distinctes, la première de 2000 à 2005 où l'évolution n'était que de 2% , et la deuxième de 2006 à 2015 où l'évolution a connu une fluctuation variant entre une minima de 2,9% et une maxima de 16,5% (Figure 10).

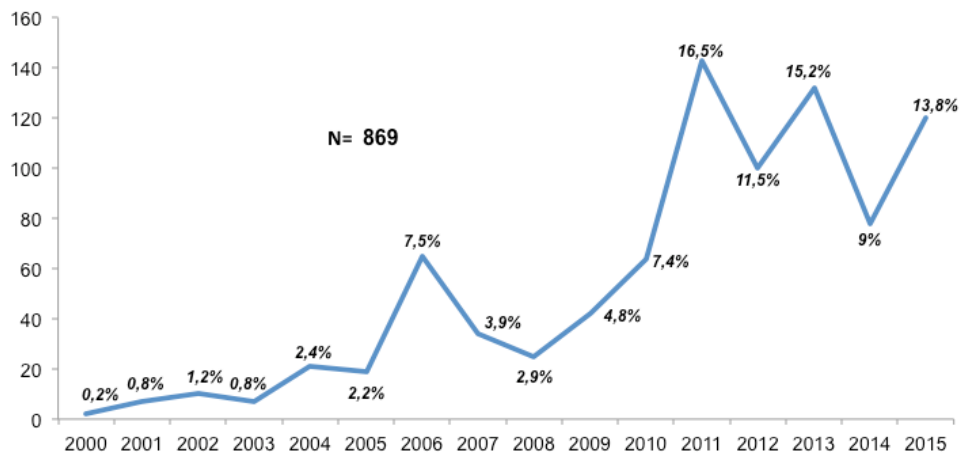


Figure 10 : Distribution des cas de TRV en fonction des années

En dissociant les cas reçues en DI et en NET, on observe que les NET présentaient 3 pics en 2006, 2011 et en 2013, avec un pourcentage respectif de 16%, 22,4% et 27%. Ceci s'explique par la collecte active des cas réalisée par le CAPM durant ces années.

Le tracé des DI a connu une évolution progressive durant cette période d'étude, particulièrement durant l'année 2015 avec 99 cas (Figure 11).

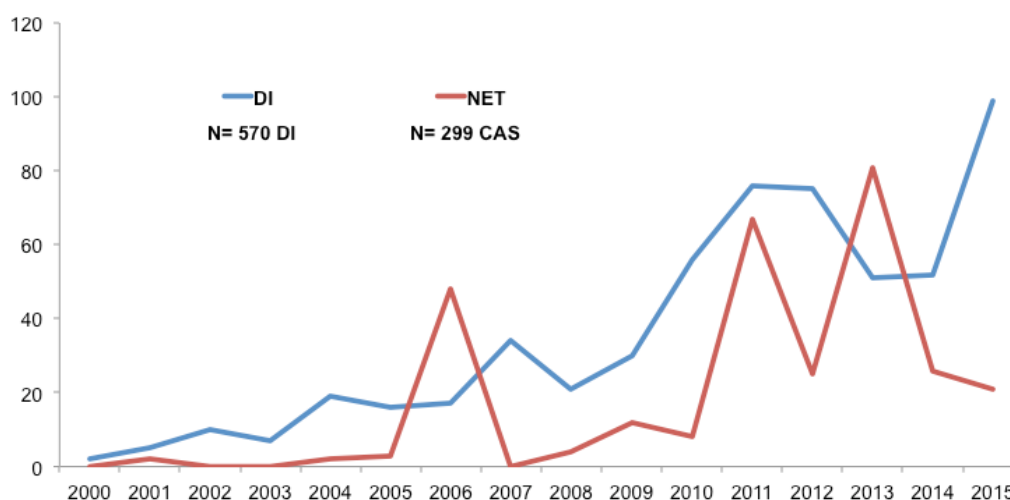


Figure 11 : Distribution des DI et des NET en fonction des années

1.2.2. Répartition des cas de TRV selon les régions territoriales :

Les notifications provenaient de toutes les régions du Maroc, avec un pourcentage élevé pour les régions de « Rabat-Salé-Kenitra » et du « Grand Casablanca » avec un pourcentage respectif de 65,8% et 13,2% (Tableau VII).

Tableau VII: Distribution des cas de TRV et leurs pourcentages selon les régions

Région	Effectifs	Pourcentage (%)
Doukala -abda	1	0,1
Daraa-Tafilalt	3	0,4
Laayoune-Boujdour-Sakia El Hamra	4	0,5
Bnimelel-Khnifra	6	0,7
Gharb chrarda bnihsen	6	0,7
Souss-Massa-Draa	11	1,3
Oriental	14	1,7
Marrakech -Safi	17	2,0
Fès - Meknès	47	5,6
Tanger-Tétouan-Al-Hoceima	68	8,1
Grand Casablanca	111	13,2
Rabat-Salé-Kenitra	553	65,8
Total	841	100

1.2.3. Distribution des cas de TRV selon le lieu de provenance :

Les cas de TRV provenant d'une structure sanitaire viennent en tête de liste avec 79,9% des cas, suivis des cas provenant du domicile 16,8% et puis des cas provenant de l'industrie pharmaceutique (3,3%) (Figure 12). Presque la moitié des cas de TRV provenait des centres hospitalo-universitaires (57,5%) (Tableau VIII).

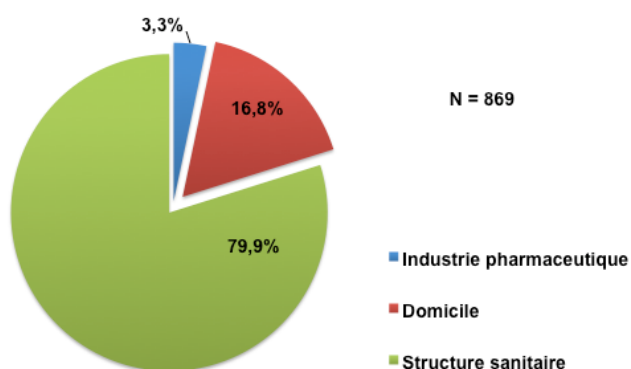


Figure 12 : Distribution des cas de TRV
selon le lieu de provenance

Structure sanitaire	Effectif	(%)
CHU	399	57,5
CHP	105	15,1
Cabinet médical	88	12,7
clinique	2	0,3
Officine	71	10,2
CAPM	20	2,9
Délégation	3	0,4
INH	6	0,9
total	694	100

Tableau VIII : Distribution des cas de TRV
selon les structures sanitaires

1.3. Répartition des cas de TRV selon le mode de notification :

Les notifications passives constituaient 72,2% de l'ensemble des cas recueillis.

Les NET étaient surtout actives avec 242 notification sur un total de 299. Par contre toutes les DI étaient passives (Tableau IX).

Tableau IX : Répartition des cas de TRV selon le mode de notification

Mode de la notification	DI	NET	Effectif total	%
Actif	0	242	242	27,8
Passif	570	57	627	72,2
Total	570	299	869	100

1.4. Répartition des cas de Tératovigilance selon le moyen de notification :

La transmission des cas par téléphone était le moyen de notification le plus utilisé avec 59,8%, dont 78,7% provenaient de la réponse téléphonique et 21,3% à travers le téléphone de la Pharmacovigilance (Figure 13).

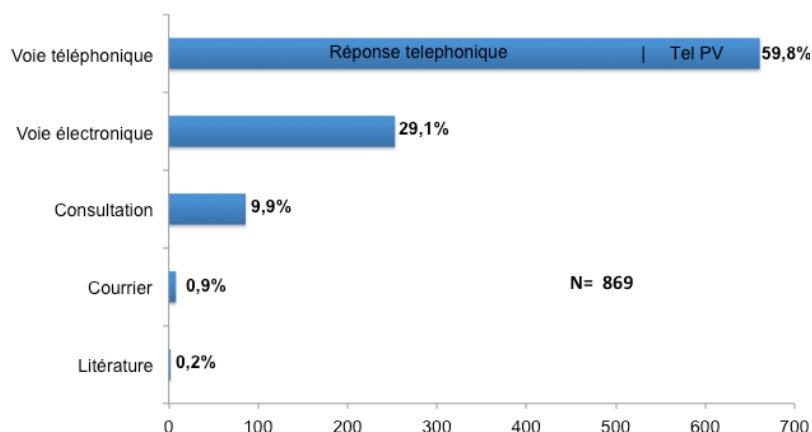


Figure 13 : Distribution des cas de TRV selon le moyen de déclaration

Le tableau suivant informe du nombre exact des moyens de notification selon les DI et NET (Tableau X).

Tableau X : Répartition des cas de TRV selon le moyen de déclaration

Moyen de notification	NET	DI
Littérature	2	0
Courrier	2	6
Consultation	59	27
Voie électronique	195	58
Voie téléphonique	41	479
Total	299	570

1.5. Répartition des cas de Tératovigilance selon le demandeur :

Les professionnels de santé venaient en tête de liste avec 694 cas (79,9%). Le public représentait 16,9% des cas. La majorité des NET étaient déclarées par des professionnels de santé (94%) (Tableau XI).

Tableau XI : Répartition des cas de Tératovigilance selon le demandeur

Demandeur	DI	NET	Effectif total	%
Professionnels de santé	410	284	694	79,9
Industrie pharmaceutique	21	7	28	3,2
Public	139	8	147	16,9
Total	570	299	869	100

Sur 694 professionnels de santé, 80,5% étaient des médecins et 18,7% des pharmaciens (Tableau XII).

Tableau XII : Répartition des cas de TRV selon les professionnels de santé

Professionnels de santé	DI	NET	Effectif total	%
Médecin	332	227	559	80,5
Pharmacien	73	57	130	18,7
Dentiste	1	0	1	0,1
Infirmier	1	0	1	0,1
Etudiant en médecine	3	0	3	0,4
Total	410	284	694	100

Dans les catégories médecin, 29,5% des médecins étaient des gynécologues, 27,9% des généralistes et 25% des pédiatres. Aucun cas de NET n'a été déclaré par les généralistes, ces derniers sont plutôt des demandeurs d'information alors que les gynécologues et les pédiatres étaient plutôt des déclarants de NET (Tableau XIII).

Tableau XIII : Répartition des cas de TRV selon la spécialité médicale

Spécialité médicale	DI	NET	Effectif total	%
Gynécologue	55	110	165	29,5
Pédiatre	27	113	140	25,0
Généraliste	156	0	156	27,9
Autres	94	4	98	17,5
Total	332	227	694	100

2. Résultats de l'Analyse spécifique aux demandes d'information (DI) :

2.1. Objet de demande :

Les demandes d'information ont concerné la femme enceinte dans 398 DI (69,8%), et la femme allaitante dans 172 DI (30,2%) (Figure 14). Pour les femmes enceintes, le terme de grossesse a été précisé chez 282 femmes enceintes. 50,7% étaient au 1^{er} trimestre, 30,9% au 2^{ème} trimestre et 18,4% au 3^{ème} trimestre (Figure 15).

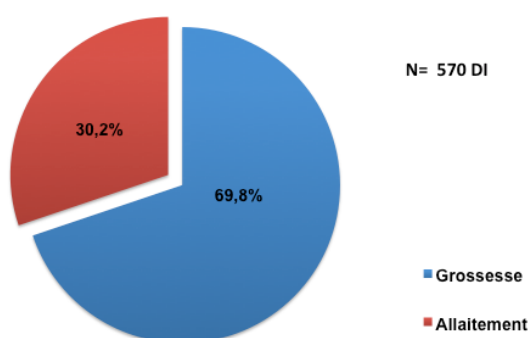


Figure 14 : Distribution des DI selon l'objet de demande

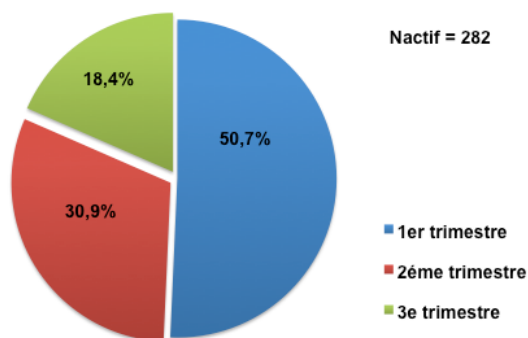


Figure 15 : Répartition des DI selon le terme de grossesse

2.2. Type de demande :

Parmi les 570 demandes d'information, 305 étaient des demandes rétrospectives (53,5%), 149 étaient prospectives (26,1%) et 116 étaient préventives (20,4%) (Figure 16).

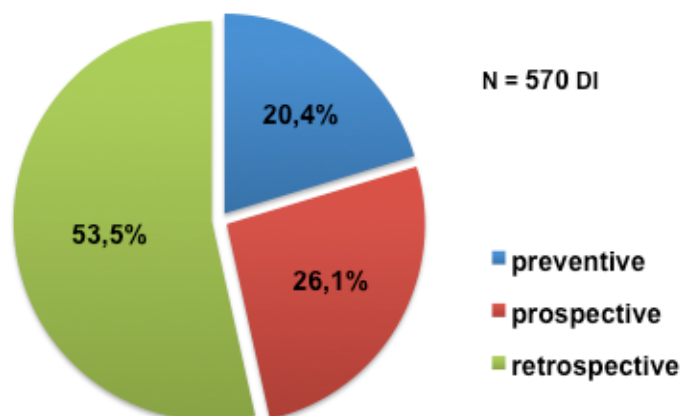


Figure 16 : Distribution des DI selon le type de demande

2.3. Produit de santé en cause :

538 DI (94,4%) concernaient des médicaments et 32 DI (5,6%) concernaient des plantes médicinales. Aucun autre produit de santé n'a fait l'objet de demande (Figure 17).

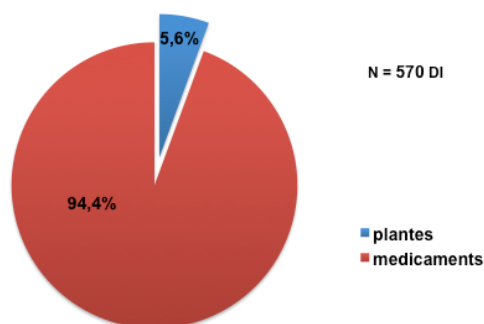


Figure 17 : Répartition des DI en fonction de la classe du tératogène

Sur les 537 médicaments et selon le premier niveau de la classification ATC, 125 DI concernaient le système nerveux, 87 concernaient le système digestif et métabolisme et 80 concernaient les anti infectieux, avec des pourcentages respectifs de 23,3%, 16,2% et 14,9% (Tableau XIV).

Tableau XIV : Répartition des DI en fonction du premier niveau de la classification ATC

Code ATC	Système pour lequel le médicament était destiné	Effectif	%
A	Système digestif et métabolisme	87	16,2
B	Sang et organes hématopoïétique	43	8,0
C	système cardio-vasculaire	19	3,5
D	dermatologie	22	4,1
G	système génito-urinaire et hormones sexuelles	29	5,4
H	préparation systémique hormonale, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	10	1,9
J	anti-infectieux (à usage systémique)	80	14,9
L	antinéoplasiques et agents immunomodulants	15	2,8
M	système musculo squelettique	36	6,7
N	système nerveux	125	23,3
P	produits antiparasitaires et insecticides	31	5,8
R	système respiratoire	32	6,0
S	organes sensoriels	5	0,9
V	Divers	3	0,6
total		537	100

Les autres niveaux de l'ATC étaient non exploitables vu la variété des médicaments objet de la demande d'information et vu la taille de l'échantillon.

3. Analyse spécifique aux notifications d'évènements en Tératovigilance (NET) :

3.1 Caractéristiques des femmes enceintes :

3.1.1. La situation matrimoniale :

Dans la rubrique notification d'effet tératogène, 97,2% des femmes avaient le statut « Marié » et 2,8% « Célibataire » (Figure 18).

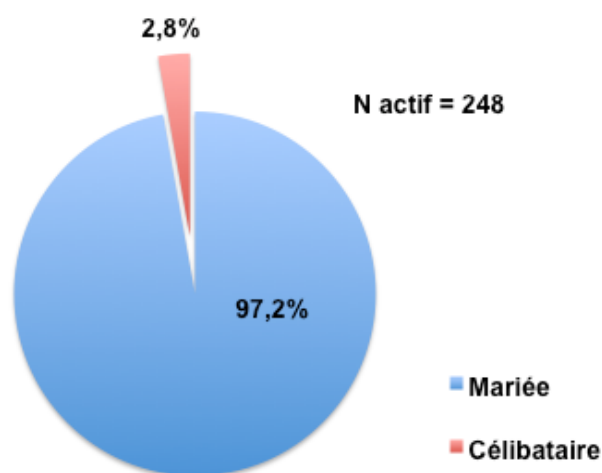


Figure 18: Répartition des NET selon la situation matrimoniale des femmes

3.1.2. L'âge maternel:

Les tranches d'âge [20-30] ans et [30-40] ans ont été les plus représentées avec un pourcentage respectif de 47,1% et 39,3% (Figure 19).

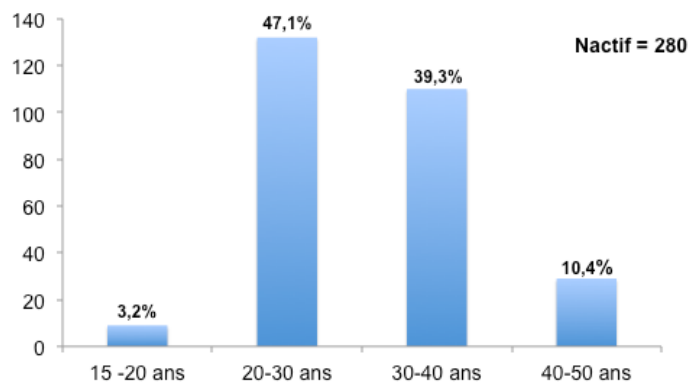


Figure 19 : Distribution des NET selon l'âge maternel

3.1.3. Le niveau socio-économique des femmes enceintes :

Tous les niveaux socio-économiques étaient représentés, avec une prédominance du bas niveau (48,6%) suivi par le niveau moyen (41,1%) (Figure 20). Précisons que 95,7% étaient des femmes au foyer contre 4,3% avec activité professionnelle

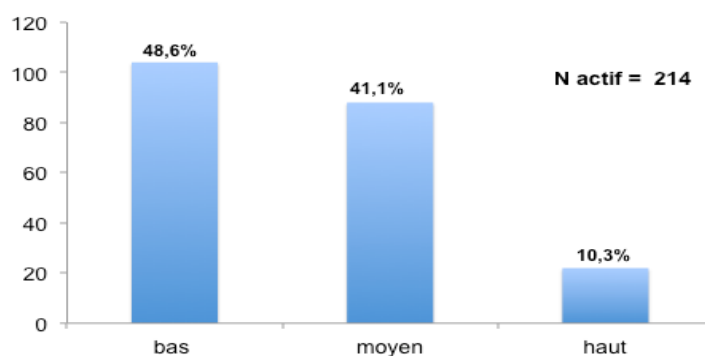


Figure 20 : Distribution des NET selon le niveau socio-économique des patientes

3.1.4. Les antécédents pathologiques des femmes enceintes :

On remarque que la majorité des patientes (80,3%) n'avaient pas d'antécédents pathologiques notables (Figure 21). Dans les 19,7% présentant des antécédents pathologiques, on note que les pathologies les plus fréquentes sont: l'HTA, l'épilepsie, l'asthme et le diabète (Tableau XV).

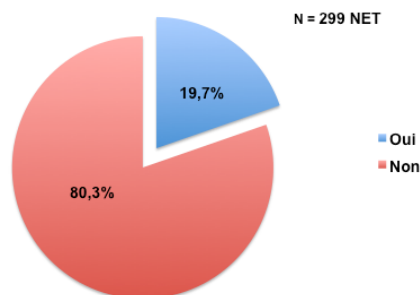


Figure 21 : Distribution des NET selon les antécédents pathologique des femmes enceintes

Tableau XV : Distribution des NET selon le type de pathologie maternelle

ATCD pathologiques	Effectif	%
Asthme	6	10,2
Diabète	6	10,2
Diabète gestationnel	4	6,8
Hypertension artérielle (HTA)	16	27,1
HTA gravidique	1	1,7
Epilepsie	12	20,3
Hyperthyroïdie	1	1,7
Hypothyroïdie	2	3,4
Adénome hypophysaire	1	1,7
Cancer du sein	2	3,4
Lupus	1	1,7
Recto-colite hémorragique	1	1,7
Rhumatisme	2	3,4
Troubles psychiatriques	3	5,1
VIH	1	1,7
Total	59	100

3.1.5. Les antécédents toxiques des femmes enceintes :

99% des femmes enceintes n'avaient aucun antécédent toxique. 3 cas seulement avaient des antécédents toxiques soit 3% de l'ensemble des cas : 2 cas d'alcoolisme et un cas de toxicomanie (Tableau XVI).

Tableau XVI: Distribution des NET selon les antécédents toxiques des femmes enceintes

ATCD toxiques	Effectif	%
Alcool	2	0,7
Toxicomanie	1	0,3
Aucun	296	99
Total	299	100

3.1.6. Les antécédents obstétricaux des femmes enceintes :

3.1.6.1. Gestité et Parité:

Sur les 225 notifications précisant la gestité, on remarque que 60% étaient des multigestes (>1 geste) contre 40% primigestes (=1 geste) (Figure 22). Sur les 225 notifications précisant la parité, 49,3% étaient des multipares (>1 parité), 39,6% étaient des primipares (=1 parité) et 11,1% des nullipares (=0 parité) (Figure 23).

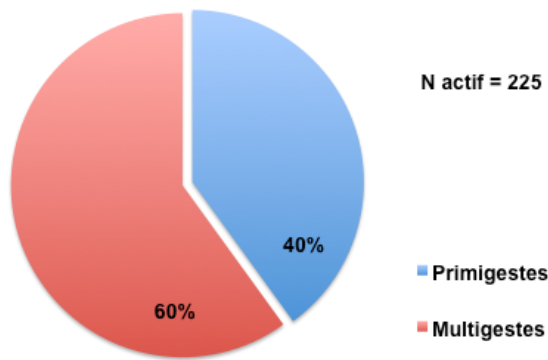


Figure 22 : Répartition des NET selon la gestité

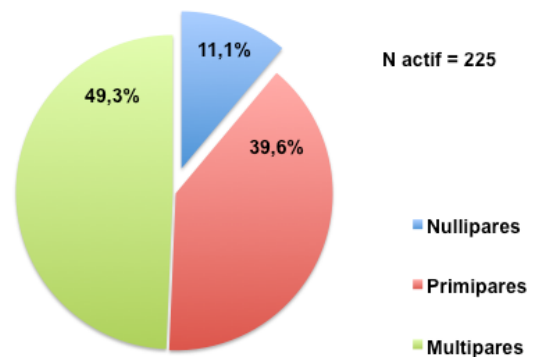


Figure 23 : Répartition des NET selon la parité

3.1.6.2. ATCD obstétricaux pathologiques :

Seulement 43 femmes (19,1%) avaient des antécédents obstétricaux pathologiques contre 182 femmes (80,9%) sans antécédents (Figure 24). Ces 43 femmes rapportaient quatre types de pathologies : la fausses couche (62,8%), la mort fœtale in utero (23,3%), le décès per-partum (9,3%) et la prématurité (4,7%) (Figure 25).

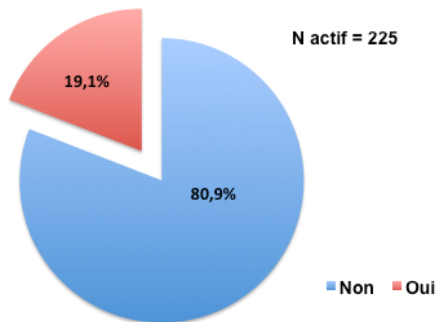


Figure 24 : Répartition des NET selon les antécédents obstétricaux pathologiques des femmes

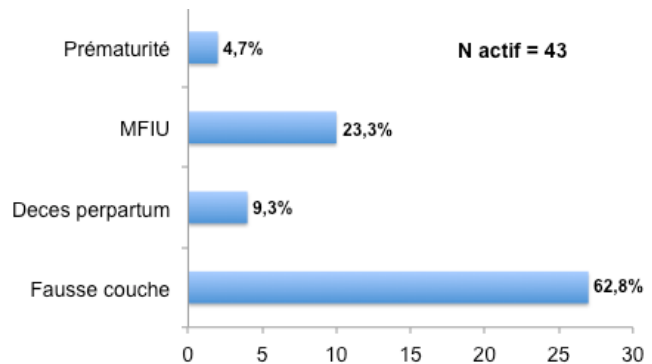


Figure 25 : Répartition des NET selon le type de pathologie obstétricale

3.1.6.3 Antécédents de malformation :

4,9% des femmes rapportaient la notion d'ATCD malformatifs congénitaux (Figure 26).

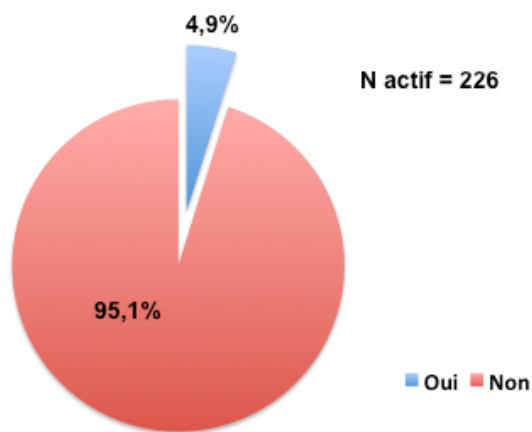


Figure 26 : Répartition des NET selon les ATCD de malformation

3.1.7. La consanguinité des parents :

La fréquence globale des non consanguins était de 81,3% contre 18,7% des consanguins (Figure 27).

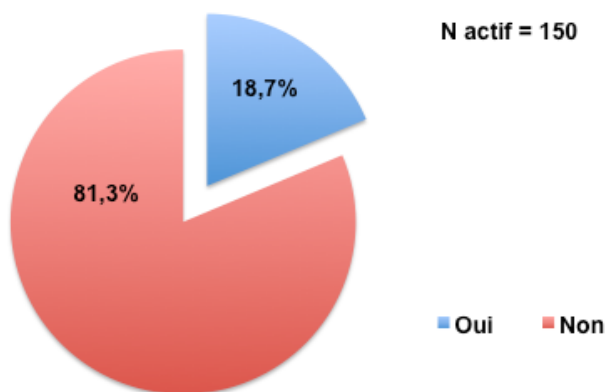


Figure 27 : Répartition des NET selon la consanguinité des parents

3.2. Caractéristiques du produit de santé incriminé :

3.2.1. La classe du produit de santé :

Les cas avec notion de prise medicamenteuse seule (non associé aux plantes) occupaient la tete de liste avec 162 notifications (54,2%), suivis par la prise de plante seule (non associé aux médicaments) avec 95 notifications (31,8%). Les cas rapportant une prise associée d’au moins un médicament et une plante constituaient 14% des cas (Figure 28).

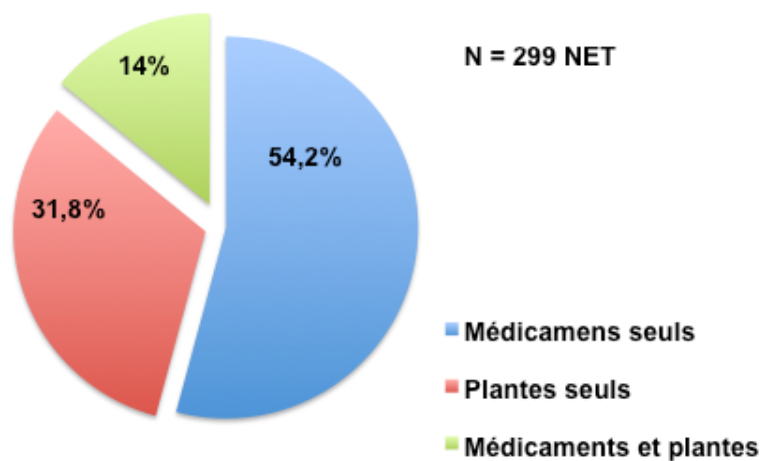


Figure 28 : Répartition des TRV en fonction de la classe du produit de santé

3.2.2. Les médicaments :

Dans 77% des cas, un seul médicament était incriminé, 16,2% des cas associaient deux médicaments et 6,9% des cas associaient trois médicaments (Figure 29).

34,9% des médicaments ont été pris durant toute la grossesse, 20,4% des médicaments ont été pris durant le 1^{er} trimestre seulement (Tableau XVII).

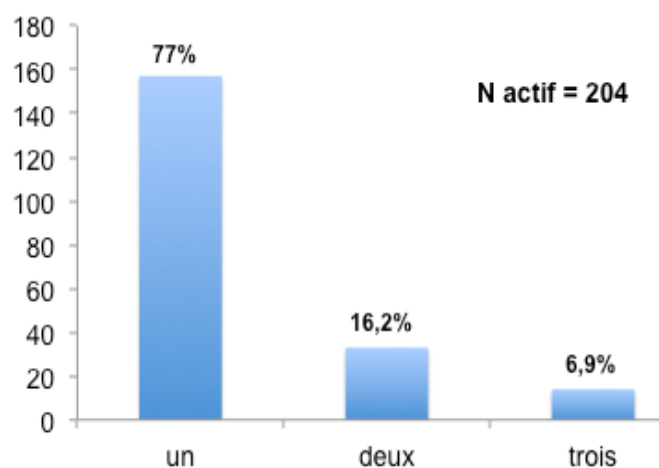


Figure 29 : Répartitions des NET en fonction du nombre de médicaments impliqués

Période d'exposition	Effectif	%
Préconceptionnelle	4	2,6
T1	31	31,6
T2	12	7,9
T3	28	18,4
T1+T2	7	4,6
T1+T2+T3	53	34,9
Total	152	100

Tableau XVII : Répartition des NET selon la période d'exposition aux médicaments

3.2.2.1. Le code ATC :

La classification de ces médicaments selon le premier niveau de la classification ATC a montré que 85 médicaments (34,1%) appartenaient au groupe B « Sang et organes hématopoïétiques », suivis du groupe N « Système nerveux » avec 18,1% et du groupe A « Système digestif et métabolisme » avec 16,1% (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Répartition des NET selon le premier niveau de la classification ATC

Code ATC	Système pour lequel le médicament était destiné	Effectif	%
A	Système digestif et métabolisme	40	16,1
B	Sang et organes hématopoïétique	85	34,1
C	Système cardio-vasculaire	19	7,6
D	Dermatologie	2	0,8
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles	6	2,4
H	Préparation systémique hormonale, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	3	1,2
J	Anti-infectieux (à usage systémique)	21	8,4
L	Antinéoplasiques et agents immun modulateurs	5	2,0
M	Système musculo squelettique	4	1,6
N	Système nerveux	45	18,1
P	Produits antiparasitaires, insecticides	1	0,4
R	Système respiratoire	18	7,2
total		249	100

3.2.2.2. La dénomination Commune Internationale (DCI) :

Le tableau ci-dessous rapporte les DCI impliquées dans au moins cinq notifications d'évènement tératogène. Les autres DCI sont rapportées dans le tableau en annexe (annexe 4). Le Fer occupait la tête de liste par rapport aux autres médicaments avec 32,9%, suivi des multivitamines (4%) et de l'acide acétylsalicylique (3,2%).

Tableau XIX : Répartition des médicaments selon la DCI

Médicament (DCI)	Code ATC	Effectif	%
Fer proteinsuccinilate	B03A	82	32,9
Multivitamine	A11AA03	10	4,0
Acide Acétylsalicylique	N02BA01	8	3,2
Acide Valproïque	N03AG01	7	2,8
Méthyl dopa	C02AB02	7	2,8
Paracétamol	N02AA59	7	2,8
Insuline	A10A	6	2,4
Salbutamol	R03CC02	6	2,4
Loratadine	R06AX13	5	2,0

3.2.2.3. La classe thérapeutique :

On constate que les antianémiques étaient les plus mentionnés dans les NET, puisqu'ils présentaient une fréquence de 32,9%. La classe destinée à la cardiologie occupait le deuxième rang (8,4%) (Figure 30).

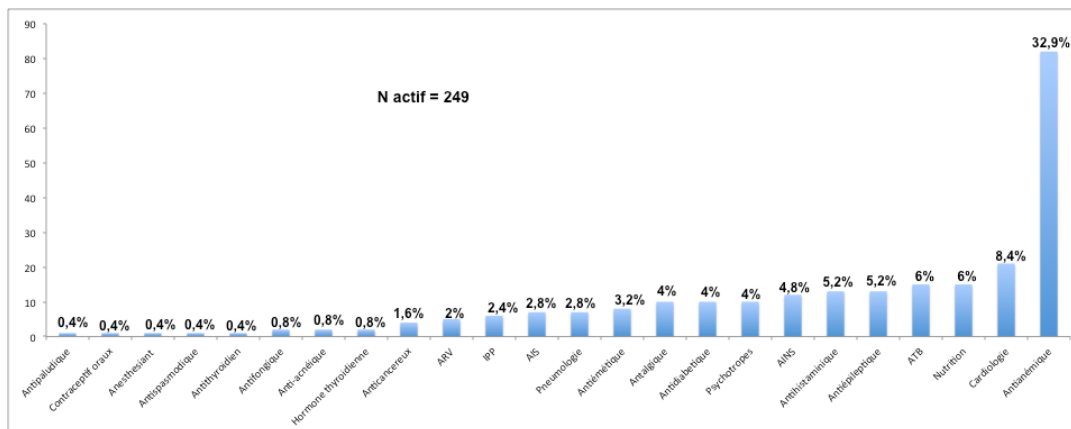


Figure 30 : Répartition des NET selon la classe thérapeutique des médicaments

3.2.2.4. La voie d'administration :

La voie orale était la voie retrouvée par excellence avec 91,2% de l'ensemble des médicaments (Figure 31).

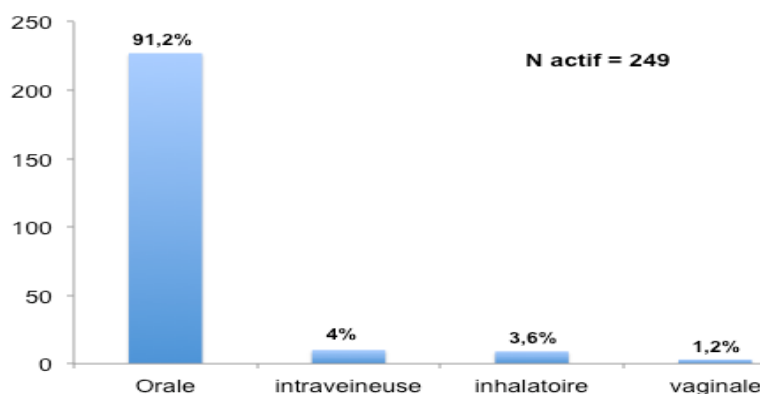


Figure 31 : Répartition des NET selon la voie d'administration des médicaments

3.2.2.5. La classification FDA :

Selon la classification FDA, 49,8% des médicaments étaient classés catégorie A, suivis de 20,5% en catégorie B et 17,3% en catégorie C. Les catégories D et X ne représentaient respectivement que 8,8% et 3,6% (Figure 32).

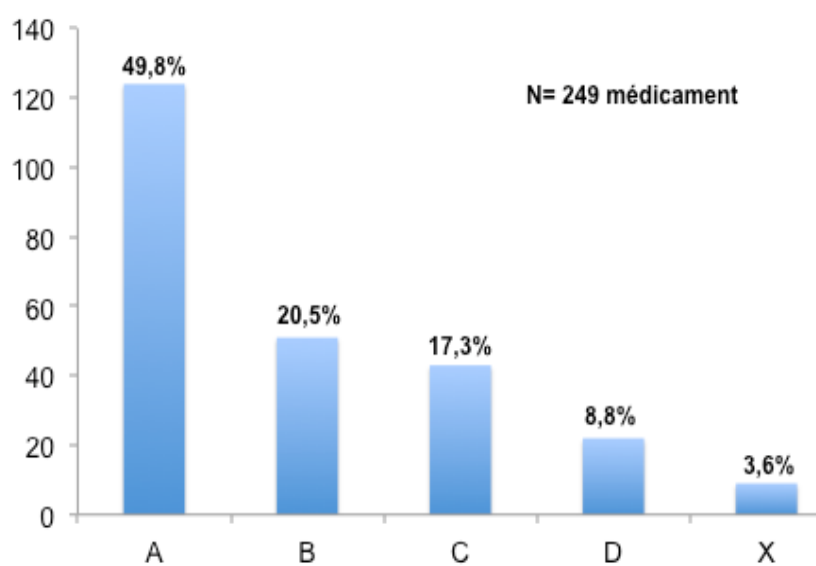


Figure 32 : Répartition des NET selon la classification FDA des médicaments

3.2.3. Les plantes médicinales :

Sur les 137 cas avec notion de prise de plantes médicinales, le Fenugrec occupait la tête de liste avec 131 cas soit 95,6% (Figure 33). Les 4,4% restants rapportaient la notion de prise de plantes non identifiées. Dans la moitié des cas, le fenugrec a été pris durant le premier trimestre de grossesse (49,4%) (Tableau XX).

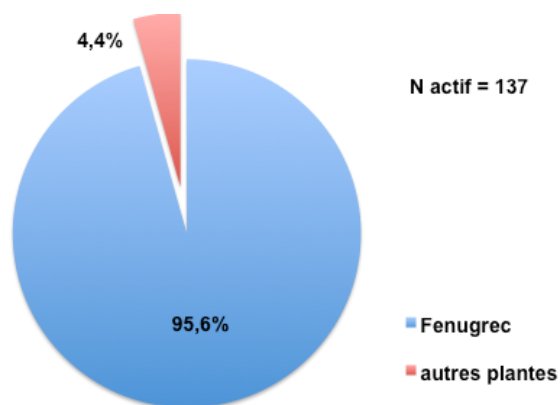


Figure 33 : Répartition des NET selon le type de plante utilisé

Période d'exposition	Effectif	%
Préconceptionnelle	4	4,5
T1	44	49,4
T2	3	3,4
T3	9	10,1
T1+T2	4	4,5
T1+T2+T3	25	28,1
Total	89	100

Tableau XX: Répartition des NET selon la période d'exposition au fenugrec

3.3. Caractéristiques de l'évènement tératogène :

3.3.1. Le suivi de la grossesse :

La notion de suivi de la grossesse était rapportée dans 53,5% des cas (Figure 34). Le diagnostic anténatal de l'effet tératogène a été fait chez 63 femmes (21,1%), l'échographie pelvienne était le seul moyen de diagnostic anténatal utilisé (Figure 35).

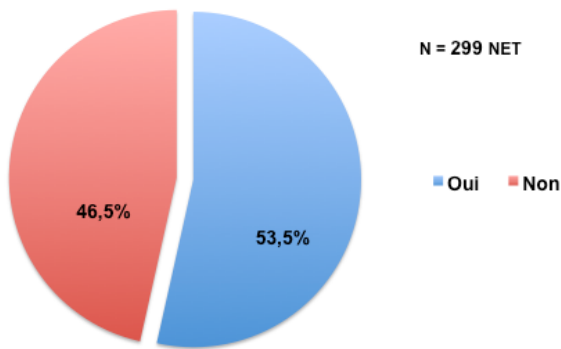


Figure 34 : Répartition des NET selon le suivi de la grossesse

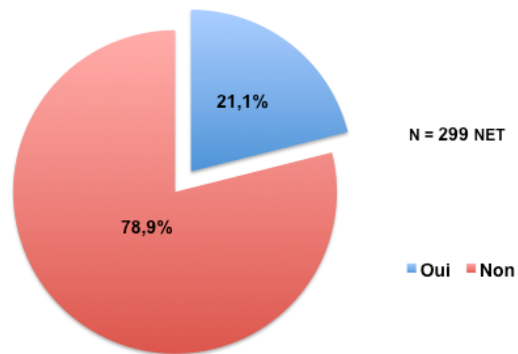


Figure 35 : Répartition des NET selon le diagnostic anténatal

3.3.2 L'issue de la grossesse :

Dans les 299 notifications d'évènement tératogène, 79,6% était des naissances abouties et 20,4% des naissances non abouties. Les naissances non abouties étaient dues soit à une Fausse couche (19,7%), une mort fœtale intra-utérine (62,3%) ou un décès per-partum (18%) (Tableau XXI).

Tableau XXI : Répartition des NET selon l'issue de grossesse

Issue de la grossesse	
Naissances abouties N=238 (79,6%)	à terme (86,6%)
	Prématurité (13,4%)
Naissances non abouties N=61 (20,4%)	Fausse couche (19,7%)
	MFIU (62,3%)
	Décès per-partum (18%)

Indépendamment de l'aboutissement de la grossesse (aboutie ou non aboutie), les évènements tératogènes rencontrés étaient la fausse couche, la mort fœtale intra-utérine (MFIU), le décès per-partum, la prématurité, les malformations congénitales, le retard de croissance intra-utérin (RCIU) et les pathologies néonatales (Tableau XXII).

Notons qu'un même cas peut présenter un ou plusieurs évènements tératogènes.

Tableau XXII : Répartition des NET selon l'évènement tératogène constaté

Evènement tératogène	Oui N(%)	Non N(%)
Fausse couche	12 (4%)	287 (96%)
MFIU	38 (12,7%)	271 (87,3)
Décès per-partum	11 (3,7)	288 (96,3%)
Prématurité	32 (10,7%)	267 (89,3%)
Malformation congénitale	215 (71,9%)	84 (28,1)
RCIU	8 (2,7%)	291 (97,3%)
Pathologie néonatale	64 (21,4%)	235 (78,6%)

3.3.3. Les pathologies néonatales :

La détresse respiratoire représentait la pathologie néonatale la plus observée avec 26 cas (40,6%) (Tableau XXIII).

Tableau XXIII : Répartition des NET selon le type de pathologie néonatale

Pathologie néonatale	Effectif	%
Détresse respiratoire	26	40,6
Hypotrophie	11	17,2
Ictère néonatal	8	12,5
Agitation	5	7,8
Souffrance fœtale aigue	4	6,3
Hypotonie	4	6,3
Thrombopénie	2	3,1
Encéphalite	1	1,6
Anasarque fœto-placentaire	1	1,6
Hypoglycémie	1	1,6
Souffle cardiaque	1	1,6
Total	64	100

3.3.4. Les malformations congénitales :

156 cas (72,6%) présentaient une seule malformation, 28 cas (13%) présentaient deux malformations, 18 cas (8,4%) présentaient trois malformations et 13 cas (6%) associaient quatre malformations (Tableau XXIV).

Tableau XXIV) : Répartition des NET selon le nombre de malformation congénitale

Nombres de malformation	Effectif	%
Une seule	156	72,6
deux	28	13,0
trois	18	8,4
quatre	13	6,0
Total	215	100

Les anomalies cranio-cérébrales venaient en tête de liste avec 23% suivie des anomalies faciales (20,8%) et des anomalies des membres (14,8%) (Tableau XXV).

Tableau XXV : Répartition des NET selon le type d'anomalie de développement

Anomalies de développement	Effectif	%
Anomalies cranio-cérébrales	73	23,0
Anomalies faciales	66	20,8
Anomalies des membres	46	14,5
Anomalies abdominales	31	9,7
Anomalies de la colonne vertébrale	23	7,2
syndrome poly-malformatif	20	6,3
Anomalies génito-urinaires	16	5,0
Anomalies cardio-vasculaires	8	2,5
Nanisme	7	2,2
Anomalies des oreilles	6	1,9
Anomalies oculaires	6	1,9
Anomalies thoraco-pulmonaires	6	1,9
Anomalies du cou	5	1,6
Macrosomie	3	0,9
Anasarque	2	0,6
Total	318	100

Parmi les anomalies cranio-cérébrales, nous avons recensé 33 hydrocéphalies (45,2%) et 18 anencéphalies (24,7%) (Tableau XXVI).

Tableau XXVI : Répartition des NET selon le type d'anomalie cranio-cérébrale

Anomalies cranio-cérébrales	Effectif	%
Hydrocéphalie	33	45,2
Anencéphalie	18	24,7
Cranio-sténose	5	6,8
Encéphalocèle	5	6,8
Holoprosencéphalie	4	5,5
Agénésie du corps calleux	3	4,1
Macrocranie	3	4,1
Microcranie	2	2,7
Total	73	100

Parmi les anomalies faciales, 25 étaient des fentes labio-palatines (37,9%), 19 étaient des dysmorphies faciales (28,8%) et 9 étaient des facies trisomiques (13,6%) (Tableau XXVII).

Tableau XXVII : Répartition des NET selon le type d'anomalie faciale

Anomalies faciales	Effectif	%
Fente labio-palatine	25	37,9
Dysmorphie faciale	19	28,8
Facies trisomique	9	13,6
Agénésie nasale	5	7,6
Hypertélorisme	2	3
Hypotélorisme	2	3
Bosse frontale	2	3
Déformation de la mâchoire	2	3
Total	66	100

Parmi les anomalies des membres, 18 étaient des pieds bots (39,1%), 16 étaient des anomalies des doigts et orteils (34,8%) et 7 étaient des membres courts (15,2%) (Tableau XXVIII).

Tableau XXVIII : Répartition des NET selon le type d'anomalie des membres

Anomalies des membres	Effectif	%
Pieds bots	18	
Anomalies des doigts et orteils	16	34,8
Membres courts	7	15,2
Agénésies de membre	5	10,9
Total	46	100

La majorité des anomalies vertébrales étaient des spinabifida (87%) (Tableau XXIV).

Tableau XXIV : Répartition des NET selon le type d'anomalie vertébrale

Anomalies vertébrale	Effectif	%
Spinabifida	20	87
Syndrome de régression caudale	3	13
Total	23	100

3.3.5. Les événements indésirables en Tératovigilance coïncidant avec la prise du fer :

Les malformations congénitales coïncidant le plus avec le fer sont : fentes labio-palatines (12,2%), facies trisomique (8,5%), Anencéphalie (8,5%), Pied bot (8,5%) et le syndrome poly-malformatif (8,5%). Par ailleurs le décès perpartum et la MFIU ont été observés dans 7,3% des cas chacun. (Tableau XXX)

Tableau XXX : Evènement indésirables en Tératovigilance coïncidant avec la prise du fer

Evènement indésirable coïncidant avec la prise de fer		Effectif	%
Evènement de développement	Fente labio-palatine	10	12,2
	Facies trisomique	7	8,5
	Syndrome polymalformatif	7	8,5
	Anencéphalie	7	8,5
	Pied bot	7	8,5
	Agénésie des membres	6	7,3
	Facies dysmorphique	6	7,3
	Orteil/ doigts surnuméraires	5	6,1
	Hydrocéphalie	5	6,1
	Spinabifida	3	3,7
	Atrésie de l'oesophage	3	3,7
	Hypospadias	3	3,7
	Malformation cardiaque	3	3,7
	Membre court	3	3,7
	Thorax déformé	3	3,7
	Craniosténose	2	2,4
	Omphalocèle	2	2,4
	Laparoschisis	2	2,4
	Encéphalocèle	2	2,4
	Oreilles bas implantés	2	2,4
	Nuque épaisse	2	2,4
	Autres (18)	1	1,2
Décès perpartum		6	7,3
RCIU		5	6,1
MFIU		6	7,3

NB : un même cas peut présenter plusieurs types de malformation.

3.3.6. Les anomalies congénitales coïncidant avec la prise de Fenugrec :

L'exposition au fenugrec durant la grossesse a coïncidé avec l'apparition dans 17,1% des cas d'une hydrocéphalie, dans 8,9% des cas d'une fente labio-palatine, dans 8,9% des cas d'un Spinabifida et dans 8,2% des cas d'une anencéphalie. (Tableau XXXI)

Tableau XXXI : Type d'anomalies de développement coïncidant avec la prise de fenugrec

Anomalies de developpement	Effectif	%
Hydrocéphalie	25	17,1
Fente labio-palatine	13	8,9
Spinabifida	13	8,9
Anencéphalie	12	8,2
facies dysmorphique	9	6,2
pie bot	8	5,5
Omphalocèle	8	5,5
anomalies des doigts	5	3,4
Autres anomalies abdominales	5	3,4
Facies trisomique	4	2,7
Nanisme	4	2,7
Craniosténose	3	2,1
Holoproencéphale	3	2,1
Agénésie Nasale	3	2,1
agénésie de membre	3	2,1
Membres courts	3	2,1
ambiguïté sexuelle	3	2,1
Agénésie du corps calleux	2	1,4
Macrocranie	2	1,4
Déformation de la mâchoire	2	1,4
Hypotélorisme	2	1,4
hypospadias	2	1,4
cardiomégalie	2	1,4
Syndrome poly-malformatif	2	1,4
Encéphalocèle	1	0,7
Microcranie	1	0,7
Ventriculomegalie	1	0,7
Hypertélorisme	1	0,7
CIV	1	0,7
Exophtalmie	1	0,7
Oreilles bas implantées	1	0,7
Macrosomie	1	0,7
Total	146	100

3.3.7. La gravité de l'évènement tératogène :

La majorité des NET étaient classées comme Grave (94,6%)

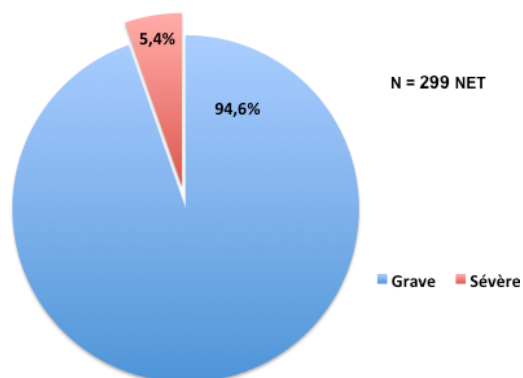


Figure 36 : Répartition des NET selon la gravité

3.4. Qualité de remplissage des fiches :

84,3% des fiches étaient de « type B » contre 15,7% de « type A ».

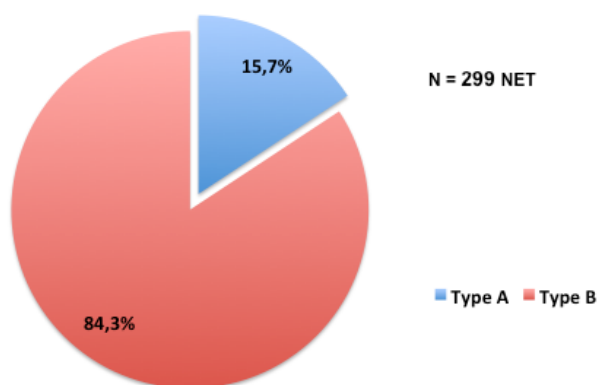


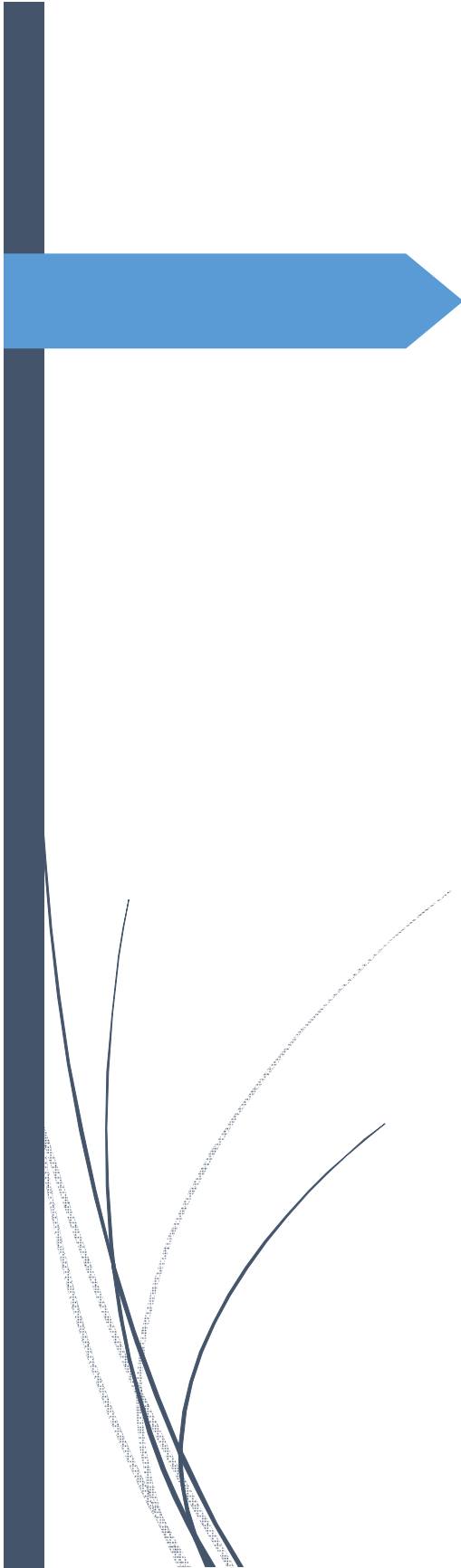
Figure 37 : Répartition des NET selon la qualité de remplissage des fiches

3.5. Données manquantes :

Comme toutes les études rétrospectives certaines données étaient insuffisamment documentées. Ce manque peut aller de 3,22% (Région) à 49,83% (consanguinité).

Tableau XXXI : Effectifs des données non précisées

Données non précisées	Effectif	%
Régions	28	3,22
Terme de grossesse (DI)	116	20,35
Situation matrimoniale (NET)	51	17,06
Niveau socioéconomique (NET)	85	28,43
Gestité (NET)	74	24,75
Parité (NET)	74	24,75
ATCD obstétricaux pathologiques (NET)	74	24,75
ATCD malformatifs (NET)	73	24,41
Consanguinité (NET)	149	49,83
Période d'exposition aux médicaments (NET)	147	49,16
Période d'exposition aux plantes (NET)	48	16,05
Age maternel (NET)	19	6,35



Discussion

Au cours des années 30, des études animales ont conduit à la conclusion que l'induction d'une « hypovitaminose A » chez les truies, était responsable d'anomalies des yeux chez les porcins. Cette constatation a constitué la preuve que les facteurs extérieurs (substance chimique, carence, radiation, maladies génétiques, etc.) pouvaient intervenir lors de la grossesse et conduire à des anomalies congénitales, ce qui a permis de définir la tératologie moderne [21].

Si la carence en « vitamine A » a mis en lumière le risque tératogène des facteurs extérieurs en général, la prise de conscience du risque tératogène du médicament s'est constituée autour de deux drames historiques : la Thalidomide et le Diethylstilbestrol.

La Thalidomide, synthétisée en 1954, est une molécule qui dérive de la pipéridine, les qualités sédative-antiémétique du produit ont permis sa mise sur le marché en 1957. Il a été rapidement commercialisé par 14 laboratoires pharmaceutiques dans 46 pays dont l'Allemagne, l'Angleterre, les états unis et le Canada [22,23].

La Thalidomide a été largement employée à l'époque par de nombreuses femmes enceintes pour sa propriété antiémétique afin de calmer les nausées liées à leur état de grossesse, notamment au cours du premier trimestre [24]. L'utilisation de ce médicament a coïncidé avec une recrudescence de malformations congénitales habituellement rares touchant surtout les membres «la phocomélie ». La phocomélie est une malformation congénitale caractérisée par l'absence du segment proximal et/ou du segment moyen d'un membre.

La suspicion de la responsabilité de la thalidomide a poussé la firme anglaise à réaliser une nouvelle étude préclinique chez quatre lapines. Le 28 avril 1962, les résultats de celle-ci accablent définitivement la thalidomide puisque les quatre portées ont présenté des malformations similaires à celles observées chez l'homme alors que le groupe témoin est resté indemne [25]. Dès lors, le médicament a été rapidement retiré du marché en 1962, et des études épidémiologiques ultérieures ont confirmé la responsabilité de la thalidomide dans la survenue de phocomélies [26,27].

Le Diethylstilbestrol (DES), synthétisé en 1938, est le premier œstrogène non stéroïdien dont l'activité était comparable à celle de l'œstrogène naturel : l'œstradiol. Cette découverte était d'autant plus intéressante qu'on considérait, à cette époque, que la survenue des avortements spontanés était d'origine hormonale. Le traitement par le D.E.S s'imposait naturellement et comblait ainsi le déficit hormonal qu'on croyait être la cause des avortements spontanés et des métrorragies durant la grossesse. Trois ans après sa synthèse le D.E.S a été commercialisé aux États Unis et en France.

En 1971, Herbst, publiait dans le « New England Journal of Medecine » une étude rétrospective qui soupçonnait l'existence d'une relation significative entre l'apparition d'adénocarcinomes à cellules claires du vagin chez les adolescentes et leurs expositions in utero au D.E.S [28,29]. Cette étude montrait que six mères sur sept avaient été traitées par le D.E.S pour hémorragie gravidique ou avortement spontané. Aucune femme parmi les trente-deux témoins n'avait bénéficié d'un tel traitement [29]. Ceci incriminait définitivement le D.E.S dans l'apparition d'adénocarcinomes à cellules claires, de malformations utérines, puis des conséquences sur la fécondité des filles, 15 ans après leur exposition in utero au D.E.S. [30,31]. Six mois après cette publication, en novembre 1971, la F.D.A interdisait l'utilisation du D.E.S et de ses analogues synthétiques pendant la grossesse aux Etats-Unis [29].

Au cours des années 60 et suite au drame de la Thalidomide, la 16^{ème} Assemblée de l'OMS a adopté une résolution '16.36' sur la création du système international de surveillance des effets indésirables des médicaments « la Pharmacovigilance » qui appelle à la collecte systématique d'informations sur les effets indésirables des médicaments au cours de la grossesse mais surtout après la mise sur le marché des médicaments. Suite à cette résolution le Programme de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments a été fondé en 1968, et comportait initialement dix pays, dont les pays européens et nord-américains de l'Ouest, ainsi que la Nouvelle-Zélande et l'Autriche.

La Pharmacovigilance est définie comme étant la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments.

Le réseau international de Pharmacovigilance regroupe aujourd'hui 123 pays membres et 28 pays associés, ce réseau fonctionne grâce au groupe Sécurité et Vigilance (SAV) de l'OMS Genève, supporté par le comité international sur la sécurité des produits de santé (Advisory Committee for Safety of Medicinal Products) et grâce à l'apport technique et à l'expertise scientifique de cinq centres collaborateurs dont :

- Le Centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments, (U.M.C) Uppsala, Suède ;
- Le Centre collaborateur de l'OMS pour la méthodologie sur les statistiques pharmaceutiques Oslo, Norvège ;
- Le Centre collaborateur de l'OMS pour le plaidoyer et la formation en Pharmacovigilance, Accra, Ghana ;
- Le Centre collaborateur de l'OMS pour le renforcement des pratiques de Pharmacovigilance, Rabat, Maroc ;
- Le Centre collaborateur de l'OMS pour l'éducation en Pharmacovigilance et pour promouvoir la notification des patients, Lareb, Pays-Bas.

Les 123 pays membres transmettent à la base de données mondiale de l'OMS « Vigibase », des rapports sur les effets indésirables des médicaments colligés dans leur pays.

Si les événements tératogènes ont été à l'origine de la création des centres de Pharmacovigilance et du Réseau International de Pharmacovigilance, très peu de pays ont développé des systèmes de TRV sur le même modèle que la Pharmacovigilance.

Une enquête réalisée par le Centre Collaborateur de l'OMS de Rabat en 2014, auprès des centres de Pharmacovigilance dans le monde a montré que la plupart des centres avaient une expérience limitée dans la surveillance de l'exposition de la femme enceinte aux médicaments et à leur retentissement sur le produit de conception, que la fiche de notification de la Pharmacovigilance classique ne permettait pas de collecter toutes les données pour documenter les cas de TRV et que la collaboration à travers un réseau, national et international, multidisciplinaire était indispensable pour collecter et analyser les cas. (Tableau XXXIII)

Tableau XXXIII : Résultats présentés lors de la réunion annuelle des centres nationaux à Tianjin, en Chine, le 15 Octobre 2014

QUESTIONS (9)	ANSWERS N=9	coments
Is there any drugs exposure during pregnancy surveillance in your institution?	I don't know : 1 No :4 Yes :4	Netherland, Morocco, Malaysia, South Africa
How do you collect informations about drug exposure during pregnancy?	Pregnancy reporting form :2 (prospective database) ADR Reporting form:6 Pregnancy registry : 2 Others : 4 (PSURS, CM spanish program , maternal case records,(SA)	Morocco , netherlands Netherland (Eurap, pregnant)
How many advices of drug exposure prior or during pregnancy do you analyze per month ?	Zero advice :3 Number per month : 6	Min : <0.4per month Ma x : 1000 (SA)
How many cases of drug exposure prior or during pregnancy/ related to existing issues do you analyze per month?	Zero case: 3 Number per month :6	Min : <0.4per month Ma x : 1000 (SA)
Do you have any pregnancy database/registry in your institution ?	No : 4 Are you planning to develop it ? Yes: 2 No:2 Yes : 5	SA, SP, BZ, MOR, NLD
What are the validated resources used for the management of Pharmacovigilance during pregnancy?	Reference Guidelines to fetal and neonatal risk: 4 Medical literature: 7 Professional web sites : 3 Others :..... 4	Micromedex(BZ, MZ) PER advisory group(SA) SmPC (CR)
In collaboration with healthcare professionals, How do you manage embryo/fetal risk in your institution ?	Given advice to reporter : 6 Establishing the causal relation ship: 6 Evaluating benefit/risk balance of drugs exposure for chronic illness (epilepsy, depression,...): 3 Monitoring safety profile during childhood in collaboration with healthcare professionals :1	NLD, SP, NZ, MOR
Is there any national network on assessing embryo/fetal risk in your institution ?	I don't know: 0 No:4 Yes: 5 Pharmacovigilance national committee :2 :Healthcare professionals : 2 Teratovigilance research unit: 3 Others :2	NLD, SP, , MOR
Have you even been trained for pregnancy drugs exposure management ?	No: 5 Yes: 4 Total of number of trainings : 2 Last training done : 2	NLD, MOR, CR, MZ

Au cours des années 70, indépendamment des centres de Pharmacovigilance et sous des appellations variées (centres de Tératovigilance, centre de tératologie, centre d'information aux agents tératogènes, etc.), des Centres de « Tératologie » ont émergé dans le monde. Leur rôle principal était de répondre aux demandes d'information des professionnels de santé relatives à l'exposition médicamenteuse durant la grossesse et/ou l'allaitement. Seuls quelques uns tel le CRAT collecteront les cas déclarés par les professionnels de santé afin de créer des bases de données. (Tableau XXXIV)

Tableau XXXIV : Centres de tératologie dans le monde (liste non exhaustive)

Nom	Pays	Année d'apparition
CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes	Paris, France	1975
EMBRYOTOX Site d'information sur le risque tératogène de Berlin	Berlin, Allemagne	1988
ENTIS Réseau européen de Tératovigilance	Pays bas	1990
IMAGe Informations Médicaments Allaitement et Grossesse	Montréal, Canada	1997
IPA/ CERDAM: Site français de l'Association Information Pour l'Allaitement (IPA)	Lyon, France	1996
Motherisk (Programme de Tératovigilance canadien)	Canada	1985
OTIS Réseau américain de Tératovigilance	Tennessee, USA	1990
STIS Swiss Teratogen Information Service	Lausanne, France	1996
SAPP: L'Association Suisse de Pharmacologie Périnatale	Zürich, Suisse	2007

Le CRAT est le premier Centre de Tératovigilance mondial fondé en 1975 [32]. Il est hébergé par l'Hôpital Trousseau à Paris. son rôle de Tératovigilance classique et élargis pour inclure l'information sur l'impact des radiations ionisantes, des expositions professionnelles, des expositions environnementales et des agents pathogènes, sur la fertilité féminine et masculine ainsi que leur impact sur la grossesse et sur le produit de conception [33]. Il est membre fondateur de l'ENTIS (*European Network of Teratology Information Service*), réseau européen de Tératovigilance.

Le réseau ENTIS, créé en 1990, a permis de rassembler l'activité de différents Centres de « Tératologie » pour la plupart Européens [34]. Leur collaboration permet de constituer des bases de données plus étayées aboutissant à des publications sur des populations plus larges permettant d'obtenir des données de tératologie sur un médicament de manière plus rapide que lorsqu'un centre travaille de façon isolée .

Tableau (XXXV): Centres de « Tératologie » membres du réseau ENTIS adapté d'ENTIS (2015)

Pays	Membres
Argentine	Buenos Aires
Australie	Sydney
Autriche	Graz
Brésil	Porto Alegre, Rio de Janeiro
Croatie	Zagreb
République Tchèque	Prague
Finlande	Helsinki
France	Lyon, Paris-CRAT, Paris-HSVP
Allemagne	Berlin, Ravensburg
Grèce	Athènes, Thessalonique
Israël	Tel Aviv, Zerifin
Italie	Bergame, Florence, Padoue, Rome
Japon	Tokyo
Russie	Moscou, Saint- Petersburg
Espagne	Barcelone Madrid
Suisse	Lausanne
Hollande	Bois-le-Duc
Turquie	Ankara Izmir
Royaume-Unis	Newcastle Upon Tyne

Le réseau OTIS, *Organisation of Teratology Information Service*, créé en 1990, fonctionne sur le même principe que le réseau ENTIS. Il regroupe principalement les centres de « Tératologie » de l'Amérique du nord (Etats-Unis, Canada) [35]. Il dispose d'une ligne téléphonique gratuite, à l'intention de la population, fonctionnelle depuis 2002 et portant le nom de « Mother-to-baby » depuis 2013.

L'unité de Tératovigilance au Maroc, décrite dans le chapitre résultats « partie 1 », dispose de tous les atouts nécessaires à un fonctionnement optimal au service des professionnels de santé et des citoyens dans le domaine de la Tératovigilance que ça soit pour le bénéfice individuel d'un patient (conseils) ou au service de la santé publique. L'UTRV a l'avantage de collecter les événements indésirables en Tératovigilance déclarés par les professionnels de santé et de les stocker sur une base de donnée nationale faisant partie de la base de données internationale Vigibase. L'activité de Tératovigilance au Maroc a encore des défis à relever pouvant être résumés en quatre points :

- 1- Défi lié au renforcement des capacités de l'UTRV pour améliorer les résultats relatifs à tout le processus de Tératovigilance, ce renforcement nécessite :
 - Un positionnement clair de cette activité au sein de l'organigramme du Ministère de la Santé avec une articulation fonctionnelle avec le programme national de la santé maternelle et infantile ;
 - Une pérennisation et un renforcement des compétences actuelles aussi bien en nombre qu'en qualité ;
 - Un meilleur suivi des indicateurs de qualité particulièrement ceux relatifs à la progression du nombre de notifications, au nombre de cas transmis à Uppsala Monitoring Center (U.M.C) ;
 - Un développement des outils, des méthodes et des techniques utilisées en Tératovigilance par une collaboration plus étroite avec le réseau international de Pharmacovigilance ;

- 2- Défi lié au fonctionnement du réseau national de Tératovigilance : qui tout en ayant le mérite d'exister, de fonctionner, et de lancer des travaux en commun, nécessite d'être officialisé, reconnu par les pouvoirs publics et renforcé aussi bien dans sa multidisciplinarité que dans ses modalités de fonctionnement. Le dernier congrès 2015, de la Société Marocaine de Pharmacovigilance (www.smpv.ma), dédié à cette problématique a montré l'intérêt d'élaborer un référentiel de bonnes pratiques de TRV accessible à tous les professionnels de santé ; de sensibiliser ces derniers à travers des journées de formation régionales ; de mettre en place une journée annuelle de TRV ; de créer une commission nationale multidisciplinaire de TRV chargée d'analyser les cas problématiques et de discuter d'un algorithme d'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments durant la grossesse et l'allaitement ;
- 3- Défi lié à la mise en place du registre national sur les malformations : sous l'impulsion de l'équipe de recherche en Tératovigilance de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, des initiatives d'implantation de ce type de registre ont eu lieu au sein de la Maternité des Orangers et la Maternité Souissi du CHU Ibn Sina. Ces registres peuvent être le point de départ pour d'autres registres régionaux dans l'objectif de mettre en place un registre national comprenant également la partie relative aux malformations iatrogéniques ;
- 4- Défi lié à l'intégration au réseau international de TRV : bien que impliquée activement dans le réseau international OMS de Pharmacovigilance, le système marocain ne fait partie d'aucun réseau international de Tératovigilance. Quelques relations informelles existent avec des experts internationaux, mais les mécanismes de collaboration fonctionnelle n'ont pas encore été établis.

Durant la période de notre étude, l'unité de TRV du CAPM a reçu 869 notifications relatives à l'exposition aux produits de santé durant la grossesse, 570 étaient des demandes d'information (DI) et 299 étaient des notifications d'événement indésirables (NET). Ces chiffres sont loin de refléter la réalité de cette problématique au Maroc et traduisent une sous notification réelle. En effet, sachant que le nombre de naissances annuelles est de 655 000, et que l'incidence de base des malformations congénitales toutes causes confondues est de 3%,

on s'attendrait à avoir 19 650 malformations par an. L'exposition médicamenteuse augmente ce risque de malformation, il est multiplié par 1.5, ce qui nous permet d'envisager un nombre annuel de 29475 malformations soit 9825 malformations supplémentaires. Au vu du nombre attendu de malformations liées à l'exposition aux médicaments et autres produits de santé, le nombre de cas potentiels de malformations colligées par le Centre National de TRV reste négligeable et ne permet pas d'avoir une vue d'ensemble sur le risque tératogène au sein de la population marocaine.

L'unité de TRV du CAPM a collecté durant la période de notre étude une moyenne de 36 DI par an, et 115 cas par an dans les cinq derniers années, ce chiffre quoi que honorable, reste bien inférieur à celui retrouvé dans d'autres centres, en effet :

- Selon le rapport d'activité du *Swiss Teratogen information service* (STIS), 5017 cas de DI ont été collectés durant la période allant de 2000 à 2012, soit une moyenne de 386 cas annuels [36].
- Une étude réalisée sur les archives du CRPV de Nantes, de 1987 à 2010, a recensé 2646 DI, soit une moyenne de 115 cas annuels [37].
- Une étude québécoise faite au centre IMAGE, centre d'information tératogène basé au CHU Ste Justine à Montréal a montré une moyenne annuelle de DI de 9124 cas [38].

Contrairement à beaucoup de centres de « Tératologie », l'unité de Tératovigilance au Maroc collecte les notifications relatives aux événements indésirables en Tératovigilance (NET) ce qui peut constituer un atout indéniable et être le point de départ à la constitution d'une base de donnée dans ce domaine. Malheureusement la moyenne annuelle des NET collectées n'a pas dépassé les 20 cas annuellement sur la période d'étude et 44 cas par an durant les 5 dernières années.

L'activité de Tératovigilance au Maroc représente 6% de l'activité de pharmacovigilance, ce pourcentage est plus important que ce qui est retrouvé dans les autres centres de Pharmacovigilance dans le monde dénotant d'un intérêt particulier porté à cette problématique. En effet La consultation de « Vigibase », en introduisant les termes « troubles congénitaux » a montré que sur plus de 12 millions de cas constituant la base de données, 49.227 seulement répondaient aux termes mentionnés soit 0,4% (Figure 38).

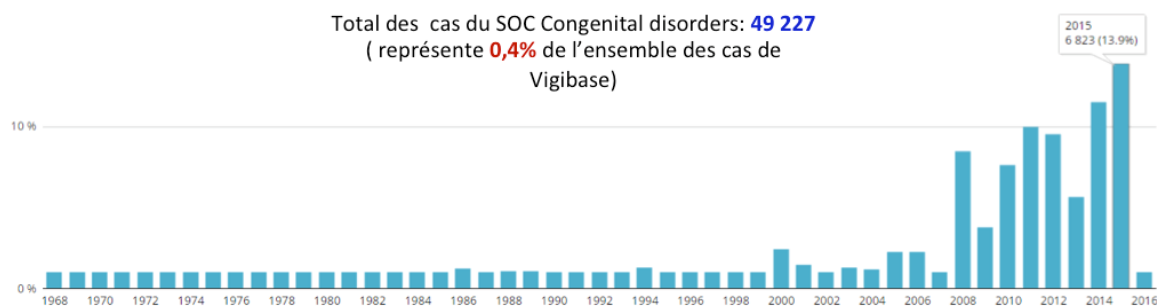


Figure 38 : Evolution des cas de « troubles congénitaux » de Vigibase selon les années

Ces cas proviennent essentiellement des pays occidentaux (Amérique et Europe) (Figure 39). Le Maroc vient en tête de liste des pays africains notificateurs des troubles congénitaux, avec 38,9% des cas colligés (Figure 40).

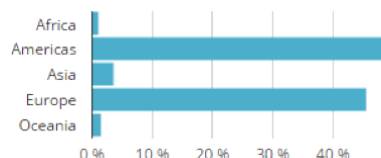


Figure 39 : Les continents notificateurs selon Vigibase

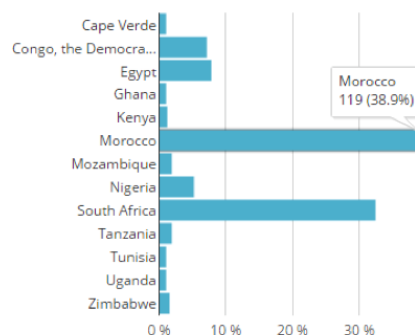


Figure 40 : Les pays africains notificateurs selon Vigibase

La sous notification reste un problème général à tous les systèmes de vigilance et à tous les pays, elle retarde l'émission de signaux et d'alerte de pharmacovigilance, la réalisation d'études complémentaires quand elles sont nécessaires, et la prise de mesures préventives ou correctives telles que le retrait de médicaments à balance bénéfice/risque défavorable.

Cette sous-notification peut s'expliquer par :

- L'insuffisance de sensibilisation des professionnels de santé et de la population en matière de notification spontanée des effets indésirables en général ;
- L'ignorance des professionnels de santé et de la population sur le rôle de l'UTRV dans la promotion de l'usage sécuritaire des médicaments chez la femme enceinte et allaitante ;
- La difficulté à reconnaître l'évènement tératogène et de soulever l'étiologie médicamenteuse devant toute anomalie de développement chez le nouveau-né ;
- L'idée répandue chez les médecins que seuls les médicaments sans danger sont autorisés à la commercialisation ;
- La peur et la culpabilité des professionnels de santé d'avoir prescrit un traitement qui pourrait être tératogène ou être à l'origine de l'évènement observé ;
- L'ignorance des obligations de notification et de son importance dans l'activité de Tératovigilance ;
- L'indifférence et manque d'intérêt des professionnels de santé vis-à-vis de l'amélioration des connaissances médicales ;
- la tendance à ne pas déclarer les effets tératogènes déjà connus par les professionnels de santé ;
- La crainte des professionnels de santé quant à la charge de travail que peut occasionner la notification.

La performance du système de Tératovigilance dépend du nombre de notifications de cas de malformations potentielles liées aux médicaments et autres produits de santé. Comme pour la Pharmacovigilance, la notification spontanée des événements de Tératovigilance permet de maintenir une surveillance continue de tous les médicaments et de tous les effets indésirables susceptibles de se produire, même les plus rares et ceux qui se manifestent tardivement. Plus on notifie les événements indésirables en Tératovigilance, plus vite on pourra émettre une alerte de Tératovigilance. Le nombre et la qualité des notifications cautionneront la réactivité du système de Tératovigilance et sa capacité à assurer la sécurité d'emploi des médicaments et autres produits de santé chez la femme enceinte et allaitante.

Les centres de TRV doivent veiller à faciliter le support et le circuit de notification. Les fiches de notifications doivent être disponibles et faciles à remplir. Les nouveaux moyens de communication (téléphone, Smartphones, supports électroniques, internet, etc.) doivent être exploités pour cet objectif. Notre étude a montré que la disponibilité téléphonique 24h/24 du CAPM a largement facilité l'accès aux DI (84%) et que la voie électronique a été privilégiée pour déclarer les NET (65%). Par ailleurs 80,9% des NET collectées s'est faite de manière active grâce au dynamisme du personnel du CAPM mais surtout grâce à la collaboration au sein du réseau national de Tératovigilance.

Afin de pallier aux problèmes de sous notification, il est important pour tous les systèmes de Tératovigilance de compléter l'information reçue spontanément par une collecte active incluant les études de pharmaco épidémiologie, de cohorte et par l'établissement des registres des malformations.

- Les registres des malformations congénitales : ont la mission de surveiller pendant de longues périodes de temps des populations géographiquement définies afin d'y détecter une augmentation significative de la prévalence d'une malformation congénitale. Ils contribuent à détecter au plus tôt l'apparition de molécules tératogènes ayant déjà eu leur AMM. Les registres colligent aussi des données sur l'exposition de la femme enceinte à des facteurs tératogènes autres que les médicaments. En France par exemple, l'Institut de Veille Sanitaire compte six registres de malformations congénitales (Auvergne, Antilles, Bretagne, Paris, Réunion, Rhône-Alpes). Ils sont tous coordonnés entre eux au niveau national mais aussi européen au sein de l'Eurocat, registre européen créé en 1979, lui-même coordonné au niveau de l'OMS. Ils permettent de détecter un lien éventuel entre un médicament et une anomalie lui étant spécifique. Le registre français Centre-Ouest regroupant Auvergne et Rhône-Alpes a relevé pour la première fois le lien entre la prise de l'acide valproïque et la survenue de spina bifida [39].

- Etudes épidémiologiques :

- Les études cas-témoins : ce sont des études épidémiologiques rétrospectives évaluant la prise médicamenteuse durant la grossesse chez des mères ayant eu des nouveau-nés malformés comparativement à la prise médicamenteuse durant la grossesse chez des mères ayant des nouveau-nés sains. Ce type d'étude repose généralement sur l'interrogatoire des patientes avec possibilité de biais relatifs à la mémoire ;
- Les étude de cohortes : ce sont des études épidémiologiques prospectives comparant l'issue de grossesse d'un groupe de femmes enceintes exposées à un médicament à un groupe de femmes enceintes non exposées. Ces études peuvent poser des problèmes éthiques souvent dépassés par le bénéfice escompté pour traiter une lourde pathologie maternelle ;
- La Cohort event monitoring (CEM) est une étude de cohorte observationnelle prospective, en situation clinique normale. Généralement, elle est mise en place juste après la commercialisation d'un nouveau médicament. Elle fait fonction de système d'alerte rapide pour les problèmes survenant avec les nouveaux médicaments. Elle vise à surveiller un échantillon représentatif de la population des patients traités (10 000 patients), et permet d'évaluer la sécurité des médicaments au cours de la grossesse et de l'allaitement. Les patients sont inclus dans la cohorte à l'initiation du traitement et seront monitorés tout au long du traitement et après son arrêt pour détecter les effets indésirables retardés. Pour certains sous-groupes comme les femmes enceintes il peut s'avérer nécessaire de poursuivre la CEM sur une plus longue période afin d'obtenir des données en nombre suffisant pour évaluer ce sous-groupes à un niveau de signification statistique convenable.

Les professionnels de santé sont les notificateurs principaux, ils représentaient 79,9% dans notre série, 94% dans le centre IMAGE [38] et 98% dans le centre régional de pharmacovigilance de Nantes [40]. Nous remarquons que notre étude recense plus de DI émanant du public que les autres centres consultés.

Contrairement aux données canadiennes où les pharmaciens représentaient 47% des professionnels de santé ayant contacté le centre IMAGE (17,8% dans notre série), Les pharmaciens d'officine marocains semblent moins sensibilisés à demander l'information à l'unité de TRV. Il est nécessaire de pointer le rôle essentiel du pharmacien pour décourager les automédications abusives et pour conseiller les médicaments non tératogènes.

Les médecins sont les principaux notificateurs au Maroc (64,3%), ces derniers sont les premiers confrontés à la prescription des médicaments chez la femme enceinte. Contacter les centres de tératologie aide à conforter une intention de prescription médicamenteuse, à rassurer sur une éventuelle prescription antérieure et à lutter contre les avortements par excès. Par ailleurs les médecins en général, gynécologues et pédiatres en particulier, et les sages femmes sont les premiers professionnels de santé à constater et à prendre en charge une anomalie chez le nouveau né. Leur formation pour établir le diagnostic positif d'anomalies aussi minimes soient-elles, organiques ou fonctionnelles, est essentielle. Ils doivent être également sensibilisés à faire l'interrogatoire nécessaire afin de relever la notion d'une prise médicamenteuse durant la grossesse et à notifier tout cas de malformation au centre de Tératovigilance. Des protocoles de diagnostic doivent être mis à leur disposition pour les examens cliniques et para-cliniques à effectuer pour éliminer toutes les autres causes de malformations en particulier [41,42,43] :

- Les aberrations chromosomiques portant sur le nombre et la structure des chromosomes ;
- Les mutations géniques, traduisant les maladies héréditaires transmises selon le mode récessif ou le mode dominant ;

- Les causes diverses : rayonnements ionisants, infections virales et parasitaires (rubéole, toxoplasmose etc..), diabète maternel, toxiques, substances addictives, médicaments, etc.

Le diagnostic médicamenteux comme agent étiologique des anomalies du développement reste un diagnostic d'élimination, puisqu'il n'est retrouvé que dans 4 à 5% des cas [40]. Précisons que l'étiologie des anomalies du développement reste indéterminée dans 50 à 60% des cas [41,42].

L'analyse des NET de notre étude a montré que la prise médicamenteuse durant le premier trimestre de grossesse coïncidait le plus avec des événements indésirables (71,1%), le deuxième et le troisième trimestre ont été mentionnés dans 47,4% et 53,3% des cas respectivement. En effet, le premier trimestre est la période la plus vulnérable pour le produit de conception. Les études ont montré que l'effet tératogène des médicaments est variable en fonction du stade de la grossesse (Figure 41) ; trois périodes critiques ont été individualisées : [40,44]

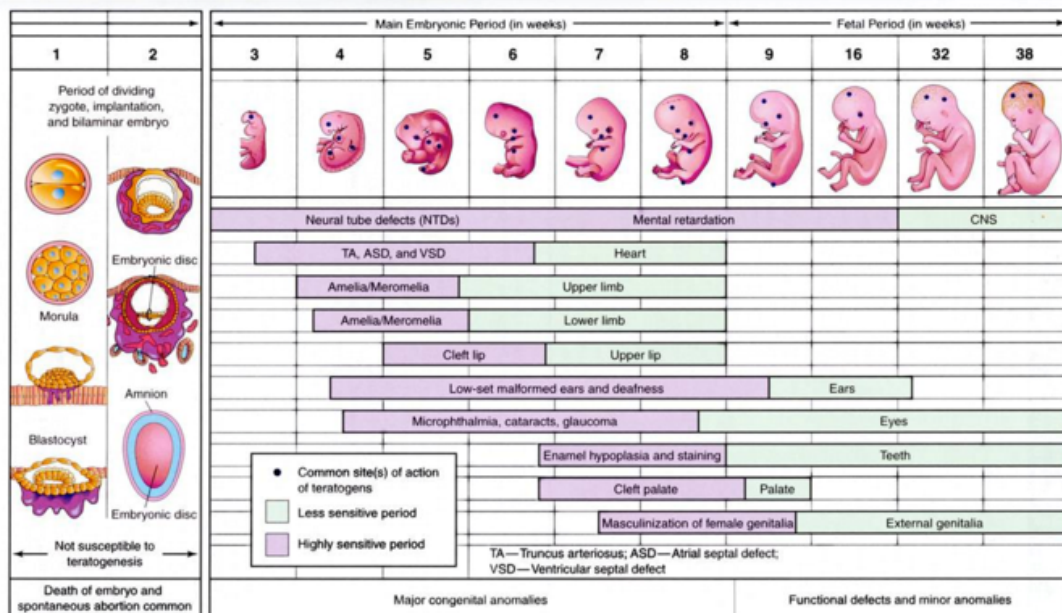


Figure 41 : Les stades du développement embryonnaire et fœtal

- La période préimplantatoire s'étend du 1^{er} au 12^e jour après la conception, elle est considérée comme une fenêtre gestationnelle caractérisée par la loi du tout ou rien (soit mort embryonnaire, soit absence d'effet sur le produit de conception) ;
- La période embryonnaire s'étend du 13^e au 56^e jour après la conception, elle est caractérisée par l'organogenèse qui se déroule selon un calendrier chronologique précis. C'est au cours de cette période que les risques d'atteinte morphologique sont les plus importants ;
- La période fœtale couvre une période longue, qui commence à la fin du 2^e mois et se poursuit jusqu'à l'accouchement, la morphogenèse étant achevée, on assiste à des phénomènes de croissance et de maturation histologique et enzymatique, des organes en places (système nerveux central, organes génitaux, reins...). Durant cette période, les organes vitaux sont vite exposés et mal protégés contre les substances médicamenteuses tout au long de la vie intra-utérine. L'exposition fœtale peut se traduire par une atteinte de la croissance (concernant tout ou une partie de l'organisme) ; une atteinte de la maturation histologique (système nerveux central, organes génitaux, etc.) ; des anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives (chute de la fonction rénale, etc.) ; une cancérogenèse à distance.

Le tableau ci-dessous liste les périodes sensibles à certains médicaments connus tératogènes :

Tableau XXXVI: Exemples de période critique de certains médicaments tératogènes

Médicament tératogène	Période critique
Thalidomide	L'exposition entre le 24 ^e et le 36 ^e jour de grossesse peut entraîner des malformations des membres [45].
Diethylstilbestrol (DES)	Le risque de développer un adénocarcinome du vagin chez les adolescentes est de 73% si l'exposition in utero s'est faite avant la 9 ^e SA ; de 7% si après la 17 ^e SA. Aucun cas d'adénocarcinomes n'a été rapporté chez les adolescentes exposées in utero après la 18 ^e SA [46].
IEC Inhibiteur de l'enzyme de conversion	L'exposition durant le 2 ^e et 3 ^e trimestre de grossesse est liée à l'apparition d'hypotension fœtale, de dysplasie tubulaire, de retard de croissance et de décès fœtal [47].
Warfarin	La période entre la 6 ^e et la 12 ^e SA est la plus sensible au développement d'anomalies osseuse chez le fœtus [48].

Les anomalies de développement représentent la première cause de mortalité infantile dans de nombreux pays du monde, développés et non développés, soit plus de 25% des cas de mortalité infantile [49,50], ce qui correspond à près de 276 000 décès par année dans le monde. Elles sont réparties en deux grands groupes : les majeurs, définies comme des anomalies qui interfèrent sérieusement avec la viabilité, la qualité de vie, le bien-être physique ou l'acceptabilité sociale ; et les mineurs, qui n'ont pas de conséquences médicales importantes mais pouvant indiquer la présence d'une anomalie majeure sous-jacente [41,51].

D'un point de vue terminologique plusieurs termes sont utilisés pour nommer les problèmes liés au développement de l'embryon et du fœtus : **anomalie de développement**, anomalies congénitales, malformation congénitales...Le terme anomalie de développement est le terme

le plus utilisé actuellement ; il est défini comme étant l'ensemble des anomalies métaboliques, morphologiques ou fonctionnelles présentes à la naissance, fatales ou causant une incapacité physique ou mentale.

En pharmacovigilance la classification utilisée est celle relative à la classification WHO ART. La classification WHO-ART « World Health Organization - Adverse Reaction Terminology » : est une Terminologie qui regroupe l'ensemble des termes acceptés pour coder les informations cliniques ou biologiques survenant lors de l'utilisation d'un médicament ou tout autre produit de santé. Elle a été développée par l'UMC en 1968, disponible actuellement en plusieurs langues et largement utilisée par les centres de Pharmacovigilance. Elle est structurée en 4 niveaux hiérarchiques :

- Niveau 1 (SOC, System Organe Class) : au nombre de 32, regroupent les termes pour les effets indésirables (EI), se rapportant à un même système ou organe ;
- Niveau 2 (HLT, high level terms) : Termes généraux qui regroupent des termes préconisés ayant la même signification médicale mais avec des localisations ou des degrés différents, il existe actuellement 184 HLT ;
- Niveau 3 (PT, preferred terms) : au nombre de 2159, il s'agit des principaux termes utilisés pour décrire les effets indésirables, ils sont le plus souvent employés pour la saisie et l'extraction des données ;
- Niveau 4 (IT, Included terms) : Synonymes des termes préconisés, ils sont rapportés par les utilisateurs et permettent de trouver le terme préconisé correspondant afin de classer l'EIM. Un terme d'inclusion largement utilisé peut être proposé comme terme préconisé.

Pour la Tératovigilance, le terme SOC « Congenital disorders » regroupe l'ensemble des termes adaptés aux effets indésirables observés chez le nouveau né suite à la suspicion de l'exposition maternelle à un médicament. 25 HLT regroupent les termes préconisés et les termes d'inclusion classés comme étant des désordres congénitaux (Figure 42).

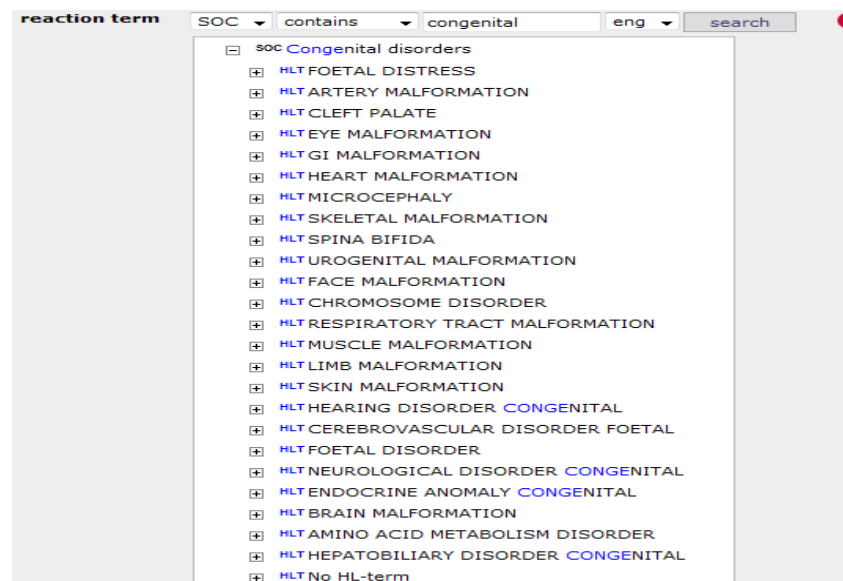


Figure 42 : 1^{er} niveau de la classification WHO-ART en relation avec le terme SOC « Congenital disorders »

Les HLT sont classés selon les différentes localisations possibles des anomalies congénitales (gastro intestinaux, respiratoires, face, œil, métabolisme, etc.).

La consultation de Vigibase montre que les malformations cardiaques viennent en première position (19,9%) suivies par les détresses fœtales, malformations gastro-intestinales, malformations des membres, anomalies chromosomiques, fente labio-palatine (Figure 43).

La « Fente labiale », terme préconisé (PT : preferred terms) dans le HLT : « anomalies de la face », a été retrouvée dans le tableau des résultats classée elle-même HLT ; la même chose a été retrouvé pour la microcéphalie. Ceci peut être expliqué par la fréquence élevée de certaines anomalies, qui deviennent de ce fait des entités individualisables passant ainsi au niveau HLT. La discussion reste toujours ouverte quant à l'ambiguïté soulevée par cette donnée.

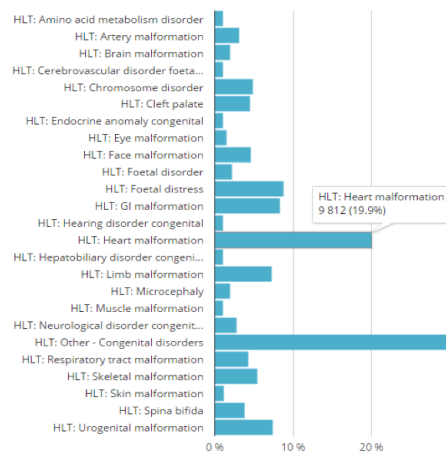


Figure 43 : Incidence des troubles congénitaux selon vigibase

Dans notre étude, nous avons opté de classer les événements de développement collectés selon l'organe touché (malformation faciale, malformation des membres, malformation cranio-cérébrale, etc.). Ensuite selon le type de malformation (fente palatine, hydrocéphalie, pied-bot, etc.).

L'analyse des NET montre, qu'en classant les événements de développement selon l'organe touché, les anomalies cranio-cérébrales viennent en tête de liste (23%), suivies des anomalies faciales (20,8%), des anomalies des membres (14,5%) et des anomalies abdominales (9,7%). En adoptant la classification selon le type de malformation, l'hydrocéphalie (31 cas) vient en tête des anomalies de développement, suivie des fentes labio-palatines (25cas), des spinabifida (20 cas) et des anencéphalies (18 cas).

L'hydrocéphalie est définie comme étant la distension progressive des espaces anatomiques intracrâniens où siège normalement le Liquide Céphalo Rachidien (LCR), (espaces ventriculaires et sous arachnoïdiens) ; sa fréquence serait de 1 à 3 pour 1000 naissances vivantes. L'âge de survenu de l'hydrocéphalie malformative intéresse d'avantage le nouveau-né et les nourrissons. Dans une série faite au CHU Ibn Rochd de Casablanca sur une période de 06 ans, 156 cas d'hydrocéphalie congénitale ont été colligés, avec un âge moyen de 25 mois [52]. Le diagnostic anténatal de l'hydrocéphalie peut se faire par l'échographie dès la 15^e SA [53,54].

L'hydrocéphalie congénitale est le plus souvent de cause inconnue mais elle peut être secondaire à des facteurs génétiques, tératogènes, infectieux ou exceptionnellement tumorales [55].

L'imputabilité de l'hydrocéphalie à la prise des médicaments peut être difficile à établir dans la mesure que cette symptomatologie peut être primitive ou secondaire à une malformation sous-jacentes en particulier les anomalies de fermeture du tube neural.

Dans notre étude, 31 cas d'hydrocéphalie ont été colligés, 80,6% coïncidait avec la prise de fenugrec au 1^{er} trimestre (le cas du fenugrec est discuté plus loin dans notre travail). Par ailleurs, cinq cas d'hydrocéphalie coïncidaient avec la prise de Lamotrigine, Paracétamol, Amoxicilline et érythromycine ; le recul important, d'utilisation de ces médicaments ainsi que nombre important de grossesses documentées sous ces médicaments est en plus en faveur d'une coïncidence temporelle qu'à une quelconque responsabilité. Un seul cas pourrait être lié à l'exposition médicamenteuse, c'est celui de l'acide valproïque. En effet, les études chez l'animal et chez l'Homme ont montré que l'acide valproïque peut entraîner une spina bifida dont l'hydrocéphalie est l'une des principales complications [56].

La responsabilité du médicament en tant que produit tératogène est très difficile à établir. Et ceci pour les raisons suivantes :

- Les femmes enceintes sont exclues des études cliniques pour des raisons éthiques ;
- Les études animales sont insuffisamment prédictives de la sécurité d'utilisation du médicament chez la femme enceinte, en âge de procréer ou allaitante, parce que les résultats des études tératogènes chez l'animale utilisent un nombre limité d'animaux pendant une durée insuffisante, n'explorant pas toutes les périodes pré, per et post-partum et que l'extrapolation de ces données vers l'Homme n'est pas toujours possible ; le métabolisme est différent, le placenta humain est unique en son genre, en effet une substance non tératogène chez l'animal peut entraîner des effets inattendus sur le produit de conception humain et le nourrisson .

Au moment de la mise sur le marché, et pour éviter toute prise de risque, les firmes pharmaceutique contre indiquent la prise médicamenteuse durant la grossesse et l'allaitement. Malheureusement, devant des pathologies gravidiques ou maternelles (aigues et chroniques), les professionnels de santé sont obligés, dans certaines situations, d'administrer des médicaments même en absence de données sur le risque tératogène. C'est ce genre de situation si bien documentée, qui permettrait de définir le profil sécuritaire chez la femme enceinte au fil du temps.

Les bases de données de Pharmacovigilance internationale ou nationales relèvent plus de la coïncidence temporelle entre la prise médicamenteuse et l'évènement indésirable et ne constituent en aucun cas une confirmation du rôle du médicament ; néanmoins elles renseignent sur le fait que la relation n'a pas été exclue et offre un outils de travail pour détecter un éventuel signal à confirmer en alerte.

La performance d'un système de vigilance est mesurée par la précocité, le nombre et la qualité des signaux et alertes générés. ; un signal désigne toute information suggérant une nouvelle et potentielle association causale, ou un nouvel aspect d'une association connue (augmentation de fréquence, formes plus graves, erreurs médicamenteuses, mésusage, contrefaçon...) , entre une intervention et un événement.

Les méthodes de détection des signaux sont des méthodes probabilistes pouvant être:

- Qualitative: cas marquants (par leur gravité et/ou leur fréquence) et bien documentés.
- Quantitative: par analyse de la base de données en utilisant des méthodes statistiques permettant la mesure de la disproportionnalité entre la notification d'un couple EI/Med par rapport à la notification de l'ensemble des médicaments ; cette mesure part de *l'hypothèse* que les patients exposés à un médicament présenteront toujours des événements indésirables et qu'en dehors de leurs effets spécifiques, les médicaments devraient avoir des profils de notification identiques.

Après un processus spécifique de confirmation, le signal engendrera soit une alerte avec la mise en place d'actions de minimisation des risques, soit une surveillance rapprochée, ou bien une simple infirmation en cas de faux signal.

Le processus de la confirmation d'un signal en alerte couvre les étapes suivantes (Figure 44) :

- la détection du signal ;
- la validation du signal ;
- l'analyse des signaux et leur priorisation ;
- l'évaluation du signal ;
- la recommandation d'actions de prévention et de minimisation des risques ;
- l'échange et la communication des informations.

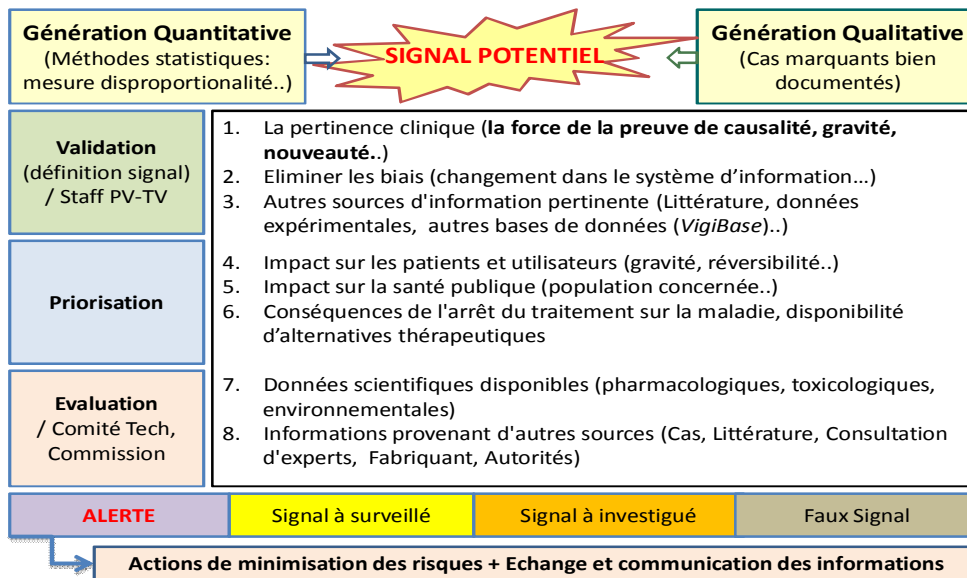


Figure 44 : Processus de gestion du signal en Tératovigilance

Selon la classification ATC, la consultation de Vigibase a montré que les classes médicamenteuses les plus incriminées dans la survenue des malformations congénitales étaient, par ordre décroissant, celles appartenant aux codes N (système nerveux), J (anti-infectieux), L (antinéoplasique et anticancéreux) et A (système digestif et métabolique). Notre étude a trouvé plutôt les codes B (sang et organes hématopoïétiques), N (système nerveux), A (système digestif et métabolique) et J (anti-infectieux) dans 34,1%, 18,1%, 16,1% et 8,4% des cas respectivement. Cette discordance ne peut aboutir à aucune conclusion concluante et ne décrit qu'un état des lieux des notifications reçues.

Selon la classification FDA, notre étude a montré que la « Catégorie A » était majoritaire avec 49,8% des cas, ces médicaments sont supposés n'avoir aucun effet tératogène notoire. À l'autre bout de la classification, les médicaments de la catégorie D et X, malgré leur risque tératogène confirmé, ont été retrouvés dans 8,8% et 3,6% respectivement, dénotant de leur usage malgré les contre-indications.

Dans notre étude, nous avons relevé que le fer et les multivitamines, catégorie A de la classification de la FDA, étaient respectivement associés à 32,9% et 4% des NET. Le Paracétamol et la Loratadine, catégorie B, étaient associés à 2,8% et 2% des cas. L'acide acétylsalicylique classé « catégorie C » était associé à 3,2% des cas et l'acide valproïque classé « catégorie X » était mentionné dans 2,8% des cas.

Cette classification FDA, quoi que très utilisée, peut présenter de nombreuses limites, elle se base essentiellement sur les données animales, elle donne parfois, une fausse impression de gradation du risque de la catégorie A à la catégorie X et elle n'offre aucune information sur la nature, l'incidence ni la gravité de l'effet tératogène [57].

Mise à part cette classification les professionnels de la Tératovigilance ont établi des tableaux indicatifs, régulièrement actualiser pour orienter la prescription chez la femme enceinte et classant les médicaments en différentes catégories [58,59]:

- Médicaments tératogènes formellement contre-indiqués chez la femme enceinte et dont l'usage en cours de grossesse ne répond pas à une nécessité vitale (Tableau XXXVII) :

Tableau XXXVII : Médicaments tératogènes formellement contre-indiqués durant la grossesse

DCI	Effet tératogène
Thalidomide	Malformations des membres, anomalies cardiaques dans 30% des cas
Rétinoïdes	Anomalies SNC, faciales, cardiovasculaires dans 20 à 25% des cas
Acitrétine	Atteintes cardiaques, de la face et des oreilles dans 20% des cas

- Médicaments tératogènes utilisables en absence d'alternative ou dont le bénéfice thérapeutique est plus important que le risque encouru ; et nécessitant d'un suivi multi- discipline avec une surveillance échographique ciblé et rapprochée (Tableau XXXVIII) :

Tableau XXXVIII : Médicaments tératogènes utilisables en absence d'alternative

DCI	Effet tératogène	Conduite à tenir
Acide valproïque	cardiopathies, anomalies de fermeture du tube neural, fentes labio-palatines, craniosténoses, malformations rénales, urogénitales et des membres, dysmorphies faciales et diminution du QI dans 25 à 30% des cas	Diagnostic prénatal orienté sur le tube neural, le cœur, les membres, les reins, le crane et la face
Phénobarbital Carbamazépine Phénytoïne	Anomalies de fermeture du tube neural de malformations cardiaques, fentes faciales et hypospadias dans 6% des cas	Diagnostic anténatal d'anomalie de fermeture du tube neural, de cardiopathie, d'anomalies de la face et des organes génitaux externes
Lithium	Malformation cardiaque dans 4 à 8% des cas	Surveillance par échographie cardiaque fœtale à partir de 22-24 SA
Warfarine Acénocoumarol Fluindione	- Entre 6 et 9 SA : hypotrophie, atteintes du nez, des phalanges, ponctuation des épiphyses, anomalies cérébrales, perte embryonnaire ou fœtale. dans 4 à 7% des cas. -Après 9 SA : anomalies du système nerveux central dans 1 à 2% des cas	Surveillance prénatale orientée vers une échographie du massif facial et du squelette et une IRM cérébrale fœtale
Carbimazole	Syndrome polymalformatif : aplasie du cuir chevelu, atrésie des choanes, atrésie de l'œsophage, dysmorphie faciale, anomalies de la paroi abdominale et du mamelon	En cas d'exposition au 1er trimestre : surveillance échographique de la face, de l'appareil digestif, de la paroi abdominale et de la thyroïde du fœtus

- Médicaments contre-indiqués pendant la vie fœtale, il sont sans effet malformatif mais qui peuvent engendrer des effet fœtaux ou néonataux graves (Tableau XXXIX)

Tableau XXXIX : Médicaments non tératogènes mais contre-indiqués pendant la vie fœtale

	DCI	Effet indésirables	Conduite à tenir
EFFET FœTAL	AINS avec les médicaments à base d'ibuprofène Acide acétylsalicylique > 500mg/j et les inhibiteurs de la COX-2	-Insuffisance rénale fœtale (oligoamnios/anamnios) et/ou néonatale, transitoire ou définitive, pouvant entraîner une MFIU -Constriction in utero du canal artériel pouvant entraîner une MFIU, une insuffisance cardiaque droite, et/ou une hypertension artérielle pulmonaire. -Fausses couches	Eviter les prises avant 24 SA. Contre-indication formelle dès 24 SA. En cas de prise dès 24 SA surveillance de la vitalité fœtale et visualisation écho- doppler de la fonction cardiaque et du canal artériel du fœtus
	IEC et ARA2	-Toxicité rénale fœtale, irréversible voire fatale, se traduisant par un oligoamnios ou un anamnios -Hypoplasie des os de la voûte crânienne. -Malformations cardiaques si exposition durant T1	Fortement déconseillés au 1er trimestre de la grossesse et contre-indiqués dès le 2ème. En cas de prise après le 1er trimestre : surveillance du liquide amniotique
EFFET NEONATAL	Neuroleptiques	-Syndrome extra-pyramidal dans les premiers jours de la vie : hypertonie, trémulations, troubles respiratoires, rétention urinaire distension abdominale	Surveillance neurologique et digestive
	Antidépresseurs	-Hyperexcitabilité, tachycardie, rétention urinaire, distension abdominale, troubles du tonus, détresse respiratoire sans anomalie de la radiographie pulmonaire dans les premiers jours de la vie	Surveillance neurologique et digestive
	Benzodiazépines	-Signes d'imprégnation pendant 1 à 3 semaines :troubles de la succion, faible prise de poids, somnolence, hypotonie, dépression respiratoire, apnées. -Plus rarement, syndrome de sevrage	Surveillance du comportement et de la respiration
	Bétabloquants	-Hypoglycémie, bradycardie et hypotension dès les 24 premières heures de vie. -Très rarement, une défaillance cardiaque néonatale peut survenir dans une situation de stress (comme un accouchement difficile ou bien une hypoxie fœtale aigüe)	Surveillance de la glycémie, de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque pendant les 3 premiers jours de vie
	Codéine	-A doses élevées ; syndrome de sevrage chez le nouveau-né : Irritabilité, trémulations, cri aigu et hypertonie survenant à distance de la naissance	Surveillance neurologique

Dans notre étude, trois situations ont mérité une discussion plus approfondie, à savoir les NET ayant coïncidé avec la prise du fer, de l'acide valproïque et du Fenugrec :

1- Cas du fer :

Le cas du fer nous a particulièrement interpellé du fait qu'il a été le médicament le plus mentionné en association avec les NET dans notre étude, sa prise coïncidait avec la fente labio-palatine dans 12,2% des cas, la MFIU dans 7,3% des cas et le décès per-partum dans 7,3% des cas. Ceci peut s'expliquer par une simple coïncidence temporelle entre la prise du fer et les NET. Ce médicament est largement prescrit chez la femme enceinte, particulièrement dans notre contexte marocain, du fait d'une prévalence élevée de l'anémie. L'imputabilité de cet effet n'a pu être bien établie du fait de l'absence de la documentation des autres facteurs de risque (infectieux, génétique, etc.) y compris d'autres prises médicamenteuses.

Selon l'OMS, la prévalence de l'anémie au cours de la grossesse est estimée à l'échelon mondial à 51% [60], elle est définie par des taux d'hémoglobines inférieurs à 11 g/dl aux cours des deux premiers trimestres et par un taux inférieur à 10,5 g/dl au-delà [61] et préconise une supplémentation systématique avec 30 mg de fer ferreux par jour dès le deuxième trimestre [62].

L'anémie peut mettre en jeu le pronostic materno-fœtal, en effet, une étude a montré que le taux de mortalité maternelle est estimé à 15,50% chez les femmes sévèrement anémiques et à 3,50% pour les femmes non anémiques [63] et que l'anémie augmente le risque de prématurité, de RCIU et de mortalité périnatale [62,64].

Les expérimentations animales n'ont révélé aucune toxicité directe ni indirecte pouvant avoir une incidence sur la grossesse, le développement embryonnaire, le développement fœtal et/ou le développement post-natal [65]. Les études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier [65], mais l'excès d'apport en fer semble augmenter le risque d'hypotrophie fœtale de 15 à 80 % et diminue le poids du placenta [66].

Une étude a montré que les enfants de mères recevant une supplémentation prophylactique tout au long de la grossesse avaient une mortalité in utero ou néonatale plus élevée [66]. Effectivement l'Agence Française de sécurité des médicaments (ANSM) a conclu que les spécialités à base de fer injectable (IV) sont liées à un risque élevé d'hypertonie utérine entraînant une anoxie, détresse fœtale voire le décès fœtal, cette constatation a mené à la modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP)

L'ensemble de ces considérations a conduit à ne plus préconiser une supplémentation martiale prophylactique et à la réserver aux gestantes qui ont une carence avérée, attestée par une anémie avec hypo-ferritinémie. Par ailleurs, les spécialités à base de fer en IV ne doivent être utilisées pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité et seulement aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse.

2- Cas de l'acide Valproïque :

L'épilepsie est une affection neurologique se caractérisant par des crises récurrentes qui se manifestent par de brefs épisodes de tremblements involontaires, pouvant être partiels ou généralisés. Elle se voit chez environ 0,5 % des femmes enceintes [67]. Chez 25% des femmes épileptiques, l'état pathologique peut s'aggraver durant la grossesse et peut [68] engendrer des complications graves: placentaire (placenta prævia, accreta, décollement placentaire), hématologiques (Anémie par déficit en folates, hémorragies vaginales et utérines), prématurité, fausses couches, décès perpartum. Le taux de malformations congénitales double voir triple chez la femme épileptique [69,70].

Les antiépileptiques font partie des médicaments connus tératogènes ; mais leur rapport bénéfice/risque reste important. Les prescripteurs peuvent diminuer le risque tératogène en choisissant l'antiépileptique le moins tératogène, en instaurant une stratégie de surveillance rapprochée, et en préconisant une supplémentation journalière en acide folique chez les femmes souhaitant ou susceptibles de devenir enceintes ; une série d'études épidémiologiques ont conclu qu'une supplémentation journalière de 400 µg d'acide folique diminuerait le risque de développer des malformations congénitales en général et des anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) en particulier. (Tableau XXXX)

Tableau XXXX : Etudes épidémiologiques et la supplémentation en acide folique

Auteurs de l'étude	Année	Résultats
MRC [71]	1991	Le risque d'AFTN avait diminué de 72 % CHEZ les femmes ayant pris 4000 µg d'acide folique par jour, avec ou sans autres vitamines, durant la phase périconceptionnelle, en comparaison des femmes du groupe placebo n'ayant pas pris de supplément (avec ou sans autres vitamines)
Smithells et al. [72]	1983	Une supplémentation de 360 µg d'acide folique chez des femmes ayant mis au monde un enfant atteint d'une AFTN, a diminué le risque d'avoir un deuxième enfant atteint d'une AFTN de 86%
Czeizel et Dudas [73]	1992	Sur 5000 femmes hongroise, aucun cas d'AFTN n'a été constaté chez celles ayant reçu quotidiennement 800 µg d'acide folique dans une préparation aux multivitamines et aux sels minéraux ; par contre, six cas ont été recensés chez les femmes ayant reçu que des oligo-éléments.
Daly et al [74]	1997	Une étude réalisée en Irlande, a estimé qu'un apport de 400, 200 et 100 µg d'acide folique sous forme de comprimés devait diminuer le risque d'ATN respectivement de 47%, 41% et 22%
Daly et al. [75]	1995	
Botto et al [76]	1999	
DRI [77]	1998	

L'acide valproïque (AV) classé selon la FDA en « catégorie X » est l'antiépileptique le plus tératogène ; son risque malformatif peut atteindre 25%-30%. Les études animales ont montré que l'AV était responsable de malformations congénitales diverses incluant spina-bifida, anencéphalie et malformations des membres [78]. Les études épidémiologiques ont conclu que l'exposition durant la grossesse, même à des doses minimales, peut engendrer des anomalies de développement tels que les fentes labio-palatines, les malformations cardiaques, les dysmorphies cranio-faciales, les anomalies des extrémités et les malformations génito-urinaires [79,80].

Notre étude a montré que les NET relatives à l'acide valproïque étaient des spinabifida dans 42,8% des cas ; ceci est concordant avec les données bibliographiques accordant à la prise de l'AV par la mère, un facteur multiplicateur de 10 [81]. Cet effet notoire de l'acide valproïque a été mis en évidence suite à des études épidémiologiques : en 1982 en France région « Rhône-Alpes », sur 72 enfants développant une AFTN, neuf étaient issus de mères sous acide valproïque ; Jeavons, à Birmingham, a montré que sur 196 grossesses sous valproate de sodium, 9 ont abouti à des nouveau-nés présentant une spinabifida. En 1983 « the centers for disease control » ont conclu que l'acide valproïque était un médicament tératogène.

Le spina bifida est une embryo-fœtopathie définie par l'absence d'un ou de plusieurs arcs vertébraux postérieurs. Il représente une malformation localisée de la moelle épinière, des vertèbres et de ses enveloppes. Sa fréquence est difficile à préciser, mais le réseau des registres européens EUROCAT a mis en évidence une diminution de la prévalence de spinabifida entre les années 1980 et 1990, puis une stabilisation autour de 0,5/1000 grossesses [82]. Une étude prospective réalisée à la maternité Souissi de Rabat en 2010, a montré que sur 1000 naissance, 8 cas présentaient un spina-bifida [83].

Outre les malformations physiques, l'exposition à l'AV pendant la seconde moitié de la grossesse peut troubler la migration neuronale et l'organisation synaptique conduisant dans la moitié des cas à une dysfonction cognitive modérée, parfois il peut engendrer des déficits spécifiques qui ne deviennent apparent qu'à un âge avancé. En effet trois études cohortes ont mis en évidence une diminution du QI verbal (de 8 à 10 points dès l'âge de un an). Cette atteinte est plus importante chez les enfants exposés *in utero* à plus de 800 mg/j [84,85].

Il en ressort de tous ces faits, que l'acide valproïque est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs à proscrire durant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

3- Cas du Fenugrec :

Notre analyse a révélé que le fenugrec (Helba : *trigonella foenum graecum*) comme l'agent le plus associé aux NET (45,8%). Là aussi l'imputabilité reste problématique, et les investigations menées autour du signal détecté par le CAPM depuis 2006 n'étaient pas

concluantes. Les résultats de l'investigation du signal « anomalies de la fermeture du tube neural AFTN au fenugrec » basé sur une recherche bibliographique intensive ainsi que par la mise en place d'études animales ou épidémiologiques, dans le cadre du réseau marocain de TRV sont mentionnés dans le tableau. (Tableau XXXXI)

Les AFTN désignent un ensemble de malformations congénitales résultant d'une anomalie du développement du tube neural survenant lors de la 4^e semaine de développement embryonnaire. Elles sont prévenues par la prise de l'acide folique entrepris avant la conception du fœtus [86].

Le défaut de fermeture du tube neural peut survenir à tous les niveaux de la plaque neurale, il en résulte des anomalies des méninges, des structures osseuses (vertèbres ou crâne), et des téguments en regard, avec un retentissement variable sur le tissu nerveux sous-jacent (cérébral ou médullaire). La fréquence des AFTN varie nettement selon les régions du monde: entre 1 à 9 sur 1000 naissances. L'anencéphalie et le spina bifida sont les anomalies du tube neural les plus courants. Les AFTN sont diagnostiquées en anténatal par échographie dès la 10^e semaine de grossesse, et par le dosage de l'alpha-1-fœto-proteine (AFP). L'AFP est une protéine synthétisée par le foie du fœtus, tout défaut de fermeture du tube neural ou de la paroi abdominale, toute néphropathie ou sténose digestive peut être responsable de l'écoulement de l'AFP, il en résulte une accumulation anormale dans liquide amniotique et dans le sérum maternel [87].

Six études animales dont trois marocaines, ont toutes confirmé que le fenugrec est responsable d'une foetotoxicité à type de retard de croissance, de décès fœtal, de microcéphalie et d'autre anomalies malformatives, aussi bien chez les souris que chez les lapines. Trois études épidémiologiques, toutes marocaines dont les données ont été incluses dans notre étude, ont montré que le fenugrec est un facteur de risque de survenue des malformations congénitales. 45,8% des NET relatives au fenugrec ont été collectées lors de notre étude, et coïncidaient avec l'apparition d'hydrocéphalie (17,1%), de spina bifida (8,9%), de fente labio-palatine (8,9%), et d'anencéphalie (8,2%).

Tableau XXXXI : Etudes animales et épidémiologiques de l'exposition au Fenugrec

Type	Année	Résultats
Etude animale chez des lapines ; Yemen [88]	2006	réduction significative du développement fœtale traduite par une diminution à la fois du poids fœtale et du placenta à 20 jours de la gestation
Etude animale chez des rats ; Pakistan [89]	2009	Le fenugrec en doses tératogènes peut diminuer la prolifération cellulaire de la moelle osseuse et augmenter le taux de mortalité fœtale
Etude expérimentale chez des souris menée par le laboratoire de pharmacologie de l'université Cadi Ayyad à Marrakech ; Maroc [90]	2010	Une administration des extraits de fenugrec, chez des souris femelles accouplées pendant toute la période de la grossesse à des doses de 500 et 1000 mg/kg/j. Les graines de fenugrec peuvent avoir des effets toxiques néfastes sur la reproduction et des effets tératogènes potentiels chez le fœtus. Ce sont des cas de MFIU et de RCIU ainsi que des cas de malformations congénitales
Etude chez les souris ; Maroc [91]	2012	l'exposition à des doses de 500 et 1000 mg/kg/j de fenugrec chez des souris femelles accouplées, est responsable d'apparition de microcéphalie chez les fœtus (par proliférations anormales des neurones et des cellules gliales), et d'un important retard de croissance et d'une altération des performances motrices
Etude chez les souris ; Maroc [92]	2013	Un gavage avec 1g/kg/jour de graines de fenugrec chez des souris au cours de la grossesse serait à l'origine de troubles de coordination et de mouvements à la naissance et De déficiences motrices à un âge avancé
Etude prospective à la maternité Souissi de Rabat ; Maroc [93]	2010	La consommation du fenugrec est un des facteurs de risque de survenue des malformations congénitales, puisque sur les 40 naissances porteuses de malformations la prise de médicaments (les antiépileptiques) et/ou plantes notamment le fenugrec avant la grossesse était de 40 %
Etude transversale dans l'oriental ; Maroc [94]	2014	3 cas de malformations du tube neural liés à la consommation du fenugrec par les mères pendant la grossesse
Etude prospective descriptive type cas témoins ; Maroc [95]	2010-2014	400 parturientes ont été interrogées dont 50% exposées au Fenugrec. Le taux de malformations recensées était de 60% chez les parturientes exposées et de 20% chez les non exposées
Etude chez les souris ; Arabie saoudite [96]	2013	Aux doses maximales tolérées à raison de 153, 305 et 610 mg/kg/jour, le fenugrec a un effet tératogène, un effet fœto-toxique et peut causer des perturbations en matière de procréation.

En regard de toutes ces données il est important de relever les grandes habitudes des femmes enceintes marocaines à consommer le fenugrec comme produit orexigène et que l'imputabilité de ce produit dans le retard de la fermeture du tube neurale et des conséquences qui peuvent en découler reste difficile à confirmer malgré tous les arguments exposés ci-dessus. Dans tous les cas et vu le fort rapport bénéfice/risque des campagnes de sensibilisation auprès de la population et d'information auprès des professionnels de santé sont nécessaire pour bannir sa consommation durant la grossesse.



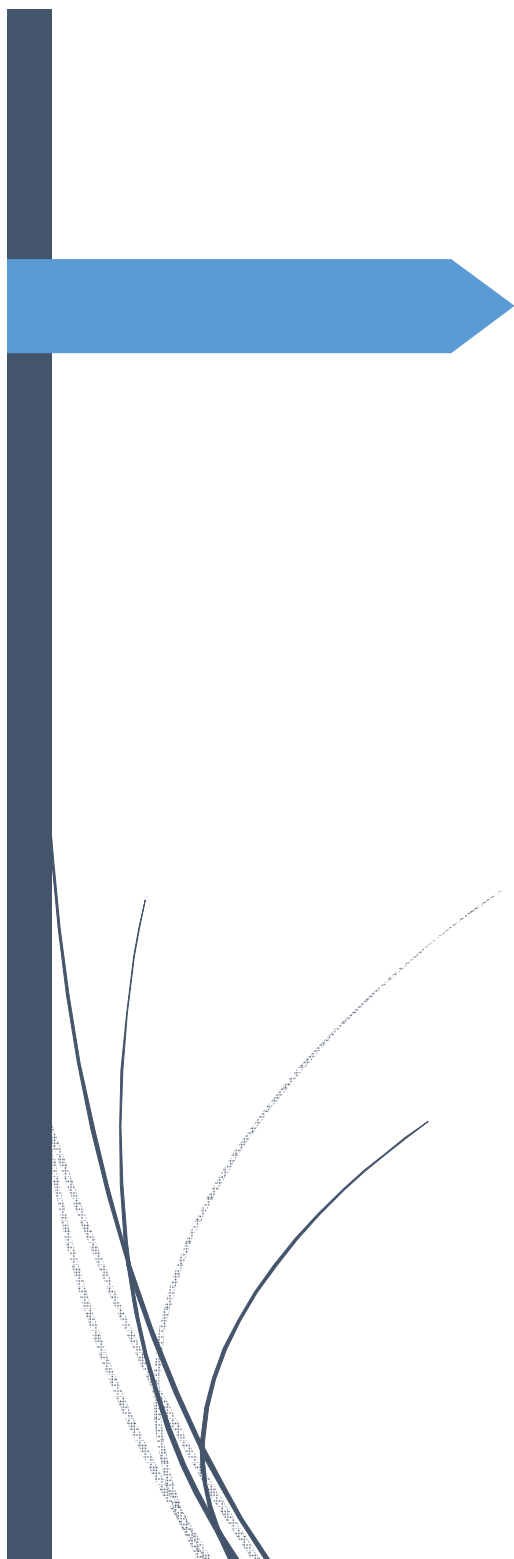
Conclusion

Notre étude a permis d'évaluer l'activité de TRV au Maroc en terme de structure, de processus et d'impact et a analysé son bilan d'activité. A l'instar de l'activité de Pharmacovigilance en général, dans son statut reconnu de Centre Collaborateur de l'OMS, l'activité de la Tératovigilance, comme développé au Maroc constituerait un model pour les pays à niveau socio-économique similaire. En effet tous les ingrédients pour le développement de l'usage rationnel des médicaments chez la femme enceinte sont disponibles. Le service rendu par cette unité en terme d'information sur l'usage des médicaments chez la femme enceinte et allaitante, ainsi que sur l'évaluation du risque tératogène en situation préventive, prospective ou rétrospective est essentielle.

Néanmoins le système National de Tératovigilance souffre encore du problème de sous notification. Pour remédier à ce problème il est important de sensibiliser les professionnels de santé et la population sur l'importance des notifications spontanées dans tout système de vigilance, et de renforcer ce manque par une collecte active des données par des études épidémiologiques et par l'établissement de registre de malformation au même titre de ce qui se fait dans les pays développés.

Le réseau de Tératovigilance devra être consolidé en terme d'expertise et de modalités de fonctionnement, ceci ne peut se faire que dans le cadre d'une réglementation renforcée du système national de Pharmacovigilance en général et du système de Tératovigilance en particulier.

La Tératovigilance Marocaine a su bénéficier des outils, des méthodes et des techniques utilisées en pharmacovigilance. Une plus grande implication du programme national de la sante maternelle et infantile, une meilleure synergie avec les gynécologues, pédiatres généticiens et autres spécialistes concernés ainsi que la création du registre national des malformations donneraient plus d'efficacité à cette discipline. L'intégration de la Tératovigilance marocaine dans les réseaux internationaux de tératologie reste indispensable pour son accroissement.



Résumés

Résumé

Titre : Activités de Tératovigilance au Maroc : analyse de 16 années de fonctionnement (2000 – 2015)

Auteur : MEZOUARI MARYAM

Mots-clés : Tératovigilance - Médicaments - Grossesse - Fenugrec – base de données

La Tératovigilance (TRV) est la surveillance des risques potentiels liés à la prise des produits de santé durant la grossesse. Elle permet d'améliorer le rapport Bénéfice/Risque chez la femme enceinte et d'éviter les interruptions de grossesse abusives.

Notre travail consistait à décrire le système National de Tératovigilance le (SNTV) et d'effectuer une analyse rétrospective des données collectées, entre 2000 et 2015.

Le SNTV a débuté au sein du Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc en 2000. Il est responsable de la collecte, l'analyse et la gestion des événements indésirables de Tératovigilance (NET) liés à la prise d'un produit de santé. Il assure l'information des professionnels de santé et du public sur le risque des produits de santé durant la grossesse ; il est appuyé par le réseau national de teratovigilance (RNTRV).

Durant la période d'étude, l'unité de TRV a recensé 869 cas liés à l'utilisation des produits de santé chez la femme enceinte dont 34,4% relatifs aux NET et 65,6% relatifs aux des demandes d'information (DI). La voie électronique représentait le moyen prédominant de notification des NET (65,2%). Les professionnels de santé représentaient les principaux notificateurs et demandeurs d'information (79,9%). Les produits de santé les plus incriminés sont les médicaments et les plantes. Plus des 2/3 des NET sont des anomalies de développement. Il s'agissait surtout d'hydrocéphalie, de fentes labio-palatines, de spina-bifida et d'anencéphalie.

Notre travail a mis l'accent sur l'intérêt de promouvoir les notifications auprès des professionnels de santé et du public, de mettre en place un registre national des malformations et de renforcer RNTRV pour maintenir la dynamique vigilance chez la femme enceinte.

Abstract

Title: Teratovigilance activities in Morocco : analysis of 16 years of operation (2000 -2015)

Author: MEZOUARI MARYAM

Key word: Teratovigilance – Drugs – Pregnancy – Fenugreek – Database.

Tératovigilance (TRV) is the monitoring of potential risks due to health products intake during pregnancy. It improves the ratio « profit / risk » avoiding abnormalities development and abusive abortions.

The aim of our study was to describe the National TRV system (SNTV) and to perform a retrospective analysis of all data collected from 2000 to 2015.

The SNTV began its activities in the Pharmacovigilance and Poison Control Center of Morocco in 2000. This system has a TRV unit responsible for the collection, analysis and management of cases of developmental abnormalities may be secondary to taking a health product during pregnancy and also assures information for health professionals and the public on the risk of health products during; it is supported by the existence of a national network of TRV.

During the study period, the unit of TRV has documented 869 cases related to the use of health products by pregnant, 34.4% were related to adverse events in Tératovigilance (NET) and 65.6% related to requests for information (DI). Electronic way represented the predominant means of reporting of NET (65.2%). Health professionals represented the main notifiers (79.9%). The most incriminated health products were drugs and plants. More than 2/3 of NET are developmental abnormalities, these were mostly hydrocephalus, cleft lip /palate, spina bifida and anencephaly.

After this work, we were able to account for the need to promote the notifications nearby health professionals and the public, and to establish the national Registry of Malformations . The network Tératovigilance play a crucial role in maintaining the momentum vigilance in pregnant and breastfeeding women .

ملخص

العنوان : أنشطة اليقظة الدوائية عند المرأة الحامل في المغرب : : تحليل 16 سنة من سير العمل (2000 - 2015)

المؤلفة : مريم مزواري

الكلمات الأساسية : اليقظة الدوائية عند المرأة الحامل - الأدوية - الحمل - الحلبة - بنك المعطيات

اليقظة الدوائية عند المرأة الحامل هي رصد المخاطر المرتبطة باستهلاك المنتجات الصحية خلال فترة الحمل. وتمكن من تحسين الموازنة بين فوائد الدواء ومخاطره عند الحوامل وتجنب الإجهاض المبالغ فيه.

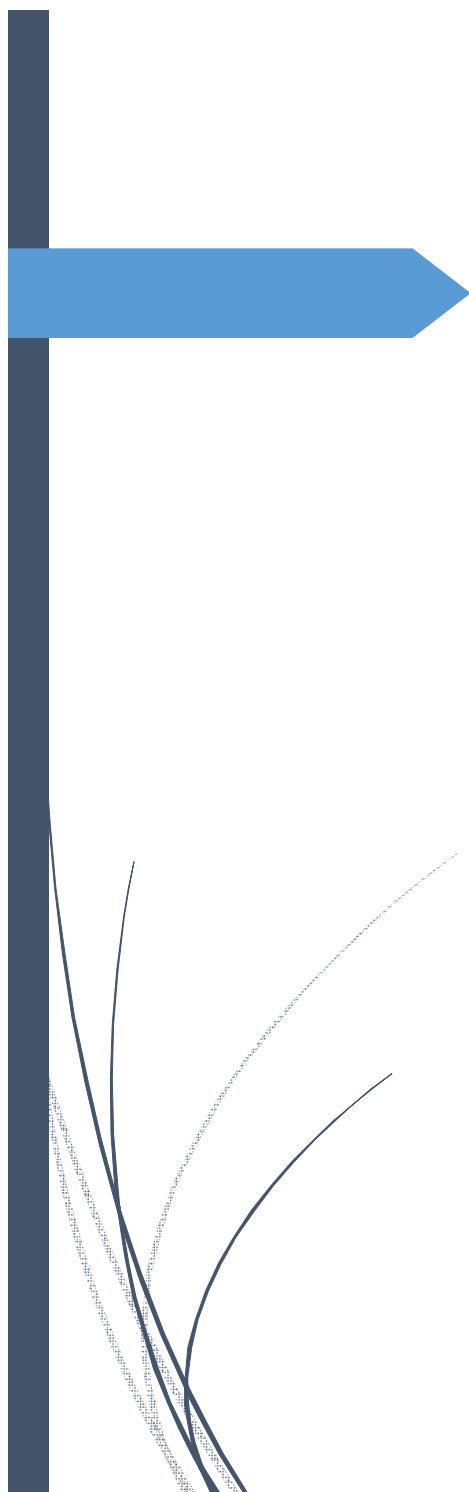
كانت مهمتنا تتمثل في وصف النظام الوطني لليقظة الدوائية عند المرأة الحامل. والقيام بتحليل جميع البيانات التي تم جمعها من عام 2000 حتى 2015.

بدأ نظام الوطني لليقظة الدوائية عند المرأة الحامل، في المركز المغربي لمحاربة التسمم واليقظة الدوائية عام 2000. وهو مسؤول عن جمع وتحليل وإدارة الأحداث الضارة الناتجة عن استهلاك المنتجات الصحية أثناء الحمل. ويتمنح معلومات للمهنيين الصحيين وللعموم حول مخاطر المنتجات الصحية عند الحوامل والمرضعات. يعتمد هذا النظام على وجود شبكة وطنية لليقظة الدوائية عند المرأة الحامل.

خلال فترة الدراسة، وثقت وحدة اليقظة الدوائية عند المرأة الحامل 869 حالة تتعلق باستخدام المنتجات الصحية من قبل الحوامل، حيث أن 34.4% تتعلق بالأحداث الضارة و65.6% متعلقة بطلبات الحصول على المعلومات. الطريقة الإلكترونية كانت هي الوسيلة الغالبة للتبليغ عن الأحداث الضارة (65.2%). يمثل المهنيون الصحيون الأغلبية الساحقة من المبلغين عن الأحداث الضارة ومن طالبي المعلومات (79.9%). المواد الطبية الأكثر شبهة هي الأدوية والنباتات. وتمثل التشوهات الخلقية أكثر من ثلثي الأحداث الضارة. وغالبا ما يتعلق الأمر باستسقاء الدماغ والشفة المشقوقة والحنك المشقوق والسنسنة المشقوقة وانعدام الدماغ.

كشفت دراسة الأحداث الضارة إشارة "خلل إغلاق الأنبوب العصبي المرتبط باستهلاك الحلبة". وكانت هذه الإشارة موضوع دراسات وقد أدت إلى اتخاذ إجراءات تقليل الخطر.

من خلال هذا العمل تم التركيز على تشجيع مهنيي الصحة والعموم على أهمية الإبلاغ وإنشاء سجل للتشوهات الخلقية في المغرب وتقوية شبكة اليقظة الدوائية عند المرأة الحامل.



Annexes

Annexe 1 : Fiche de demande d'information en Tératovigilance



Royaume du Maroc
Ministère de la Santé

Centre Anti Poison et
de Pharmacovigilance
du Maroc



Demandes d'information en Tératovigilance

Notificateur

Date :

Professionnels de sante :		Public
Nom-Prénom :	Spécialité :	Nom-Prénom :
Lieu d'exercice : CHU / ☐ Public / ☐ Privé / ☐		Profession :
Localité ou ville :	Tél :	Localité ou ville : Tél :
Email :		Email :

Type de demande :

Sur la grossesse :		
Premier trimestre / ☐	Deuxième trimestre / ☐	Troisième trimestre / ☐
Demande prospective / ☐	Demande rétrospective / ☐	Demande préventive / ☐
Préciser la question :		
.....		
.....		
Sur l'allaitement:		
Allaitement maternel exclusif / ☐	Allaitement mixte / ☐	
Maintien du médicament / ☐	Arrêt du médicament / ☐	
Effets indésirables chez le bébé / ☐ / ☐		

Médicaments et autres produits de santé en question

Posologie et voie d'administration :		
Indication :		
Modalité de prise :	Prescription médicale / ☐	Automédication / ☐ Erreur médicamenteux / ☐

Réponse du CAPM

--

Annexe 2 : Fiche de notification d'évènement indésirable en Tératovigilance



Royaume du Maroc
Ministère de la Santé

Centre Anti Poison et
de Pharmacovigilance
du Maroc



FICHE D'EXPLOITATION «LE RISQUE TERATOGENE »

Renseignements concernant la mère :

Nom et prénom de la mère:.....
Age: Situation maritale : Profession:
Niveau socioéconomique : Groupe sanguin :
Adresse : ville : pollution atmosphérique :

Immunisation antérieure:

Rubéole : Oui /--/ Non /--/ Toxoplasmose : Oui /--/ Non /--/ Hépatite C : Oui /--/ Non /--/
Hépatite B : Oui /--/ Non /--/ HIV : Oui /--/ Non /--/ Syphilis : Oui /--/ Non /--/

Habitudes toxiques :

Tabac:.....cig / j Alcool: verres/j Autres :.....

Antécédents de la parturiente :

- Personnels :

HTA : Oui /--/ Non /--/ Diabète : Oui /--/ Non /--/ Infection(s): Oui /--/ Non /--/
Autre(s):.....

- Obstétricaux :

gestes	parités	Voies d'accouchements	Etat d'enfant

- Familiaux :

Malformations : Non /--/ Oui /--/ si oui décrire :.....
Consanguinité : Non : /--/ Oui: /--/ si oui décrire le degré :.....
Autres :

Déroulement de la grossesse actuelle :

Pathologie au cours de la grossesse: Non:/--/ Oui : /--/

Si oui décrire le type :.....

Grossesse suivie : Oui : /--/ Non:/--/

Diagnostic anténatal :

Date	Examen	Résultat

Produit (s) de santé utilisé au cours de la grossesse :

Produit (s) de santé	Période/ durée de prise T1-T2-T3 (SA)	Voie de prise /dose	indication
.....			

Accouchement :

Date : Terme : SA Normal : /--/

Déclenchement : Césarienne : Oui /--/ Non /--/

Médicaments reçus au cours du travail : Oui : /--/ non : /--/ inconnue : /--/

Si oui précisez

Enfant à la naissance :

Sexe : Féminin : /--/ Masculin : /--/ Poids (g): Apgar : 1 mn : 5 mn :

Taille : cm PC : cm

Age gestationnel : SA

Malformations : Non /--/ oui /--/

Si oui décrire la nature :

.....

.....

Pathologie(s) néonatale(s) non malformative(s)

.....

.....

Renseignement concernant le père :

Nom et Prénom du père :

Age : niveau socioéconomique : Profession :

pollution atmosphérique : Groupe sanguin :

Habitudes toxiques : Tabac:cig / j Alcool: Verres/j Autres :

Antécédents pathologiques

.....

.....

Exposition antérieure aux produits de santé :

.....

Traitements reçus :

.....

.....

.....

Commentaire :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Cachet du notificateur :

Date :

Annexe 3 : Circulaire ministérielle relative au Système National de Pharmacovigilance janvier 2016

ROYAUME DU MAROC
Ministère de la Santé

المملكة المغربية
وزارة الصحة

003
Circulaire N°/

04 JAN 2016

Monsieur le Secrétaire Général,
Monsieur l'Inspecteur Général,
Messieurs les Directeurs de l'Administration Centrale
Messieurs les Directeurs des Centres Hospitaliers Universitaires
Madame et Messieurs les Directeurs Régionaux de la Santé

Objet : Organisation du Système National de Pharmacovigilance.

Dans le cadre de l'organisation du système national de Pharmacovigilance, la présente circulaire a pour objectifs de définir les concepts et l'organisation de la pharmacovigilance et de décrire le mode de fonctionnement de ses activités. Elle vient concrétiser l'activité consacrée dans la stratégie sectorielle 2012-2016 du Ministère de la Santé par l'action 60 relative au renforcement des actions de vigilance sanitaire.

La pharmacovigilance est définie par l'OMS comme étant : « La science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation du médicament ».

Le médicament est défini dans la loi N° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie (2006) comme : « 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 ».

La Pharmacovigilance concerne également d'autres produits de santé, à savoir, les vaccins, les produits contraceptifs, les dispositifs médicaux, les produits diététiques, les additifs alimentaires, les plantes, les produits de la pharmacopée traditionnelle, les produits homéopathiques et les cosmétiques (Guide de l'OMS pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance).

L'effet indésirable est défini comme étant : « une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament, constituant un syndrome de sevrage lors de l'arrêt du produit ou d'un syndrome de dépendance ainsi que toute réaction découlant d'un usage abusif ou d'une erreur médicamenteuse. Il comprend également toute réaction nuisible pouvant découler d'une mauvaise qualité du médicament ».

Page | 1/8

335 شارع محمد الخامس - الرباط - الهاتف : +212 537 76 11 21 - الفاكس : +212 537 76 38 95

335, Avenue Mohammed V Rabat - Tél : +212 537 76 11 21 - Fax : +212 537 76 38 95 - www.sante.gov.ma

I- OBJECTIFS DU SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Les principaux objectifs du système national de pharmacovigilance sont :

- Promouvoir la sécurité du patient en relation avec l'utilisation de tous les produits de santé ;
- Déceler aussi précocement que possible les effets indésirables dus à l'utilisation des produits de santé dans les conditions normales d'utilisation et en cas de mésusage, usage abusif, pharmacodépendance, erreur médicamenteuse, inefficacité thérapeutique, réactions résultant d'un produit défectueux ou de mauvaise qualité ;
- Etablir la fréquence et la gravité des effets indésirables connus ou nouvellement découverts ;
- Développer la formation, en matière d'effets indésirables des produits de santé des professionnels de santé ainsi que du public ;
- Susciter des études sur les mécanismes et les conséquences des effets indésirables des produits de santé ;
- Donner des avis techniques motivés aux administrations et aux organismes ayant un pouvoir de décision sur la réglementation des produits de santé ;
- Améliorer la confiance du patient dans les produits de santé autorisés sur le marché marocain.

II- ORGANISATION DU SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Le Système National de Pharmacovigilance comprend :

À l'échelon central

- o La Commission Nationale de Pharmacovigilance,
- o Le Centre National de Pharmacovigilance,
- o Le Comité Technique de Pharmacovigilance.

À l'échelon régional

- o Des correspondants de Pharmacovigilance.

Autres acteurs

- o Les prestataires de soins et les prescripteurs,
- o Les entreprises du médicament et produits de santé,
- o Les patients,
- o Les associations de consommateurs et d'usagers.

1- La Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNP)

La Commission Nationale de Pharmacovigilance assume **un rôle consultatif** pour les décisions à soumettre au Ministre de la Santé. Son fonctionnement et ses attributions sont définis par voie réglementaire en vue de l'application de la loi N° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie. En attendant ses textes d'application, la circulaire N°3 DMP du 28 janvier 1997 définit ses modalités de fonctionnement.

2- Le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV)

Le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV) travaille en tandem avec le Centre National de Toxicovigilance (CNTV) dans une même structure dénommée Centre

Anti-Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM). Les deux Centres partagent les compétences humaines (médecins, pharmaciens, scientifiques, techniciens et administrateurs...), les moyens de fonctionnement (réponse téléphonique 24/24, Laboratoire de Pharmacologie et de toxicologie, Base de données) ainsi que les méthodes, techniques et outils utilisés.

Le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV) a pour mission de mettre en place les procédures techniques de fonctionnement du Système National de Pharmacovigilance et de gestion des notifications et des risques liés aux effets indésirables et d'assurer la promotion et l'encadrement des structures régionales de pharmacovigilance. Il veille au respect des procédures de Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. Le CNVP est chargé de :

a- Gérer les notifications :

- Collecter les notifications des effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé ;
- Valider et analyser chaque effet indésirable déclaré (imputabilité, évitabilité, recherche de la cause profonde...) et émettre des réponses aux notificateurs chaque fois que nécessaire. Il procède à l'envoi régulier de tous les cas au Centre International de Pharmacovigilance de l'OMS (UMC) ;
- Alimenter, maintenir et gérer la Base de Données Nationales sur les effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé ;
- Générer des signaux relatifs à des manifestations indésirables qualitativement ou quantitativement anormales ;
- valider les signaux en alertes en procédant aux investigations nécessaires et saisir la Commission Nationale de Pharmacovigilance, ou tout autre département concerné, chaque fois que cela s'avère nécessaire ;
- Participer à la mise en place des actions de minimisation des risques en concertation avec les départements concernés.

b- Manager l'activité de pharmacovigilance :

- Organiser les activités techniques de la pharmacovigilance au niveau national et régional ;
- Entretenir des relations avec le centre international de pharmacovigilance d'Uppsala ;
- Assurer la formation du personnel des structures régionales dans les méthodes de recueil, de validation, d'imputabilité et d'enquêtes en pharmacovigilance ;
- Donner un avis technique sur la sécurité du médicament et des autres produits de santé ;
- Participer à l'enseignement et à la formation des professionnels de santé sur les effets indésirables des produits de santé ;
- Assurer des campagnes de prévention auprès du public pour diminuer la morbi-mortalité liée à l'usage irrationnel des produits de santé ;
- Transmettre le rapport du Comité Technique de Pharmacovigilance à la Commission Nationale de Pharmacovigilance et aux départements concernés ;
- Participer aux enquêtes et études.

3- Le comité technique de pharmacovigilance (CTPV)

Pour soutenir les activités du CNPV, il est créé un CTPV qui est un comité clinique et scientifique indépendant ayant pour mission de :



- Donner un avis technique sur toutes les questions d'ordre scientifique se présentant au CNPV,
- Programmer et décider de l'opportunité des enquêtes de pharmacovigilance et d'en examiner les résultats,
- Répondre à toute demande d'avis scientifique présentée par la Commission Nationale de Pharmacovigilance,
- Planifier le programme annuel des activités scientifiques et de recherche à entreprendre au niveau national et régional.

Le Comité Technique est présidé par le Directeur du CAPM.

Ses membres sont :

- Le responsable du Centre National de Pharmacovigilance,
- Le responsable du Centre National de Toxicovigilance,
- Les responsables des Centres régionaux de Pharmacovigilance,
- Les coordonnateurs de la pharmacovigilance au sein des différents programmes de santé,
- Le représentant de la direction du Médicament et de la Pharmacie,
- Quatre experts médecins spécialistes,
- Un médecin privé,
- Un pharmacien d'officine,
- Deux pharmacologues,
- Un épidémiologiste,
- Un statisticien.

Le Comité Technique peut s'adjoindre toute personne supplémentaire si besoin.

Il se réunit régulièrement une fois par trimestre et sur demande du président chaque fois qu'une question urgente est à l'ordre du jour.

Le Comité Technique de Pharmacovigilance est décliné au niveau régional pour supporter l'activité des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

4- Les Correspondants Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

Au niveau de la Région, une personne (médecin ou pharmacien) formée en pharmacovigilance est désignée correspondant régional de la pharmacovigilance (CRPV), par le Directeur Régional de la Santé en concertation avec le Centre Nationale Anti-Poison et de Pharmacovigilance.

Le CRPV est chargé de développer l'activité de pharmacovigilance au niveau des différents hôpitaux relevant de sa région ainsi qu'au niveau du SIAAP et coordonne l'activité avec les services de Pharmacovigilance au sein des Centres Hospitalo- Universitaires.

Le CRPV est chargé de :

- Collecter les notifications des effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé au niveau de la région,
- Valider et analyser chaque effet indésirable déclaré (imputabilité, évitabilité, recherche de la cause profonde...),

- Emettre des réponses aux notificateurs chaque fois que nécessaire et procéder à l'envoi régulier de tous les cas au Centre National de Pharmacovigilance ;
- Alimenter, maintenir et gérer la Base des Données Régionale sur les effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé ;
- Participer avec le Centre National à la génération des signaux et à leur validation en alertes ;
- Participer, en concertation avec la Centre National, à la mise en place des actions de minimisation des risques ;
- Assurer l'information sur l'usage rationnel des produits de santé et les effets indésirables pour les professionnels de santé de la région.

III- MODALITES DE FONCTIONNEMENT

La notification spontanée des événements indésirables (EI) liés aux médicaments et d'autres produits de santé constitue la base de tout système de pharmacovigilance.

1- Les notificateurs des (EI) liés aux médicaments et autres produits de santé sont :

- Les professionnels de santé : médecins généralistes ou spécialistes, chirurgiens-dentistes, pharmaciens, infirmiers, kinésithérapeutes et sages-femmes, travaillant dans le secteur public, privé ou militaire.
- L'industrie pharmaceutique ;
- Le public ;
- Les organismes : les sociétés savantes, la société de protection du consommateur, le Centre Anti Poison, les laboratoires de biologie médicale, l'Institut Agronomique peuvent également participer à la notification des effets indésirables.

La notification des effets indésirables liés aux médicaments, par le professionnel de santé ou l'industriel qui en a connaissance, est obligatoire.

Les centres de pharmacovigilance sont tenus à la confidentialité des données concernant le patient et la personne qui a notifié l'EI.

2- Modalités de notification des événements indésirables

- La notification intéresse toute présomption d'Événement Indésirables relative à tout produit de santé, survenu dans les conditions normales d'utilisation ou relatif à un mésusage, usage abusif, pharmacodépendance, syndrome de sevrage, manque d'efficacité, erreur médicamenteuse, interaction médicamenteuse, ainsi que tout effet indésirable relatif à un produit défectueux (contaminé, adultéré, contrefait, périmé..)
- Elle intéresse par ailleurs tout événement indésirable survenant chez le produit de conception suite à une exposition médicamenteuse durant la grossesse
- La notification intéressera les effets indésirables qu'ils soient attendus ou inattendus, graves ou non graves ; observés dans la pratique clinique, lors des essais cliniques ou lors des études de pharmaco-épidémiologie
- La notification comporte les éléments suivants relatifs au (à):

a- Le patient

- Identification et caractéristiques socio économiques;
- Antécédents cliniques et accidents médicamenteux antérieurs ;

b- L'événement indésirable (EI) lié aux médicaments et produits de santé

- Description de l'EI ;
- Délai d'apparition après la prise médicamenteuse ;
- Notion de ré administration avec ou sans rechute si elle a été effectuée ;
- Facteurs associés favorisant l'apparition de l'EI ;
- Traitement correcteur instauré ;
- Diagnostics différentiels avec les données des examens effectués en vue d'étayer le diagnostic ;
- Gravité ;
- Evolution de l'EI après arrêt ou diminution de la dose.

c- Le médicament ou produit de santé suspect

- Date de début et d'arrêt du traitement ;
- Posologie et voie d'administration ;
- Motif de la prescription (indication) ;
- Information sur tous les médicaments ou autres produits de santé concomitants et ; même ceux pris dans les deux semaines qui précèdent l'apparition de l'EI .

d- Le notificateur : nom, contact et signature.

La notification des EI est réalisée sur la fiche jaune de notification, en format papier ou électronique. La transmission des notifications peut se faire par tous les moyens de communication :

- Site internet du CMPV www.capm.ma;
- Téléphone ;
- Fax ;
- Courrier postal ;
- Consultation sur place.

IV -ROLE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Tout détenteur d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'une spécialité est responsable de la sécurité du médicament qu'il commercialise. Il doit disposer d'un service de recueil, d'enregistrement et d'évaluation des effets indésirables sous la responsabilité d'une personne qualifiée en pharmacovigilance et ce, en accord avec la Loi N° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.

- Les cas d'effets indésirables rapportés par les délégués médicaux après collecte auprès des prescripteurs, doivent être traités, imputés et transmis au CNPV.
- La mise à jour des informations sur la sécurité des produits de santé ainsi que les décisions de pharmacovigilance prises dans les autres pays doivent être transmises par les industriels à la Direction du Médicament et de la Pharmacie et au CNPV.
- Les rapports périodiques de pharmacovigilance (**Periodic Safety Update Report (PSUR)**) sont transmis tous les trois mois à la Direction du Médicament et de la pharmacie avec copie au CNPV.

Le Pharmacien Responsable du laboratoire pharmaceutique doit répondre à toute requête des Autorités Réglementaires concernant les médicaments de sa firme.

Pour les médicaments mis sur le marché :

- La notification au CNPV des effets indésirables médicamenteux graves, doit se faire dans les 7 jours calendaires en cas de décès et mise en jeu du pronostic vital et 15 jours suivant la date, de prise de connaissance pour les autres effets graves ;
- Les effets indésirables non graves seront transmis trimestriellement au CNPV et à la Direction du Médicament et de la Pharmacie ;
- Les laboratoires pharmaceutiques peuvent également récupérer trimestriellement, auprès du CNPV, **un rapport sur les effets indésirables des médicaments** qu'ils commercialisent.

En ce qui concerne les essais cliniques :

- La notification au CNPV des effets indésirables médicamenteux graves survenant lors d'un essai clinique, doit se faire dans les 7 jours calendaires en cas de décès et mise en jeu du pronostic vital et 15 jours suivant la date, de prise de connaissance par promoteur, pour les autres effets graves ;
- La notification de tout fait nouveau susceptible de porter préjudice à la sécurité des personnes à l'essai est de 15 jours calendaires suivant la prise de connaissance par le promoteur ;
- Les effets indésirables non graves seront transmis lors du rapport final de l'étude clinique au CNPV et à la Direction du Médicament et de la Pharmacie.

Le Ministre de la Santé
El Houssaine LOVARDI

Ampliation :

- Mesdames et Messieurs les Délégués du Ministère de la Santé aux Provinces et préfecture et préfectures d'arrondissements
- Mesdames et Messieurs les Directeurs des Centres Hospitaliers Régionaux, Provinciaux et Préfectoraux
- Monsieur le Président du Conseil National de l'Ordre des Médecins
- Monsieur le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
- Monsieur le Président du Conseil National de l'Ordre des Dentistes
- Monsieur le président du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens Fabricants et répartiteurs
- Monsieur le président de l'Association Marocaine de l'Industrie Pharmaceutique
- Monsieur le président de l'Association les entreprises du Médicament (Ex MIS)
- Monsieur le président de l'Association Marocaine des Médicaments génériques

Annexe

Cette circulaire prend en considération et intègre toutes les dispositions mentionnées dans les différents textes qui ont précédé :

* Lois

- Loi N° 84-12 relative aux dispositifs médicaux : dans laquelle la matériovigilance est mentionnée (2013) ;
- Loi N° 11-08 relative à l'usage de diagnostic in vitro : dans laquelle la réactovigilance est mentionnée (2010) ;
- Loi N° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie (2006) : dans laquelle la commission nationale de pharmacovigilance est mentionnée ;
- Loi n° 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain (Dahir n° 1-95-133 du 19 Safar 1416 : dans laquelle l'hémovigilance est mentionnée (1995).

* Circulaires :

- Circulaire N° 104 DMP/00 du 23 Octobre 2014 relative à l'enregistrement des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle (2004) ;
- Circulaire N° 3/DMP du 28 Janvier 1997 relative à la commission nationale de pharmaco toxico réacto matériovigilance (1997).
- Circulaire N° 2DR/10 relative à l'organisation nationale de la lutte anti-poisons et de pharmacovigilance (1992).

* Manuels et Guides :

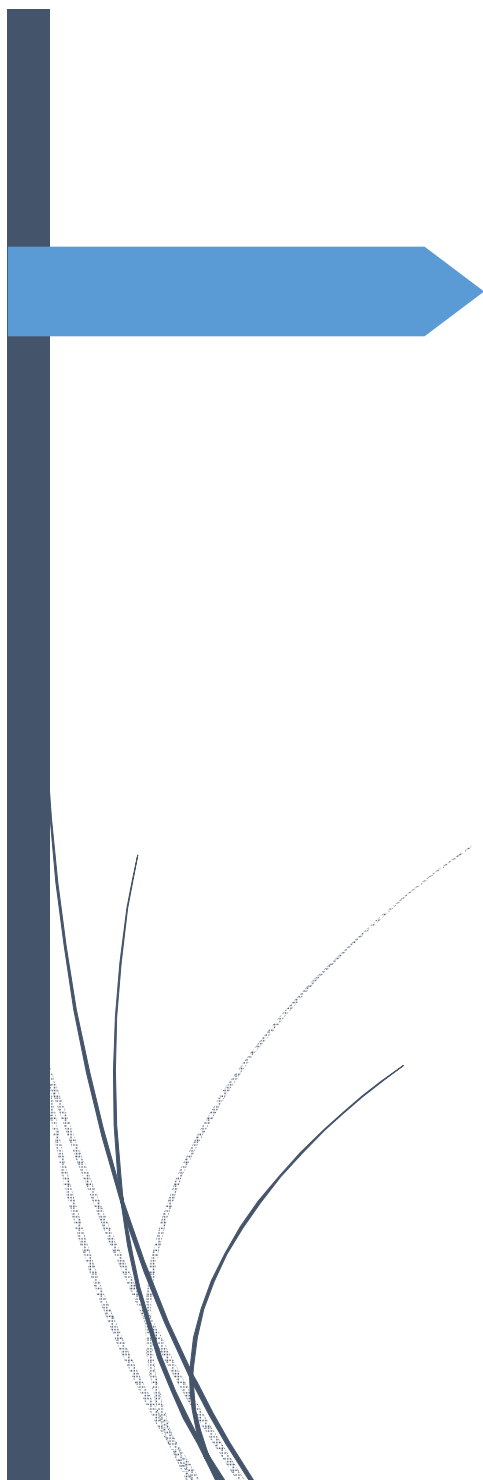
- Manuel des bonnes pratiques de pharmacovigilance du Maroc : Première édition (2003) et deuxième édition (2011) ;
- Guide de l'OMS: The importance of pharmacovigilance (Safety Monitoring of medicinal products) (2002) ;
- Guide pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance de l'OMS: Surveillance de la Sécurité d'Emploi des Médicaments (2000) ;
- WHO guideline on reporting and learning systems for medication errors: the role of pharmacovigilance centres.
- WHO guideline: Pharmacovigilance in Public Health Programmes

Le Ministre de la Santé
El Houssaine LOUARDI

Annexe 4 : Répartition des médicaments selon la dénomination Commune Internationale (DCI)

Médicaments (DCI)	Code ATC	Effectif	%
Fer proteinsuccinilate	B03A	82	32,9
Multivitamine	A11AA03	10	4,0
Acide Acetylsalicylique	N02BA01	8	3,2
Acide Valproïque	N03AG01	7	2,8
Methyldopa	C02AB02	7	2,8
Paracetamol	N02AA59	7	2,8
Insuline	A10A	6	2,4
Salbutamol	R03CC02	6	2,4
Loratadine	R06AX13	5	2,0
Amoxicilline	J01CA04	4	1,6
nifédipine	C08CA05	4	1,6
Cetirizine	R06AE07	4	1,6
Bromocriptine	G02CB01	3	1,2
Cotrimoxazole	J01EE01	3	1,2
Metoclopramide	A03FA01	3	1,2
Omeprazol	A02BC01	3	1,2
Prednisone	A07EA03	3	1,2
Propanolol	C07AA05	3	1,2
Trastuzumab	L01XC03	3	1,2
Acide Folique	B03BB01	2	0,8
Alprazolam	N05BA12	2	0,8
Amoxicilline-acide clavulanique	J01CR02	2	0,8
Chlorpromazine	N05AA02	2	0,8
Clomipramine	N06AA04	2	0,8
Domperidone	A03FA03	2	0,8
Econazol	G01AF05	2	0,8
Fluoroquinolone	J01MA	2	0,8
Fluticasone	R01AD08	2	0,8
Furosemide	C03CB01	2	0,8
Hydroxyzine	N05BB01	2	0,8
Indomethacine	M01AB01	2	0,8
Isotretinoïne	D10BA01	2	0,8
Lamivudine	J05AR05	2	0,8
Lamotrigine	N03AX09	2	0,8
Levothyroxine	H03AA01	2	0,8
Phenobarbital	N03AA02	2	0,8

Ranitidine	A02BA02	2	0,8
Sotalol	C07AA07	2	0,8
Erythromycine	J01FA01	2	0,8
Ritonavir	J05AR10	2	0,8
AcideAalginique	A02BX13	1	0,4
Bicarbonate de NA+	A03BX13	1	0,4
Bromazepam	N05BA08	1	0,4
Bromopride	A03FA04	1	0,4
Calcium	A12AA	1	0,4
Carbimazol	H03BB01	1	0,4
Chloroquine	P01BA01	1	0,4
Clobazam	N05BA09	1	0,4
Desogestrel	G03AC03	1	0,4
Dextropropoxyphene	N02AC04	1	0,4
Diazepam	N05BA01	1	0,4
Diclofenac	M01AX10	1	0,4
Diltiazem	C08DB01	1	0,4
Docétaxel	L01CD02	1	0,4
Doxymycine	J01AA02	1	0,4
Efavirenz	J05AG03	1	0,4
Enoxaparine	B01AB05	1	0,4
Flucloxacilline	J01CF05	1	0,4
Guaifensin	R05CA03	1	0,4
Haloperidol	N05AD01	1	0,4
Halothane	N01AB01	1	0,4
Lanzoprazol	A02BC03	1	0,4
Levodopa	N04BA01	1	0,4
Magnesium	A12CC	1	0,4
Mesalazine	A07EC02	1	0,4
Metamizol	N02BB02	1	0,4
Metformine	A10BA02	1	0,4
Metopimazine	A04AD05	1	0,4
Metronidazol	J01XD01	1	0,4
Pertuzumab	L01XC13	1	0,4
Phloroglucinol	A03AX12	1	0,4
Piroxicam	M01AC01	1	0,4
Prazepam	N05BA11	1	0,4
Sulpiride	N05CF02	1	0,4
Vitamine A	A11CA	1	0,4
Zolpidem	N05CF02	1	0,4
Total	-	249	100



Bibliographie

- [1] Hurault-Delarue C, Lacroix I, Vidal S, Montastruc J-L, Damase-Michel C. Médicaments et grossesse : étude dans la base de données EFEMERIS 2004-2008. Gynécologie Obstétrique et fertilité 2011 ; 39 : 554-558.
- [2] Hermas.S, salah-eddine.A, Bouhya.S Aderdour.M : la prescription médicale chez la femme enceinte : quels risques ? quels conseils ? (espérance médicale, 2000, tome7,n 64 :440-449
- [3] « Trop de médicaments prescrits pendant la grossesse » revue prescrire, 2001 ; 21(218) :239.
- [4] Coralie Lecarpentier. « La prise de médicaments au cours de la grossesse ». Gynecology and obstetrics. 2013.
- [5] Damas.E, Michel.C, et al : « consommation des médicaments pendant la grossesse » 2000 ; 29 :77-85.
- [6] Lacroix I, Hurault C, et al. « Prescription of drug during pregnancy: a study using EFFEMERIS », the new French data base. Eur J Clin Pharmacol : 2009 ; 65 : 839-46.
- [7] Schmitt B. « L'automédication chez la femme enceinte ». J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002; 31, n°2: 211.
- [8] Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J.L. « Consommation de médicaments pendant la grossesse : enquête auprès de 250 femmes en consultations dans un Centre Hospitalier Universitaire ». J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2000, vol 29, n°1 : 77-85.
- [9] Rabec A. « L'automédication chez la femme enceinte ». Ecole de Sages-femmes, Caen, 2004.
- [10] « Femmes enceintes : à l'hôpital aussi trop de médicaments », Revue prescrire, octobre 2005 n 265 :674.
- [11] Bulletin d'information de Pharmacovigilance Volume 4, Numéro 1, « Retentissement embryo-foetal et néonatal de l'exposition aux médicaments durant la grossesse », Janvier 2007.

- [12] Arduini D. et Giacomello F. : Tératologie et utilisation des médicaments au cours de la grossesse ; <http://www.emc.consulte.com/article/12145/3imo>.
- [13] Schardein, JL, 2000, Chemically Induced Birth Defects, third edition, New York: Marcel Dekker, Inc
- [14] Guide de l'OMS : the importance of Pharmacovigilance (safty monitoring of medicinal product) ; 2002
- [15] Premup, Fondation. Actualité-Le CRAT rejoint la fondation Premup. 2015 [consulté le 02 Octobre 2015] Disponible: <https://www.premup.org/contents/view/353>. [Article électronique]
- [16] World Health organization « who pharmacovigilance indicators : a practical manuel for assessment pf pharmacovigilance systems » p5-6. 2015.
- [17] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. 7e éd. Philadelphia: William & Wilkins; 2005.
- [18] Pregnancy labeling. FDA Drug Bull 1979; 9(4): 23-4.
- [19] Toxicologie Maroc N°22 « Vigilances Sanitaires » - 3^e trimestre 2014 publication officielle du Centre Anti Poison du Maroc. Ministère de la santé
- [20] L.M.Taloubi, H.Rhouda, A.Belahcen, N.Smires, A.Thimou and A.Mdaghri Alaoui, «An Overview of Plants Causing Teratogenicity: Fenugreek (Trigonella Foenum Graecum) International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, Vol 4(2), 2013.
- [21] Hale T.W., Kenneth F., Drug transport into milk, Hale & Hartmanns Textbook of Human Lactation, Hale Publishing, LLP, 2007, pp 465-77
- [22] Aubertin M.E. « Les drames de la thalidomide » Journal de Médecine de Bordeaux, 1962, 9, 1001-1013.
- [23] Randall T. « Où l'on reparle de la thalidomide ... mais sous un jour meilleur » IAMA, 1990, 2, 12, 595-598.
- [24] Plichet A. « Un sédatif dangereux dérivé du thalidomide » Press.Méd., 17 mars 1962, 591.
- [25] Somers GY « Thalidomide and congenital abnormalities » Lancet, 28 avril 1962, 912-913.
- [26] Lenz W. « Thalidomide and congenital abnormalities » Lancet, 6 janvier 1962, 45.

- [27] Mac Bride W.G. « Thalidomide and congenital abnormalities » Lancet, 16 décembre 1961, 1358.
- [28] Herbst AL, Scully RE. « Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of 7 cases including 6 clear cell carcinomas ». Cancer 1970 ; 25 : 745-57.
- [29] Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. « Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women ». N Engl J Med 1971 ; 22: 878-81.
- [30] Afssaps : « Mise au point sur le diéthylstilbestrol et le risque de complications génitales et obstétricales ». Mise à jour janvier 2003.
- [31] Méfaits du DES, La Revue Prescrire 1996 ; 16 (161) : 295-97.
- [32] Premup, Fondation. Actualité-Le CRAT rejoint la fondation Premup. 2015 / Disponible: <https://www.premup.org/contents/view/353>.
- [33] CRAT, Equipe du. Statut et missions du CRAT. CRAT-Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. 2014 / Disponible : http://www.lecrat.org/crat.php?id_article=37
- [34] Members ENTIS., ENTIS European Network of Teratology Information Service. ENTIS. 2015 Disponible: <http://wp-entis.rhcloud.com/>.
- [35] About us. Mother to baby / Disponible: <http://mothertobaby.org/about-us/#tab1>.
- [36] Centre Hospitalier Universitaire Vaudois : Rapport d'activité Swiss Teratogen Information Service 2012.
- [37] Louise Gaboriau, Automédication chez la femme enceinte : Bilan des questions des professionnels de santé au centre régional de pharmacovigilance de Nantes de 1987 à 2010.
- [38] Noble Sarah, Médicaments, Grossesse, Allaitement Centres de tératovigilance A propos de deux centres : IMAGE et STIS, 2015.
- [39] Bréart G., Bloch J. — Registres de malformations congénitales : un outil pour la surveillance, la recherche et la décision en santé publique. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2008, 245-246

- [40] Clayton-Smith J, Donnai D. Human malformations. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, editors. Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. 3rd ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 1997. p. 383–94.
- [41] Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Before We are Born. Essentials of embryology and birth defects. 8th ed. Philadelphia PS : Elsevier Saunders ; 2013
- [42] Brent RL, Beckman DA, Landel CP [Clinical teratology] Curr opin pediatr 1993 ;5 :201-11
- [43] Schardein JL, Chemically Induces Birth Defects. 3rd ed. New York : Marcel Dekker, Inc. ;2000
- [44] Cabrera RM, Hill DS, Etheredge AJ, Finnell RH. Investigations into the etiology of neural tube defects. Birth Defects Res C Embryo Today 2004;72:330–44.
- [45] Moore, KL and TVN Persaud, 1998, The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, sixth edition, Philadelphia: W.B. Saunders.
- [46] Herbst, AL, RE Scully, and SJ Robboy, 1975, Effects of Maternal DES Ingestion on the Female Genital Tract, Hospital Practice, October, 51-57.
- [47] Sedman, AB, DB Kershaw, and TE Bunchman, 1995, Recognition and Management of Angiotension Converting Enzyme Inhibitor Fetopathy, Pediatr Nephrol, 9(3):382-5.
- [48] Scialli, AR, A Lione, and CKB Padgett, 1995, Reproductive Effects of Chemical, Physical and Biologic Agents, REPROTOX, Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- [49] Rosano A, Botto LD, Botting B, et al: Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. J Epidemiol Community Health 54:660-666, 2000.
- [50] Correa-Villasenor A, Cragan J, Kucik J, et al: The Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program: 35 years of birth defects surveillance at the Centers for Disease Control and Prevention. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 67:617-624, 2003.
- [51] O'Rahilly R, Muller F. Human Embryology and Teratology. 3rd ed New York : Wiley-Liss ; 2001

- [52] Achouri.M, S.Ait Ben Ali, B. Kadiri, A. Naja,M. Choukri, A. Ouboukhlik, A.Elkamar, A. Elazhari, M. Boucetta. Hydrocéphalie congénitale : à propos de 156 cas. Revue maghrébine de pédiatrie volume IV- n° 2 Mars Avril 1994.
- [53] Amrou N., Les hydrocéphalies chez l'enfant à propos de 63 cas Thèses de medecine Rabat 2003 .
- [54] Landrieu.P, Comoy J., Zerah M., Hydrocéphalies de l'enfant EMC pédiatrie 1988 : p 1-10
- [55] Marie DG. Complications du traitement chirurgical de l'hydrocéphalie chez l'enfant Thèse de médecine Angers, 1989)
- [56] Prévention des malformations du tube neural par la prise d'acide folique (vitamine B9). <http://ffasb.tripod.com/dosspe.htm>
- [57] Abittan G., Brigitte Martin B., « Ces cotes qui n'ont plus la cote... » Québec Pharmacie mars 2008 vol. 55 n° 3 p17-20
- [58] Cournot M.P, Vauzelle F, Elefant E. Les médicaments tératogènes. La lettre du gynécologue 2008 ; 330
- [59] CRAT. Médicaments. <http://www.lecrat.org>
- [60] DeMaeyer E, Adiels-Tcgman. The prevalence of anaemia in the world. World Health Stat Q 1985;38:302-16
- [61] AJAYI A.Iron stores in pregnant Nigerian and their infants at term.Eur.J.Clin. Nutri, 1988, 42, 23-28.)
- [62] Institute of Medicine - Food and Nutrition. Board. Nutrition□ during pregnancy. Part II. Nutrient supplements. Washington DC: National Academy Press, 1990:272-98
- [63] OMS la prévalence de l'anémie nutritionnelle chez les femmes enceintes dans les pays en voie de développement : études critiques rapport trimestriel de statistiques sanitaires mondiales n°2, 1982 Pp34
- [64] US Preventive Services Task Force. Routine iron supplementation during pregnancy. Review article. J Am Med 3J Assoc 1993;2;'0:~848-54
- [65] Vidal, 2006. Dictionnaire Vidal (éd.82°

- [66]** Peña-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron + folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD004736.].
- [67]** Lindhout D et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implications for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia* 1994; 35(Suppl 4): S19-S28.
- [68]** Kaaja, E et al. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003; 60(4): 575-579.
- [69]** Regesta G. Tanganelli P : Epilepsy, Pregnancy, and major birth anomalies : an Italian prospective, controlled study ;*Neurology* ; 1992 ; vol42 p 89-93
- [70]** Lyan Caen O. et Tourbach A. ; *Maladies Neurologiques et grossesse ; Encyclopedie Medecine Chirurgie (Elsevier, Paris) ; 2000*
- [71]** MRC vitamin study research group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131–137.
- [72]** Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ, Sheppard S, Harris R, Read AP, Fielding DW, Walker S, Schorah CJ, Wild J. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1983; 1: 1027–1031.
- [73]** Czeizel A, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832–1835.
- [74]** Daly S, Mills J, Molloy AM, Conley M, Lee YJ, Kirke PN, Weir DG, Scott JM. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural tube defects. *Lancet* 1997; 350: 1666–1669.
- [75]** Daly LE, Kirke P, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects, implications for prevention. *JAMA* 1995; 274: 1698–1702
- [76]** Botto L, Moore C, Khoury M, Erickson J. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999; 341: 1509–1519.

- [77] DRI. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline: a report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its panel on folate, other B vitamins, and choline and subcommittee on upper reference levels of nutrients. National Academy Press, Washington, DC, 1998.
- [78] Kao J., Brown N.A., Schmid B., Golding E.H., Fabro S. Teratogenicity of valproic acid: in vivo and in vitro investigation. *Teratogen Carcinogen Mutagen*, 1981, 1, 367-382.
- [79] Robert E. Risques tératogènes de l'épilepsie et des antiepiléptiques. *Pédiatrie* 1991; 46 :579-83
- [80] Koch S, Losche G, Jager-Roman E, Jakob S, Rating O, Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. *Neurology* 1992 ; 42 :83-8
- [81] Omtzigt JG, Los FJ, Hagenaars AM, Stewart PA, Sachs ES, Lindhout D. Prenatal diagnosis of spina bifida aperta after first trimester Valproate exposure. *Prenat Diagn* 1992 ; 12 :893-7
- [82] Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal diagnosis, 1980-1986. EUROCAT Working Group. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1991; 45: 52-58
- [83] N. Sabiri, M. Kabiri, R. Razine, A. Kharbach. « Facteurs de risque des malformations congénitales » Etude prospective à la maternité Souissi de Rabat, 2010
- [84] Gaily E et al. Intelligence of children of epileptic mothers. *J Pediatr* 1988; 113(4): 677-684.
- [85] Gaily E et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004; 62: 28-32
- [86] Interim CDC recommendations for folic acid supplementation for women. *JAMA* 1991 ; 266: 1190-1
- [87] Goujard J. Le diagnostic échographique des malformations fœtales : avantages et inconvénients. Le point de vue de l'épidémiologiste, In : *Apport de l'échographie en obstétrique*. Paris : Vigot, 1987 : 275-8.
- [88] Kassem et al « Evaluation of the potential antifertility effect of fenugreek seeds in male and female rabbits » 2006

- [89] Araee et al « Toxicity of Trigonella foenum-graecum L. (fenugreek) in bone marrow cell proliferation in rat » 2009
- [90] Khalki L, et al “Evaluation of the developmental toxicity of the aqueous extract from trigonella foenumgraecum in mice” 2010
- [91] Khalki L et al « The developmental neurobehavioral effects of fenugreek seeds on prenatally exposed » 2012
- [92] Khalki L et al CNRS Marseille « Prenatal Exposure to Fenugreek Impairs Sensorimotor Development and the Operation of Spinal Cord Networks in Mice » 2013
- [93] N. Sabiri, M. Kabiri, R. Razine, A. Kharbach. « Facteurs de risque des malformations congénitales » 2010
- [94] A. Es seddiki, R. Amrani. « Les malformations congénitales dans la région de l’oriental du Maroc » 2014
- [95] L.M.Taloubi, H.Rhouda, A.Belahcen, N.Smires, A.Thimou and A.Mdaghri Alaoui, «An Overview of Plants Causing Teratogenicity: Fenugreek » 2014
- [96] Abdulaziz A et Al Yahya «Reproductive, cytological and biochemical toxicity of fenugreek in male Swiss albino mice » 2013

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - وأبأن أأحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - وأبأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - وأبأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - وأبأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - وأبأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - وأبأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 102

ACTIVITES DE TERATOVIGILANCE AU MAROC :
ANALYSE DE 16 ANS DE FONCTIONNEMENT
(2000-2015)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Maryam MEZOUARI
Née le 25 Janvier 1990 à Kénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Tératovigilance – Grossesse – Médicaments – Fenugrec –
Base de donnée.

JURY

Mme. R. SOULAYMANI BENCHEIKH
Professeur de Pharmacologie

Mme. A. KHARBACH
Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mr. M. H. ALAMI
Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mme. A. MDAGHRI ALAOUI
Professeur de Pédiatrie

Mme. B. MEDDAH
Professeur de Pharmacologie

Mme. N. SMIRSS
Docteur Pharmaco- toxicologue

**PRESIDENT &
RAPPORTEUR**

JUGES

MEMBRE ASSOCIE