



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 36

MedicaMents et teratogenie

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Madame Rania BOUTOTO

Née le 13 Avril 1996 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Grossesse; Médicament; Congénitales; Tératovigilance; Dispensation

Membres du Jury :

Madame Mina AIT EL CADI

Professeur de Toxicologie

Monsieur Yassir BOUSSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Jaouad KOUACH

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Présidente

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قال تعالى: "وَلَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ مِنْ سَلَالَةٍ مِنْ صَيِّينَ *
ثُمَّ جَعَلْنَاهُ نُصْفَةً فِي قَرَارٍ مَكِينٍ * ثُمَّ خَلَقْنَا النُّصْفَةَ
عَلَقَةً فَخَلَقْنَا الْعَلَقَةَ مُضْغَةً فَخَلَقْنَا الْمُضْغَةَ عِضَامًا
فَكَسَوْنَا الْعِضَامَ لَحْمًا ثُمَّ أَنْشَأْنَاهُ خَلْقًا آخَرَ فَتَبَارَكَ
اللَّهُ أَحْسَنُ الْخَالِقِينَ"

سورة المؤمنون: الآية: 12 _ 14

صدق الله العظيم



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

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 Abdelmadjid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

****Enseignant militaire***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMFA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR 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. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

****Enseignant militaire***

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
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. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-[Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

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

****Enseignant militaire***

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
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. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

****Enseignant militaire***

Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhoussaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine
 Pr. CHERKAoui Naoual *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

****Enseignant militaire***

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 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. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 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. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie

****Enseignant militaire***

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir

Pr.AIT EL CADI Mina

Pr.AMRANI HANCHI Laila

Pr.AMOR Mourad

Pr.AWAB Almahdi

Pr.BELAYACHI Jihane

Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr.BENCHEKROUN Laila

Pr.BENKIRANE Souad

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 JAUDI 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 Meryem

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

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 *

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

Pédiatrie

Endocrinologie et maladies métaboliques

Microbiologie

Psychiatrie

Radiologie

Médecine Interne

Pharmacologie

Neuro-chirurgie

Oncologie Médicale

Pharmacognosie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)

Génétique

Neurologie

Ophtalmologie

****Enseignant militaire***

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 *

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 *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr.BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham *
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
 Rhumatologie

****Enseignant militaire***

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI EL Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufik*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM *
Pr. BOUKHRIS JALAL *
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI AMAL *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique

****Enseignant militaire***

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

****Enseignant militaire***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

****Enseignant militaire***

Dédicaces



A mon très cher père

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.

Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A ma très chère mère

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.





A mes frères (HAMZA et HOUSSAM)

Qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.

Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite

A ma chère grand-mère

Qui n'a jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

A toute ma famille

Pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués et le fruit de votre soutien infailible,





À mes confrères et amis

***IMAN EL FEKAK, ZINEB MASDAKI, YASSINE EI BAKKAL,
RAHMOUNI HAMZA, KARIM METOUAT, MARWA EL GOUMRI,
SOUHAIR HANBAZ***

Qui m'ont toujours encouragé et à qui je souhaite plus de succès.

A mon ami SOUHAIL FM,

Je vous remercie pour vos encouragements et la merveilleuse énergie que vous ne cessez de m'apporter dans les moments les plus difficiles, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.



Remerciements



A notre maître et présidente de jury de thèse

Madame MINA AIT EL CADI

Professeur de toxicologie

Nous vous remercions, Madame d'avoir présidé notre jury de thèse. Vous nous faite l'honneur de juger ce travail. Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple à suivre.

Veillez croire que nous vous en sommes sincèrement reconnaissants et très respectueux.





A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

- J'exprime toute ma gratitude à vous Monsieur, pour votre encadrement de qualité, votre patience et gentillesse et d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce manuscrit. Vos remarques et suggestions pertinentes lors de la lecture de mon rapport m'ont permis d'améliorer ce mémoire.

Veillez trouver l'expression de nos remerciements et de notre haute estime pour vous dans cet humble travail, cher maître.





A notre maître et juge de thèse

Monsieur Jaouad KOUACH.

Médecin en Gynécologie-Obstétrique

Qui a gracieusement accepté de consacrer son temps précieux pour juger ce travail et d'être présent lors de la soutenance.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et notre profond respect.





A notre maître et juge de thèse
Monsieur Jaouad EL HARTI
Professeur de Chimie Thérapeutique

Qui m'as aidé à affiner ma thèse par ses remarques pertinentes et sa collaboration pour donner à ce travail la valeur et l'utilité qu'il mérite.

Veillez accepter Monsieur, mes sincères remerciements pour le grand intérêt que vous portez à ce travail



Liste des abréviations

Abréviations

ADN mt	: ADN mitochondrial
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AINS	: Anti inflammatoire non stéroïdiens
AMP	: Acide mycophelionate
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATN	: Anomalie tube neural
AVK	: Antivitamines K
C (fra)	: Site fragile constitutionnel
CMV	: Cytomégalovirus
CRAT	: Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRPV	: Centres Régionaux de Pharmacovigilance
DES	: Diéthylstilbestrol
FASS	: Swedish System of Approved Drugs
FCS	: Fausse couche
FDA	: Food and Drugs Administration
G6PD	: Déficit en Glucose-6-déshydrogénase
H (fra)	: Sites fragiles héréditaires
IP	: Intervention pharmaceutique
ITG	: Interruption thérapeutique de grossesse
M(DA)	: Mutation dominantes autosomique
M(RA)	: Mutation récessive autosomique
MMF	: Mycophénolate mofétil
PCV	: Phenylcétonurie

PGE1	: Prostaglandine E1
PLLR	: Pregnancy and laccation Labeling final rule
PV	: Pharmacovigilance
QI	: Quotient intellectuel
RCIU	: Retard de croissance intra-utérin
RCP	: Résumé des caractéristiques du produit
SAF	: Syndrome d'alcoolisme fœtal
SRC	: Syndrome de rubéole congénitale
ST	: Syncytiotrophoblaste

Liste des Illustrations

Liste des figures

Figure 1: les étapes de la formation de zygote	8
Figure 2: le transport et la segmentation dans la trompe utérine au cours des 5 premier jours	10
Figure 3: carte des territoires présomptifs de l'épiblaste de l'embryon de souris	13
Figure 4: troisième semaine du développement embryonnaire.	14
Figure 5: Coupe d'un embryon de 21 jours	15
Figure 6: micrographie électronique à balayage d'un embryon de poussin pendant la troisième semaine de développement embryonnaire	16
Figure 7: Première subdivision du mésoderme somitique.....	17
Figure 8: l'ébauche du système nerveux central à la fin de la quatrième semaine photographie aimablement fournie par les Drs. Antone Jacobson et Patrick Tarni.....	18
Figure 9: nouveau-né atteint de sirénomélie	23
Figure 10: un sciapode selon Hartmann Schedel, Chronique du Monde, 1493.....	24
Figure 11: cyclopie sans proboscis cyclopie avec proboscis	24
Figure 12: Anencéphalie : Sonneur de trompe attribué au Maître de Cabestany (XIIe siècle, Monastir del Camp a Passa).....	25
Figure 13: anencéphale : une entité fantastique ayant le visage entre les épaules, inspiré par les observations tératologiques. Utrecht, 1800, d'après N. Grootendorst.....	25
Figure 14: Adrin jefitcheff souffre d'hypertrichose lanugineuse, également connue sous le nom d'homme-chien".	26
Figure 15: Distaval a : Recto du paquet, b Arrière de la plaquette.	29
Figure 16: transmission du gène de la mucoviscidose	35
Figure 17: nourissant souffre d'une anencéphalie	42
Figure 18: Spina bifida chez un nouveau née	43
Figure 19: Enfant atteint de cataracte	44
Figure 20: anophtalmie congénitale	45
Figure 21: microtie majeure de l'oreille gauche	45
Figure 22: Sténose du pylore	46
Figure 23: Dolichocéphalie d'un nouveau -né	47
Figure 24: Pied de bot varus équin	47
Figure 25: Nouveau-né souffrant d'une syndactylie	47
Figure 26: Omphalocèle.	48
Figure 27: Nouveau-né ayant une gastroschisis	48
Figure 28: Nouveau-né issu d'une mère diabétique	54

Figure 29: Fœtus macéré avec Brides amniotiques et rétrécissement du cordon, mutilations des doigts, amputation du membre inférieur gauche à mi-cuisse	58
Figure 30: structure d'acide 2-propylpentanoïque	72
Figure 31: Structure d'acitrétine	72
Figure 32: structure d'isotretinoïne	73
Figure 33: Alitretinoïne	73
Figure 34: Structure de diéthylstilbestrol	74
Figure 35: structure de misoprostol	74
Figure 36: structure de mycophélonate	75
Figure 37: structure de thalidomide	76
Figure 38: structure de testostérone	76
Figure 39: Structure de Danazol	77
Figure 40: Méthotrexate	78
Figure 41: Cyclophosphamide	78
Figure 42: Gluconate de lithium	79
Figure 43: Structure de carbimazole	80
Figure 44: Warfarine	81
Figure 45: Acénocoumarol	81
Figure 46: structure de fluindione	81
Figure 47: Carbamazépine	82
Figure 48: structure de phénobarbital	83
Figure 49: Primidone	83
Figure 50: Topiramate.....	84
Figure 51: structure de triméthoprim	85
Figure 52: Cotrimoxazole : Association de sulfaméthoxazole (à gauche) et triméthoprim (à droite)	85
Figure 53: structure de fluconazole	86
Figure 54: Les "bébés thalidomide"	92

Liste des tableaux

Tableau 1: Usage des médicaments teratogènes	110
Tableau 2: Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH)	125
Tableau 3: plan de prise des médicaments	168
Tableau 4: Quelques médicaments utilisables pendant la grossesse	170

Sommaire

I. Introduction.....	2
II. Développement embryonnaire.....	4
1. Définition du développement embryonnaire.....	4
2. Etape de développement embryonnaire.....	4
2.1. Fécondation	4
2.1.1 La capacitation	5
2.1.2 La réaction acrosomique	5
2.2. Segmentation	9
2.3. Nidation	12
2.4. Gastrulation	13
2.5. Organogenèse	15
III. Histoire de la tératologie.....	21
1. De la mythologie à la tératologie : Les légendes anciennes.....	21
1.1. La sirénomélie	23
1.2. La cyclopie	24
1.3. Monstres acéphales et anencéphalie.....	25
1.4. Cynocéphale.....	25
2 La Tératologie expérimentale : Tentation d'Etienne de produire des monstres.....	26
3. Le premier médicament tératogène : la thalidomide	29
IV. Malformations congénitales.....	33
1. Définition	33
2. Malformation primaire (vraies)	33
2.1. Maladie génique	33
2.1.1. Maladies mono factorielles	33
2.1.1.1. Mutation récessive autosomique M(RA)	34
2.1.1.2. Mutation dominantes autosomique M(DA).....	36
2.1.1.3. Mutation récessive liées aux Gonosomes.....	36
2.1.2. Maladie multifactorielle	36
2.1.3. D'autres groupes de maladies géniques	37
2.2. Maladie chromosomique.....	37
2.2.1. Aneuploïdie.....	38
2.2.2. Anomalie de structure	39
2.2.3. Disomies uniparentales	40
3. Malformations secondaires.....	41

4. Poly malformations.....	41
5. La classification clinique des malformations congénitales	41
5.1. Les malformations du système nerveux central (SNC).....	41
5.2. Les malformations du système cardio-vasculaire	43
5.3. Les Malformations du système respiratoire	43
5.4. Les malformations de la tête.....	44
5.5. Les malformations de l'appareil digestif	46
5.6. Les malformations du système ostéo-musculaire	46
5.7. Les malformations congénitales de l'abdomen	48
6. Date de survenue des malformations	49
6.1. Le moment de détermination.....	49
6.2. Le moment de survenue	49
V. Facteurs de malformations.....	51
1. Facteurs socio-économiques et démographiques	51
2. État nutritionnel de la mère	51
3. Carence en acide folique	52
4. La carence en iode	53
5. Le diabète gestationnel.....	53
6. Phénylcétonurie : PCU.....	54
7. Pathologie des addictions	56
7.1. Le tabagisme	56
7.2. Le syndrome d'alcoolisme fœtal.....	56
7.3. La cocaïne	57
8. Facteurs génétiques.....	57
9. Facteurs mécaniques.....	58
VI Définitions.....	60
VII-Facteurs tératogènes	62
1. Agents infectieux.....	62
1.1. La rubéole	62
1.2. L'herpès simplex.....	63
1.3. Cytomégalovirus : CMV	63
1.4. Varicelle.....	64
1.5. Les infections spirochétales (par exemple la syphilis)	64
2. Agents physiques.....	65
3. Agents chimiques.....	66

VIII Classification de médicaments tératogènes	69
1. Classification ancienne.....	69
2. Classification actuelle	71
2.1. Classification selon l'ANSM	71
2.2. Classification selon le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes)	71
IX Effets sur l'embryon-fœtus	88
1. Risque lié à l'exposition	88
1.1. De la conception au 12e jour de la gestation	88
1.2. Du 13e au 56e jour de gestation.....	88
1.3. Du 57e jour de gestation au jour de la naissance de l'enfant.....	89
1.4. En période anténatale	89
2. Risques liés au médicament.....	90
X. Médicaments (CI, usage avec précaution, à risque néonataux).....	110
XI. Alternatives	115
1. Alternatives de Fluconazole	115
2. Alternatives des rétinoïdes	115
3. alternatives de mycophénolate.....	116
4. alternatives de lithium.....	117
5. Alternatives de carbimazole.....	117
6. Alternatives d'AVk.....	117
7. Alternatives d'antiépileptiques	118
7.1. Carbamazepine	118
7.2. Phénobarbital -primidone	119
7.3. Topiramate	119
7.4. Acide valproïque	120
8. Alternatives de : Trimethoprim -Cotrimoxazole	121
XII. Conseil génétique.....	123
1. Définition	123
2. Qui assure le conseil génétique ?.....	123
3. Les principes éthiques suivants sous-tendent la pratique du conseil génétique.	124
3.1. Autonomie.....	124
3.2. Confidentialité	124
4. Conseil génétique dans le cadre du prénatal.....	126
4.1. Signes d'appel pour l'échographie.....	126
4.2. Histoire familiale positive	126

4.3. Diagnostic prénatal de routine	127
4.4. Fausses couches à répétition.....	127
4.5. Infertilité	127
4.6. Consanguinité.....	128
4.7. Origine géographique/ethnique spécifique	128
XIII Pharmacovigilance.....	130
1. Définition de la pharmacovigilance	130
2. Définition de tératovigilance	130
3. Tératovigilance selon le centre antipoison et de Pharmacovigilance du au Maroc (CAPM)	130
3.1. Définition	130
3.2. Les objectifs	131
3.3. Le fonctionnement de l'unité de Tératovigilance	131
4. Surveillance de médicaments tératogènes	132
XIV Le pharmacien d'officine et les molécules tératogènes.....	152
1. Les sources d'informations disponibles	152
1.1. Le Vidal	152
1.2. L'ANSM	152
1.3. Le CRAT.....	153
1.4. Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).....	154
1.5. Le centre marocain de pharmacovigilance	154
2. Des mesures visant à améliorer la sécurité de la délivrance de ces molécules	154
2.1. Réactions à la mise en place des pictogrammes de grossesse.....	156
3. L'officine face aux pictogrammes	159
4. Le rôle du pharmacien dans la prévention du risque tératogène	160
4.1. Conduite à tenir du pharmacien d'officine en cas d'exposition.	161
4.2. Conduite à tenir pendant la délivrance de quelque médicament tératogène	162
4.3. Quelques médicaments utilisables chez la femme enceinte	170
XV. Conclusion	172
Résumés	173
Références.....	177

Introduction

I. Introduction

Un médicament est tout produit chimique ou composé commercialisé, ayant des effets thérapeutiques ou préventifs sur des maladies humaines ou animales.

Le médicament est, par extension, toute substance ou composition qui peut être utilisée chez l'homme ou l'animal ou qui peut leur être administrée, afin d'établir un diagnostic médical ou de rétablir, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en assurant une action pharmacologique, métabolique ou immunologique. Cependant, tout médicament comporte des effets indésirables, qui peuvent parfois entraîner des conséquences graves chez l'adulte, mais également sur les futurs nouveaux nés.

C'est le cas des médicaments tératogènes, qui sont susceptibles d'induire des anomalies in utero, affectant le développement embryonnaire et la santé du futur nourrisson.

En raison d'une évaluation insuffisante des médicaments pendant la grossesse et de preuves précliniques qui ne peuvent pas toujours être extrapolées, le potentiel tératogène d'un produit chimique n'est pas toujours compris lors de sa mise sur le marché.

Malheureusement, cette situation a donné lieu à un certain nombre de scandales pharmaceutiques, telle que la thalidomide, qui a suscité la création de centres de tératologie, dont certains seront évoqués dans ce document.

Par ailleurs, lorsque la tératogénicité d'un produit chimique est établie, les notices fournies dans les conditionnements de médicaments sont non seulement insuffisantes pour sensibiliser les patients des dangers pour le futur nourrisson, mais aussi pour alerter les médecins et les pharmaciens, qui continuent parfois à les prescrire et à les délivrer.

Les autorités sanitaires ont donc réagi, la présentation d'un accord de soins et de contraception est désormais exigée pour la délivrance de certaines substances chimiques hautement tératogènes en officine tels que le mycophénolate, l'acide valproïque, les rétinoïdes et bien d'autres encore..., qui seront examinés dans cette thèse.

Les objectifs de cette thèse sont donc de remémorer le processus de développement de l'embryon humain, les malformations congénitales et d'évoquer les différentes variables à l'origine de ces malformations.

Par la suite nous examinerons en profondeur l'histoire de la tératologie ainsi que la crise de la thalidomide dans une deuxième partie, suivie de l'étude de l'impact des produits chimiques et médicaments tératogènes sur le fœtus.

Dans une troisième partie, nous aborderons la surveillance (tératovigilance) lors de l'utilisation de médicaments tératogènes, les comportements à surveiller lors des dispensations et les conseils génétiques qui doivent fournir aux patients des renseignements médicaux précis et un soutien psychologique.

Enfin, nous traiterons le rôle du pharmacien dans la prise en charge de la prévention du risque tératogène, dans la mesure où il est principalement impliqué dans l'information sur les médicaments, notamment dans la reconnaissance, l'appréciation et l'évaluation de leurs dangers éventuels.

Développement embryonnaire

II. Développement embryonnaire

1. Definition du développement embryonnaire

L'embryogenèse humaine fait référence à l'évolution de l'embryon Humain, elle est initiée au moment de la formation de l'œuf ou du zygote à la suite de la fécondation d'un ovocyte par un spermatozoïde et se poursuit par étapes successives jusqu'à la définition de l'embryon à la quatrième semaine de développement. À ce stade, les ébauches des organes sont individualisées.

Le deuxième mois de développement (six à dix semaines d'aménorrhée) est une étape de transition entre l'embryon et le fœtus au cours de laquelle les contours des organes acquièrent des caractéristiques fonctionnelles.

La phase fœtale est définie par la croissance et la maturation de tous les organes et systèmes et dure jusqu'à l'accouchement à la fin du neuvième mois de grossesse (quarante semaines d'aménorrhée).

2. Etape de développement embryonnaire

2.1. Fécondation

La fécondation est un processus par lequel les gamètes mâles et femelles fusionnent, ayant lieu dans la région ampullaire de la trompe utérine ; il s'agit de la partie la plus large du tube et elle est proche de l'ovaire.

Les spermatozoïdes peuvent rester viables dans l'appareil reproducteur féminin pendant plusieurs jours. Seul 1 % des spermatozoïdes déposés dans le vagin pénètrent dans le col de l'utérus, où ils peuvent survivre pendant plusieurs heures.

Le déplacement des spermatozoïdes du col de l'utérus vers l'oviducte est accompli principalement par leur propre propulsion, bien qu'ils puissent être aidés par les mouvements des fluides créés par les cils utérins.

Le voyage du col de l'utérus à l'oviducte prend un minimum de 2 à 7 heures et après avoir atteint la zone de l'isthme, les spermatozoïdes deviennent moins mobiles et cessent leur migration.

Au moment de l'ovulation, les spermatozoïdes deviennent à nouveau mobiles, peut-être à cause des chimio-attractants produits par les cellules cumulus entourant l'ovule et nagent jusqu'à l'ampoule où se produit généralement la fécondation.

Les spermatozoïdes ne sont pas capables de féconder l'ovocyte dès leur arrivée dans les voies génitales féminines, mais doivent subir la capacitation et la réaction acrosomique pour acquérir cette capacité. [1]

2.1.1 La capacitation

La capacitation est une période de conditionnement dans l'appareil génital féminin, qui chez l'Homme, dure environ 7 heures. Une grande partie de ce conditionnement, qui se produit dans la trompe utérine, implique des interactions épithéliales entre les spermatozoïdes et la surface muqueuse de la trompe.

Pendant ce temps, une enveloppe glycoprotéique et les protéines plasmatiques séminales sont retirées de la membrane plasmique qui recouvre la région acrosomique des spermatozoïdes. Seuls les spermatozoïdes capités peuvent passer à travers les cellules de la couronne et subir la réaction acrosomique.

2.1.2 La réaction acrosomique

Elle se produit après la liaison avec la zone pellucide et induite par les protéines de cette zone. Cette réaction aboutit à la libération d'enzymes nécessaires à la pénétration de la zone pellucide notamment, l'acrosine et les substances de type trypsine.

Sur les 200 à 300 millions de spermatozoïdes déposés dans les voies génitales féminines, seuls 300 à 500 atteignent le site de fécondation. Un seul d'entre eux féconde l'ovule.

Les spermatozoïdes captifs passent librement à travers les cellules de la couronne.

La zone pellucide est une enveloppe glycoprotéique entourant l'ovule qui facilite et maintient la fixation des spermatozoïdes et induit la réaction acrosomique.

La Libération d'enzymes acrosomales (acrosine) permet aux spermatozoïdes de pénétrer dans la zone et entrer en contact avec la membrane plasmique de l'ovocyte mais un seul semble pouvoir pénétrer dans l'ovocyte.

L'adhésion initiale des spermatozoïdes à l'ovocyte est assurée par l'interaction des intégrines sur l'ovocyte et de leurs ligands, les désintégrines, sur les spermatozoïdes.

Après l'adhésion, la fusion réelle s'effectue entre la membrane de l'ovocyte et la membrane qui recouvre la région postérieure de la tête du spermatozoïde.

La tête et la queue du spermatozoïde entrent toutes deux dans le cytoplasme de l'ovocyte, mais la membrane plasmique reste à la surface de l'ovocyte.

Dès que le spermatozoïde a pénétré dans l'ovocyte, l'ovule réagit de trois manières différentes.

- Réactions corticales et zonales

Suite à la libération des granules corticaux de l'ovocyte, qui contiennent des enzymes lysosomales, la membrane de l'ovocyte devient impénétrable aux autres spermatozoïdes et la zone pellucide modifie sa structure et sa composition pour empêcher la fixation et la pénétration des spermatozoïdes.

Ces réactions empêchent la polyspermie (pénétration de plus d'un spermatozoïde dans l'ovocyte).

- Reprise de la deuxième division méiotique.

L'ovocyte termine sa deuxième division méiotique immédiatement après l'entrée du spermatozoïde.

L'une des cellules filles, qui ne reçoit pratiquement pas de cytoplasme est appelée le second corps polaire ; l'autre cellule fille est l'ovocyte définitif.

Ses chromosomes ($22 + X$) s'agencent dans un noyau vésiculaire appelé pronucléus femelle.

- L'activation métabolique de l'ovule.

Le facteur d'activation est probablement véhiculé par le spermatozoïde. On peut considérer que l'activation post-fusionnelle englobe les événements cellulaires et moléculaires initiaux associés au début d'embryogenèse précoce.

Le spermatozoïde, quant à lui avance jusqu'à ce qu'il se trouve à proximité du pronucléus femelle. Son noyau se gonfle et forme le pronucléus mâle (Fig 1) ; la queue se détache et dégénère.

Morphologiquement, les pronucléus mâle et femelle ne se distinguent pas et finalement, ils entrent en contact étroit et perdent leurs enveloppes nucléaires.

Pendant la croissance des pronucléus mâle et femelle (tous deux haploïdes), chaque pronucléus doit répliquer son ADN, s'il ne le fait pas, chaque cellule du zygote à deux cellules ne possède que la moitié de la quantité normale d'ADN.

Immédiatement après la synthèse de l'ADN, les chromosomes s'organisent sur le fuseau en préparation d'une division mitotique normale.

Les 23 chromosomes maternels et 23 chromosomes paternels se divisent longitudinalement au niveau du centromère et les chromatides sœurs se déplacent vers les pôles opposés, fournissant à chaque cellule du zygote le nombre diploïde normal de chromosomes et d'ADN (Fig1 : D, E).

Lorsque les chromatides sœurs se déplacent vers les pôles opposés, un profond sillon apparaît à la surface de la cellule, divisant progressivement le cytoplasme en deux parties (Fig : 1.F)

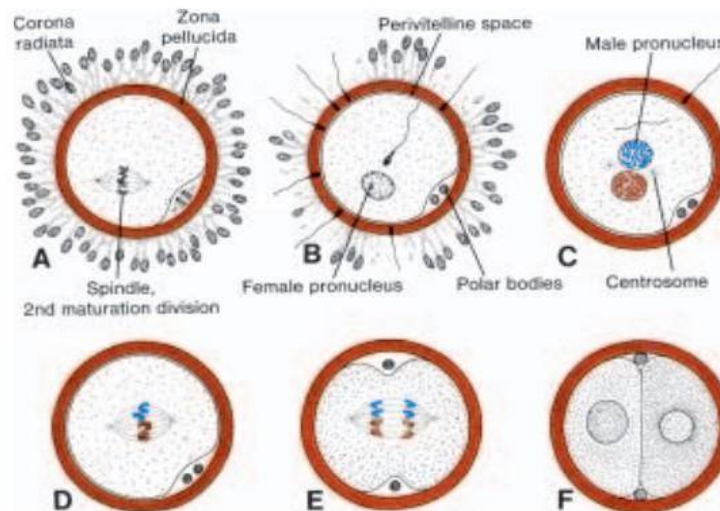


Figure 1: les étapes de la formation de zygote [1]

A. Ovocyte immédiatement après l'ovulation, montrant le fuseau de la deuxième division méiotique.

B. Un spermatozoïde a pénétré dans l'ovocyte, qui a terminé sa deuxième division méiotique.

Les chromosomes de l'ovocyte sont disposés dans un noyau vésiculaire, le pronucléus femelle. Les têtes de plusieurs spermatozoïdes sont coincées dans la zone pellucide.

C. Pronucléus male et le pronucléus femelle.

D et E. Les chromosomes s'organisent sur le fuseau, se divisent longitudinalement et se déplacent vers les pôles opposés.

F. Stade bicellulaire.

Les principaux résultats de la fécondation sont les suivants :

- Restauration du nombre diploïde de chromosomes, la moitié provenant du père et l'autre moitié de la mère. Le zygote contient donc une nouvelle combinaison de chromosomes différente de celle des deux parents.

- Détermination du sexe du nouvel individu. Un spermatozoïde porteur de X produit un embryon de sexe féminin (XX) et un spermatozoïde porteur de Y produit un embryon de sexe masculin (XY).

Le sexe chromosomique de l'embryon est donc déterminé au moment de la fécondation.

- Initiation du clivage.

En absence de fécondation, l'ovocyte dégénère généralement 24 heures après l'ovulation. [1]

2.2. Segmentation

Pendant les premiers jours du développement, l'œuf fécondé traverse la trompe de Fallope en se mettant à se segmenter.

Le zygote commence une séquence de divisions mitotiques, appelée segmentation, dans les 24 heures suivant la fécondation.

Ces divisions, qui ne s'accompagnent pas d'un développement cellulaire, divisent le zygote en nombreuses cellules filles appelées blastomères et donc l'embryon dans son ensemble ne connaît aucun changement de volume et reste enfermé dans la zone pellucide.

La première étape de la segmentation divise le zygote le long d'un plan perpendiculaire à l'équateur et en alignement avec les globules polaires.

Les divisions consécutives apparaissent légèrement asynchrones.

La deuxième étape, qui se produit environ 40 heures après la fécondation, donne lieu à quatre blastomères égaux. Après trois jours, l'embryon contient six à douze cellules et après quatre jours, seize à trente-deux cellules.

A ce niveau il se présente sous forme d'une petite mure d'où le nom morula dérivée du (latin morum.)

Les cellules de la morula donnent naissance non seulement à l'embryon et à ses membranes, mais aussi au placenta et à ses structures annexes.

Lors de la segmentation, les cellules qui suivront ces différentes voies de développement s'individualisent, à partir du huitième stade cellulaire, les blastomères qui étaient auparavant sphériques et faiblement adhérents les uns aux autres, commencent à s'aplatir et à acquérir un axe interne-externe.

En conséquence, les cellules s'aplatissent et forment une polarité interne-externe qui favorise les connexions intercellulaires au centre de la masse.

L'adhésion différentielle fait que les surfaces extérieures des cellules deviennent convexes et que les surfaces intérieures deviennent concaves. Cette réorganisation, connue sous le nom de compactage, inclut les éléments cytosquelettiques des blastomères.

Les blastomères du centre créent la masse cellulaire interne, tandis que ceux de la périphérie forment la masse cellulaire externe. Certaines interactions entre les groupements peuvent se produire.

De manière générale, la masse cellulaire interne est à l'origine de l'embryon proprement dit et, est donc dénommée embryoblaste. La masse cellulaire externe, appelée trophoblaste, est la source primaire des membranes placentaires. La morula développe une cavité comblée de liquide et se transforme en blastocyste.

Au quatrième jour du développement, la morula qui est maintenant constituée d'une trentaine de cellules commence à absorber des liquides qui sont originaire de vacuoles intracellulaires des blastomères et d'espaces intercellulaires.

Simultanément, des structures spécialisées connues sous le nom de jonctions serrées et de gap junctions commencent à se former entre de nombreux blastomères en particulier, ceux de la partie externe. [3]

Par conséquent, les fluides absorbés par la morula sont principalement répartis entre les cellules de la masse interne. La cavité de segmentation ou blastocèle se forme dans la morula sous l'effet de la pression hydrostatique de ces fluides (voir Fig. 2)

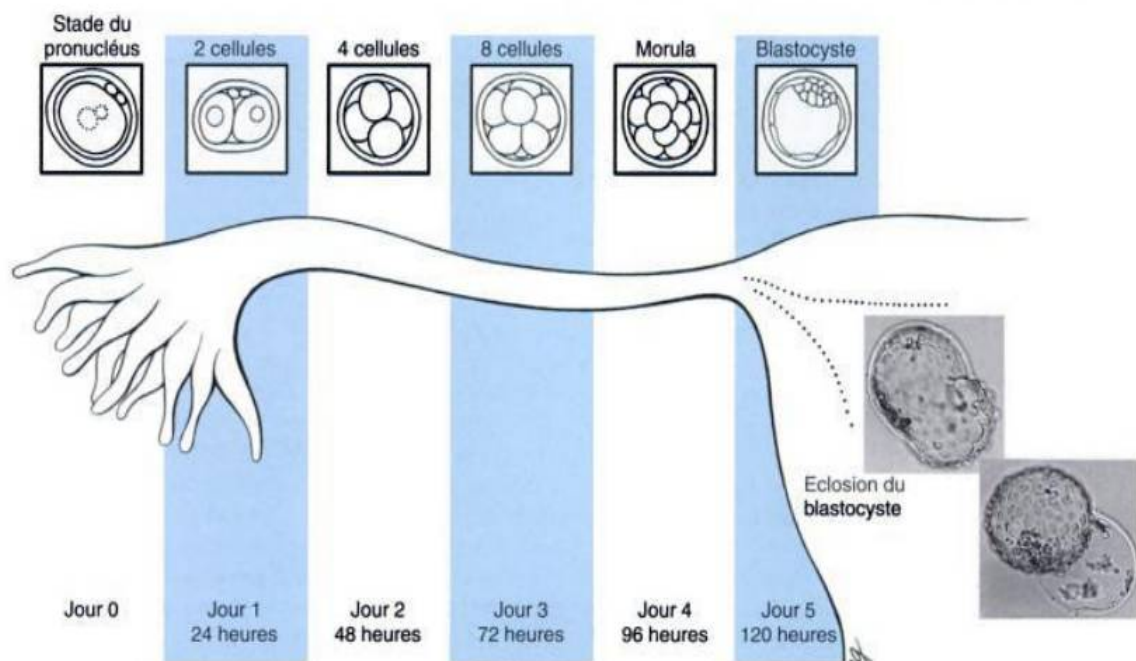


Figure 2: le transport et la segmentation dans la trompe utérine au cours des 5 premiers jours [3]

La fécondation se déroule dans l'ampoule de la trompe. Le zygote se segmente tout au long de sa descente dans l'oviducte et de son entrée dans l'utérus au cours des cinq premiers jours. Le blastocyste est libéré de la zone pellucide au cinquième jour et, est prêt à s'implanter dans l'endomètre utérin.

D'un côté de la cavité, les cellules de l'embryoblaste (masse cellulaire interne) constituent un amas compact, tandis que les cellules de la masse cellulaire externe (trophoblaste) sont organisées sous forme d'épithélium unicellulaire.

À ce niveau, l'embryon est appelé blastocyste et le côté où se trouve la masse cellulaire interne est dit pôle embryonnaire, le pôle opposé est appelé pôle anti embryonnaire.

La segmentation en fonction de sa modification en un blastocyste composée de deux masses cellulaires ; l'embryoblaste masse cellulaire interne et trophoblaste, masse cellulaire externe.

Au début de la deuxième semaine, l'embryoblaste se divise en deux couches : l'épiblaste ou ectoderme primaire et l'hypoblaste ou endoderme primaire. Cet événement correspond à la mise en place de l'axe dorso-ventral du nouvel individu.

Lorsque la couche de cellules dérivées de l'épiblaste se rétrécit pour se transformer en membrane amniotique, un espace appelé cavité amniotique se développe à l'intérieur de l'épiblaste.

Le disque didermique embryonnaire, qui est placé entre la cavité amniotique et le blastocèle, est maintenant constitué de l'épiblaste et de l'hypoblaste restants. Les cellules de ce disque sont à l'origine de l'embryon et d'une partie de la membrane extra-embryonnaire.

Entre le troisième et le quatrième jour de développement, la morula pénètre dans la cavité utérine. Au cinquième jour, le blastocyste se sépare de la zone pellucide en forant une ouverture par voie enzymatique, puis en étant éjecté.

Le blastocyste peut maintenant réagir directement avec l'endomètre après avoir été libéré de son enveloppe initiale.

2.3. Nidation

Aux 6 jours du développement, le blastocyste s'implante dans la paroi de l'utérus.

L'endomètre est prévu pour l'implantation des blastocystes. Il se modifie structurellement sous l'effet du cycle hormonal sexuel.

Ce cycle est divisé en trois phases (menstruelle, folliculaire et lutéinique), chacune ayant une structure histologique distincte de l'endomètre en particulier, l'épithélium glandulaire.

Le processus d'implantation est déclenché par l'apposition du blastocyste à la muqueuse utérine, qui se produit dans une zone particulière de la paroi utérine.

L'implantation du blastocyste en dehors de cette région conduit à une grossesse extra-utérine, ayant des répercussions importantes sur la santé. L'implantation du blastocyste dans l'endomètre utérin se déroule en trois étapes : l'apposition, l'adhésion et l'enfouissement.

L'apposition ne peut se produire qu'à un certain moment du cycle par rapport au développement de la muqueuse utérine. Une fois que l'adhésion à la muqueuse est établie, les cellules situées à la périphérie du blastocyste, le trophoblaste, se distinguent en deux groupes : le syncytiotrophoblaste (ST, externe) et le cytotrophoblaste (CT, interne). [2]

Les cellules ST dégradent de nombreux composants de la muqueuse utérine et favorisent la réponse déciduale de cette muqueuse par leur activité lytique muqueuse et provoquent une réponse déciduale dans cette muqueuse.

Il en résulte que le blastocyste est enfoui dans la muqueuse, qui est ensuite entièrement enveloppée par les cellules ST.

Des vacuoles extra-cytoplasmiques se développent dans le ST pendant la deuxième Semaine, elles fusionnent pour créer des lacunes, qui seront par la suite comblées par le sang maternel provenant des vaisseaux dégradés par l'action lytique du ST ; la circulation utéroplacentaire principale est donc établie.

Les phases de l'implantation sont la conséquence d'une cascade de processus moléculaires d'interactions entre les cellules trophoblastiques, entre les cellules muqueuse utérine et la matrice extracellulaire

Ces interactions interviennent dès l'éclosion du blastocyste (signaux préimplantatoires) pour modifier les caractéristiques structurales et fonctionnelles de l'utérus qui facilitent la migration du blastocyste vers le site d'implantation ainsi, que la modification de ce dernier pour favoriser l'adhésion du blastocyste.

Les interactions entre l'épithélium utérin et blastocyste contribuent à garantir l'orientation et l'adhérence à la paroi, celles entre le blastocyste et l'endomètre contrôlent la pénétration massive du trophoblaste et l'enfouissement dans la muqueuse [2]

2.4. Gastrulation

La gastrulation, principal processus significatif de la troisième semaine apparaît avec une structure médiane mal définie dans l'épiblaste (figure 1.3) à côté de l'extrémité caudale du disque embryonnaire didermique ; connue sous le nom la ligne primitive. L'extrémité supérieure de cette ligne présente une dépression ; la dépression primitive, qui est bordée par une légère élévation de l'épiblaste, le nœud primitif.

Les cellules épiblastiques se séparent tout le long de la ligne primitive et se déplacent profondément dans la zone potentielle entre l'épiblaste et l'hypoblaste. Quelques cellules pénètrent dans l'hypoblaste, entraînant le déplacement des cellules de l'hypoblaste d'origine et les substituent par un dépôt de tissu endodermique permanent.

D'autres se déplacent de façon latérale ou crâniale entre l'endoderme et l'épiblaste et se réunissent pour créer le mésoderme intra-embryonnaire ; le troisième feuillet. Une fois la gastrulation est terminée, l'épiblaste est dénommé ectoderme. [3]

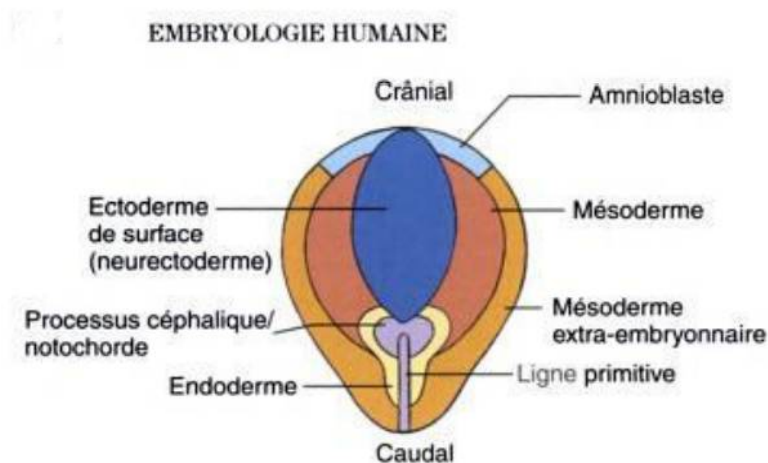


Figure 3: carte des territoires présomptifs de l'épiblaste de l'embryon de souris [3]

Les régions qui pénètrent à travers la ligne primitive pour donner naissance aux principaux composants du disque embryonnaire tri-dermique sont représentées sur une carte des territoires présomptifs de l'épiblaste de l'embryon de souris. Cette carte a été créée en analysant des lignées cellulaires dans lesquelles des parcelles de cellules marquées par un traceur ont été transplantées dans différentes zones de l'épiblaste et leur descendance a ensuite été localisée.

La gastrulation est plus qu'une simple transformation du disque embryonnaire didermique en disque embryonnaire tri-dermique ; elle réunit des sous-groupes de cellules qui sont capables d'induire un effet les uns envers les autres par induction et de faire apparaître des précurseurs de tissus ou des ébauches embryonnaires, qui constituent l'origine des organes du corps. La figure 4 ci-dessous représente l'étape de la troisième semaine du développement.

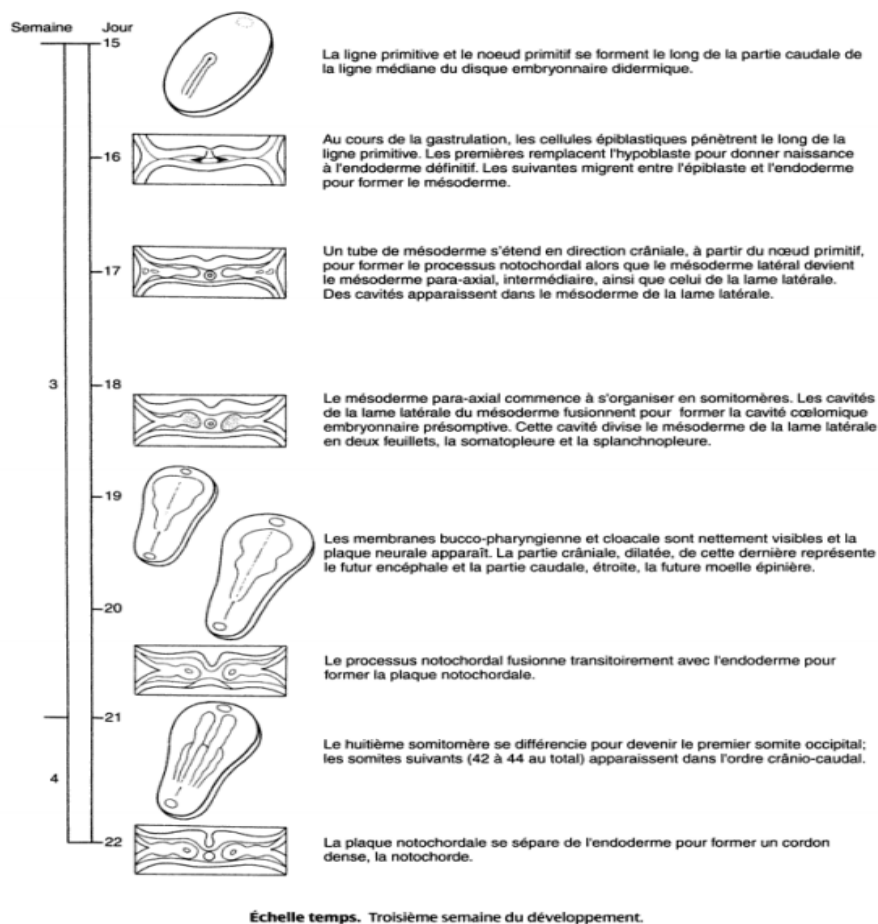


Figure 4: troisième semaine du développement embryonnaire. [3]

Les faits qui se déroulent au cours de la troisième semaine préparent la période de l'organogenèse, qui s'étend de la quatrième à la huitième semaine et au cours de laquelle se différencient les grands systèmes. Les deux principaux précurseurs apparus au cours de la troisième semaine sont les somites et la plaque neurale

2.5. Organogenèse

Au cours de la quatrième semaine, les feuillets qui ont été implantés lors de la troisième semaine se différencient pour former les profils de la majorité des principaux organes du corps. Simultanément, le disque embryonnaire se replie, ce qui est responsable de la forme fondamentale du corps d'un vertébré.

Les somites sont un ensemble de blocs mésodermiques condensés (figure 6) se formant sur chaque côté de la notocorde dans le mésoderme para-axial. Ils sont constitués de volutes du mésoderme para-axial surnommée somitomères dont le développement se fait en succession cranio-caudale. La figure 5 ci-dessous correspond à une coupe d'un embryon de souris de 21j

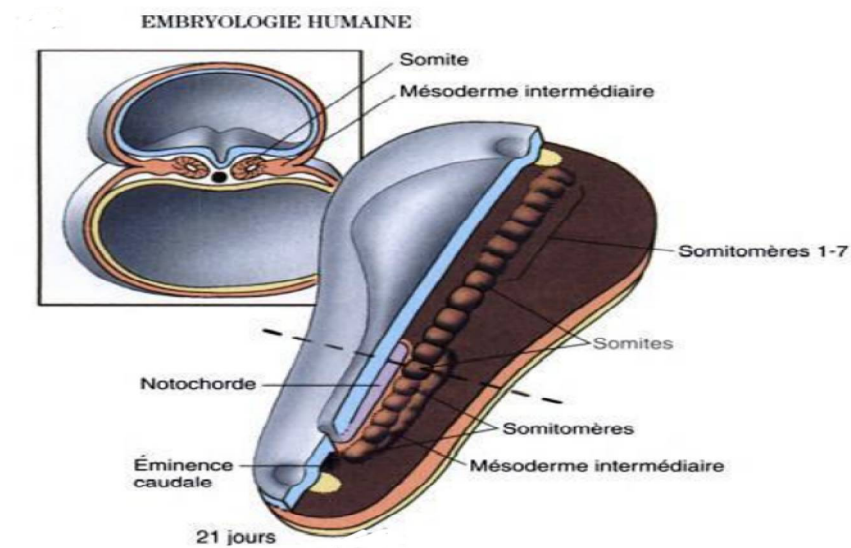


Figure 5: Coupe d'un embryon de 21 jours [3]

Les parties crânielles et caudales du mésoderme para-axial sont organisées en somitomères : les quatre somitomères occipitaux et les deux premiers cervicaux se développent en somites.

Les sept somitomères les plus crâniens ne sont jamais formés en somites. Le niveau de la section transversale est indiqué par le trait dans les lignes inter-croupe. La lame latéral comprend le contour du coelome intraembryonnaire à ce niveau. La ligne en traits interrompus indique le niveau de la coupe transversale où se situe la lame latérale qui contient le contour du coelome intra-embryonnaire. [3]

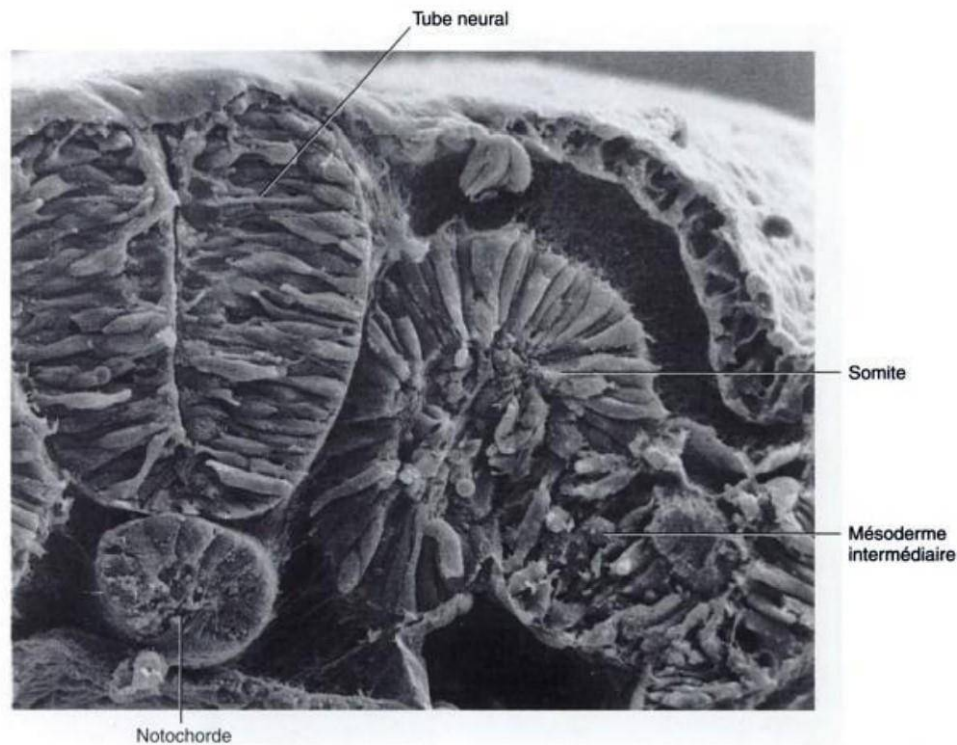


Figure 6: micrographie électronique à balayage d'un embryon de poussin pendant la troisième semaine de développement embryonnaire. [4]

La figure représente une micrographie en microscope électronique à balayage d'un embryon en coupe transversale révélant un somite et le mésoderme intermédiaire, ainsi que la notochorde et le tube neural en voie de développement (photographie réalisée par Dr. Tosney Kathryn)

Après leur apparition, les somites poursuivent la séparation du mésoderme para-axial en se progressant dans une orientation cranio-caudale jusqu'au 30ème jour.

Dans le même temps, ils se subdivisent en sclérotomes, myotomes et dermatomes (figure : 7)

Les sclérotomes sont responsables de la formation des corps et des arcs vertébraux, ainsi que de la structure de la base du crâne. Les myotomes sont l'origine de la musculature squelettique et les dermatomes donnent naissance au derme du scalp, du cou et du tronc.

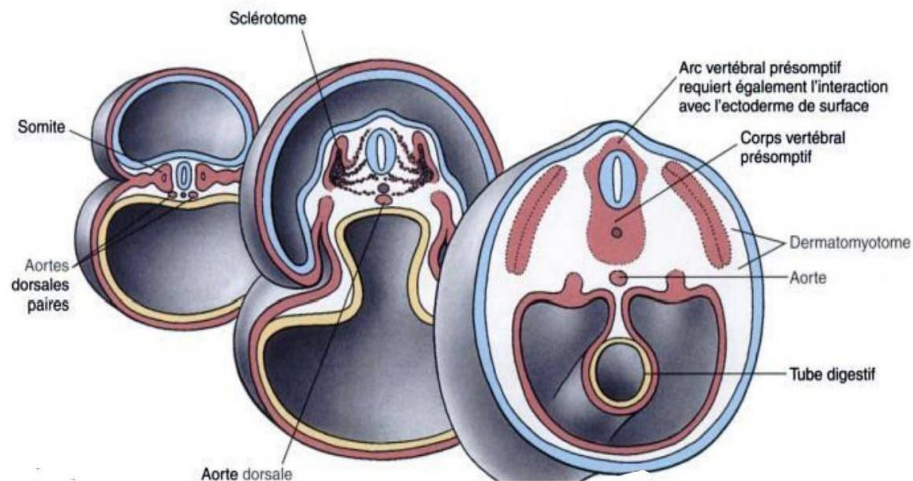


Figure 7: Première subdivision du mésoderme somitique. [3]

Le sclérotome est composé de cellules ventromédiales et cordées du somite qui se déplacent dans la direction de la ligne médiane de l'embryon pour entourer le tube neural et la notochorde puis pour être à l'origine des arcs vertébraux et des corps vertébraux,

Le dermatomyotome est formé des cellules restantes du somite, qui sont situées dorso-latéralement.

.La plaque neurale se présente sous la forme d'un épaissement de l'ectoderme de chaque côté de la ligne médiane, en avant du nœud primitif. Pendant la quatrième semaine du développement, cette plaque s'incline le long de la ligne médiane et s'enroule en un tube, le tube neural, qui représente la base du système nerveux central.

Au cours de la quatrième semaine, la neurulation, un processus d'invagination, fait évoluer la plaque neurale en un cylindre creux, le tube neural, qui pénètre dans la paroi du corps et se différencie en encéphale et moelle épinière. (figure8)

Avant la fin de la quatrième semaine, il est possible de distinguer les principales régions du cerveau, également, les neurones et la glie se différencie du neuro-épithélium du tube neural.

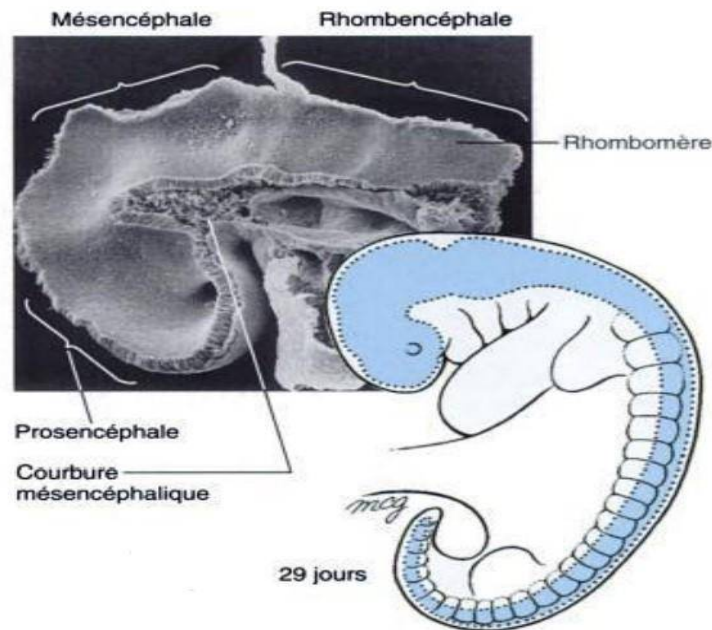


Figure 8: l'ébauche du système nerveux central à la fin de la quatrième semaine photographie aimablement fournie par les Drs. Antone Jacobson et PatrickTarni. [3]

Cette figure représente l'ébauche du système nerveux central à la fin de la quatrième semaine, qui est formé par le processus de neurulation. Les vésicules primaires de l'encéphale : mésencéphale, rhombencéphale et prosencéphale, peuvent toutes être détectées à ce stade précoce.

Au cours de la neurulation, un groupe unique de cellules, appelé crête neurale, se sépare des lèvres latérales de la gouttière neurale et se déplace vers diverses parties du corps, où il se différencie en une variété de structures et de types de cellules.

La crête neurale donne naissance aux ganglions du système nerveux périphérique, sauf certains ganglions sensoriels des nerfs crâniens. Les ganglions de la racine dorsale communiquent avec les somites à proximité de la moelle épinière. Ces ganglions comprennent les neurones sensitifs qui transmettent les informations perçues par des récepteurs somatiques et viscéraux au système nerveux central. [3]

De nombreuses structures non neurales sont dérivées des cellules de la crête neurale, y compris les mélanocytes épidermiques (cellules pigmentaires), les composants du cœur et les cartilages des arcs pharyngés.

Histoire de la tératologie

III. Histoire de la tératologie

1. De la mythologie à la tératologie : Les légendes anciennes

L'histoire de la tératologie est étroitement liée à l'histoire des mythes et des contes créés par les civilisations humaines.

Dans la mythologie égyptienne, les dieux sont représentés comme ayant un corps humain avec une tête de chien (ou de chacal), comme Anubis ou une tête d'oiseau, comme Horus et Thot.

La mythologie grecque, adoptée par les Romains, présente une étonnante diversité de monstres fictifs : centaures, géants, cyclopes, satyres, hydres, gorgones... dont l'existence était indéniable.

Dans son Histoire naturelle, Pline l'Ancien mentionne des humains ayant la forme d'êtres étranges qui vivaient très loin, en Inde ou en Éthiopie :

Des hommes à tête de chien (cynocéphales) qui aboient plutôt que de parler, des hommes avec de grandes oreilles, des hommes sans cou avec le visage entre les épaules (acéphales), des sciapodes dotés d'un seul et très grand pied avec lequel ils se font de l'ombre, des astomes (sans bouche) qui se nourrissent de l'air et des odeurs qu'ils respirent, des hommes avec des pieds tournés vers l'arrière et pourvus de 8 orteils

La description de Pline a repris celle de bien d'autres auteurs qui lui ont précédé : Ctésias (5e siècle av. J.-C.), Mégasthène (3e siècle av. J.-C.), Hérodote (484-425 av. J.-C.)

De nombreuses œuvres d'art, notamment des céramiques, ont représenté des monstres de la mythologie grecque. Les œuvres de Pline n'ont pas été illustrées à la période dans laquelle il vivait. Il en va de même pour Isidore de Séville, qui mentionne l'œuvre de Pline dans ses étymologies.

Ce n'est qu'à la fin du Moyen Âge que des manuscrits ont fourni une illustration remarquable. Maurus Rabanus fut sans doute l'un des premiers à illustrer les descriptions de monstres dans son livre *Universo*, dont une reproduction réalisée en 1425 est conservée à la bibliothèque du Vatican [5,6].

Les Merveilles de l'Orient, écrit au XI^e siècle, est l'un des manuscrits les plus illustres. Il convient également de mentionner le Livre de la nature de Thomas de Cantimpre' (1248), qui a été traduit en allemand par Conrad de Megenberg en 1350.

Il y a eu une prolifération de monstres dans les encyclopédies au cours du Moyen Âge. Les monstres des livres ont envahie le domaine de l'art, notamment dans les édifices religieux

Les présentations illustrées de monstres abondent dès la Renaissance, dans les œuvres de S. Munster (1489–1552) J. Rueff (1500–1558), U. Aldrovandi (1522–1605), C. Lycosthenes (1518–1561) J. Schenck (1530–1588) et son fils J. P. Boaistuau (1500–1566), G. Schenck (?–1620), F. Liceti (1577–1656) et A. Paré (1510–1590).

Kappler s'est intéressé aux problèmes que posait la monstruosité à la société médiévale, l'enfant malformé étant considéré comme le fruit du péché, envoyé en punition de l'impiété et des fautes commises. Le lien entre les monstres décrits dans l'Antiquité et les observations de la tératologie humaine a longtemps été contesté. [7]

De ce fait, Wolff-Quenot a souligné que " derrière chaque création imaginaire se cache un fragment de réalité ", qui est occulté, parfois " dépassé " ou détourné et que " la mythologie s'est emparée de ces signes de naissances monstrueuses pour les traduire dans son propre langage". [8]

Peu de monstres dans l'art, selon Lascault, dérivent de l'observation et de l'imitation des monstres biologiques néanmoins, il observe que souvent les créateurs de formes monstrueuses dans l'art ont été des observateurs attentifs des difformités et des infirmités physiques. [9]

Les similitudes proposées ont été accueillies avec scepticisme à de nombreuses reprises. L'analyse des images et des faits mérite d'être répétée.

Il est immédiatement évident qu'un grand nombre de monstres n'ont aucun lien avec la réalité et sont entièrement le fruit de l'imagination.

Les individus aux grandes oreilles enveloppantes, ainsi que les centaures et les satyres cornus aux pieds de chèvre, en sont des exemples. Ils ont leur place dans les contes fantastiques où ils ont joué un rôle qui ressort de la psychologie des symboles et des rêves des poètes.

Une autre catégorie est moins discutable. Les admirables sculptures d'hermaphrodites, dont la plus connue est celle du Louvre, copie d'un original accordé à Polyclès, trouvant leur parallèle dans les maladies humaines, qu'il soit de rares vrais ou de pseudo-hermaphrodites.

Les sirènes, les sciapodes, les cyclopes et les Blemmyes, en revanche, ont leur visage incorporé dans leur poitrine.

C'est pour ces créatures fantastiques qu'il faut rechercher un éventuel lien avec la tératologie. La légende du cynocéphale a probablement plusieurs origines.

1.1. La sirénomélie

La sirénomélie (ou symélie) est une malformation unique, (figure : 9) de cause inconnue, qui touche un fœtus sur 100 000, les garçons étant trois fois plus souvent concernés que les filles. Elle se distingue par un ensemble d'anomalies importantes du pôle inférieur de l'embryon. Les membres inférieurs sont soudés ou accolés. Les degrés d'atteinte vont d'un fémur simple ou double dans la même enveloppe cutanée, avec un pied (sirène monopodale), deux pieds fusionnés (sirène sympodale) ou pas de pieds du tout (sirène ectromélique).



Figure 9: nouveau-né atteint de sirénomélie. [10]

Les sciapodes sont un autre type de créature hideuse qui a fréquemment évolué grâce à l'observation de nouvelles espèces (Fig. 10). Fischer a beaucoup insisté sur ce contraste. Il faut se rappeler que Ctésias de Knidos, un médecin qui a peut-être rencontré des exemples de symétrie, a été le premier à décrire ces créatures au 5ème siècle avant J.-C. [11]. On peut avancer que dans ce cas de figure, il aurait dû découvrir qu'elles étaient incapables de survivre. Selon Regal et Nanut, la découverte de nouveaux sirénomes pourrait être à l'origine de formes mythologiques et légendaires, telles que les sciapodes et les sirènes.



Figure 10: un sciapode selon Hartmann Schedel, Chronique du Monde, 1493

1.2. La cyclopie

La cyclopie est remarquée dans les plus extrêmes formes d'holoprosencéphalie. En raison de l'absence de clivage médian du cerveau de l'embryon, il s'agit d'une anomalie grave. La prévalence varie de 0,3 à 0,8 pour 10 000 naissances. L'hyperglycémie maternelle, les aberrations chromosomiques (trisomie 13, 18 et triploïdie) et les anomalies structurales des chromosomes 13, 18, 7 et 21 ont toutes été mises en cause. Nous savons que les mutations du gène Sonic Hedgehog jouent un rôle dans l'holoprosencéphalie isolée.

Il existe deux types de cyclopie : la cyclopie sans développement d'une structure nasale et la cyclopie avec un proboscis (trompe ; avec ou sans narine unique) au-dessus de l'œil (Fig 11). La maladie est mortelle. L'échographie fœtale, l'imagerie par résonance magnétique fœtale au troisième trimestre et le caryotype fœtal sont utilisés pour établir un diagnostic prénatal. Pour une forme typique d'holoprosencéphalie, la probabilité de récurrence après une incidence isolée dans une famille est proche de 13%. [10]

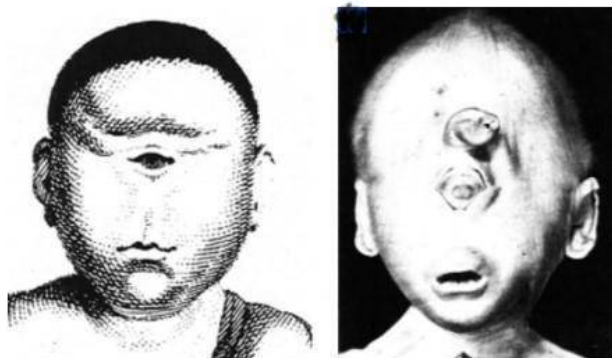


Figure 11: cyclopie sans proboscis cyclopie avec proboscis [11]

1.3. Monstres acéphales et anencéphalie

En reprenant les récits d'Hérodote et de Ctésias, Pline l'Ancien raconte la présence d'une race d'hommes sans tête, dont les yeux et la bouche se confondaient avec la poitrine et qui auraient été découverts à la frontière entre l'Inde et l'Éthiopie. Il les nomma "Blemmyae traduntur capita abesse, ore et oculis pectore adfixis". Tout au long du Moyen Âge et de la Renaissance, leur présence est acceptée. Ils sont décrits dans un manuscrit non identifié du XIe siècle (Marvels of the East, Cotton Vitellius Manuscript, British Library, Londres) écrit en vieil anglais et en latin. **(Figure ci-dessous 12, 13)**



Figure 12



Figure 13

Figure 12: Anencéphalie : Sonneur de trompe attribué au Maître de Cabestany (XIIe siècle, Monastère del Camp a Passa)

Figure 13: anencéphale : une entité fantastique ayant le visage entre les épaules, inspiré par les observations tératologiques. Utrecht, 1800, d'après N. Grootendorst.

1.4. Cynocéphale

L'hypertrichose lanugineuse est une des causes possibles de la mythologie de la légende des cynocéphales. Il s'agit d'une maladie congénitale rare dans laquelle les porteurs ont des poils de type lanugo de plusieurs centimètres de long couvrant tout le corps à l'exception de la paume des mains et de la plante des pieds. La ressemblance avec l'espèce canine est suggestive lorsque le visage disparaît en raison d'une hypertrichose très complète (Fig. 14 ci-dessous). En conséquence, il est largement admis que la mythologie cynocéphale est née de l'observation de personnes souffrant d'hypertrichose. [10]



Figure 14: Adrin jefticheff souffre d'hypertrichose lanugineuse, également connue sous le nom d'homme-chien".Exhibé a PARIS Revue la nature en 1873.

2 La Tératologie expérimentale : Tentation d'Etienne de produire des monstres

Depuis Isidore Geoffroy Saint-Hilaire, il est classique d'identifier trois grandes périodes dans l'histoire des malformations, marqué selon lui par "une tendance spécifique des esprits. [12]

Parmi lesquelles, la période scientifique où le malformé n'est ni un "monstre" ni un "jeu" de la nature, mais un être correspondant à une autre normalité selon les lois "biologiques" des créatures décrites comme normales. Les monstruosité sont soigneusement et scientifiquement catégorisées et font l'objet d'investigations expérimentales : le malformé est transformé en objet scientifique. [13]

Etienne Geoffroy Saint-Hilaire se présente comme l'inventeur de la tératologie, il fut le premier à tenter de créer des poulets monstrueux à l'aide de différentes méthodes expérimentales. [14]

C'est dans son "Mémoire sur les makis", en 1796, qu'Etienne Geoffroy Saint-Hilaire trace les premiers linéaments de la **théorie des analogues** qui jouera un rôle si important dans son anatomie philosophique.

Il y affirme que tous les organismes vivants sont "faits sur un seul plan, essentiellement le même dans sa conception, mais diversifié de mille manières, dans tous ses éléments accessoires." Cette théorie se rattache nettement aux vues de Buion et de Vicq d'Azyr sur l'unité de la composition organique, mais Étienne Geoffroy y mettra rapidement son empreinte par l'ampleur des développements qu'il lui donne et la précision, parfois divinatoire.

Selon Etienne Geoffroy, tous les individus d'une même espèce sont initialement identiques en termes de structure sexuelle ; tous commencent par présenter l'ébauche de deux appareils sexuels, l'un de type mâle et l'autre de type femelle, au cours du développement embryonnaire. Dans des circonstances normales, un seul de ces appareils se développe ; l'hermaphrodisme provient du développement simultané des deux. Etienne Geoffroy propose de soumettre cette idée à un contrôle expérimental.

Ses recherches porteront non seulement sur les animaux et les oiseaux, mais aussi sur les invertébrés et la flore dioïque (chanvre, épinard). [15]

Dans le cas des oiseaux, une ancienne croyance veut que les œufs de poule allongés produisent des embryons mâles, tandis que les plus courts donnent des embryons femelles. Si tel est le cas, ne pourrait-on pas modifier le destin sexuel d'un embryon en changeant la forme de l'œuf ? Pour mener à bien ces études, Geoffroy envisage de recourir à l'incubation artificielle, dont il a vu l'utilisation non loin du Caire.

Ses documents manuscrits, transmis à Camille Dareste par son descendant, Albert Geoffroy Saint-Hilaire, ne contiennent aucune indication sur les procédures employées ou les résultats obtenus.

Trois documents se rapportent à ces études :

- 1° Exposition d'un plan d'expérimentation destiné à prouver la coexistence des sexes dans les germes de tous les animaux. Lu le 5 Brumaire de l'an II ;
- 2° Histoire naturelle de l'œuf qui sert comme introduction aux essais sur les oiseaux énoncés précédemment, dans le but d'obtenir des confirmations directes de la coexistence des sexes dans les germes de tous les organismes vivants.

3° Notes concernant ces projets d'expériences.

Ainsi, dès 1800, Etienne Geoffroy pensait qu'il était concevable de manipuler la croissance d'un être vivant en le soumettant à des environnements artificiels ; il s'agit d'un développement véritablement nouveau dans l'histoire de la biologie expérimentale.

Ce n'est qu'en 1820 que ce célèbre naturaliste redevient un expérimentateur, en revenant à des entreprises similaires. Entre-temps, son attention a été attirée par la question des monstres. Il réinterprète la tératologie dans la lumière de sa philosophie anatomique. [15]

Mais Geoffroy ne se limite pas à rattacher les monstruosité à des phases transitoires de l'organisation embryonnaire et à convenir avec Meckel que la tératologie est une " embryologie permanente " ; il établit une comparaison e l'état monstrueux d'une espèce à l'état normal d'une autre.

Selon la loi établie par l'anatomiste Serres, un embryon se développe selon une progression dont les degrés sont proportionnels à ceux de l'échelle animale : si le monstre ressemble à un embryon, il est probable qu'il prend les caractéristiques d'une autre espèce que la sienne et de rang inférieur.

À la suite de Geoffroy, Prévost et Dumas (1828) ont fait quelques tentatives de tératogenèse artificielle par l'utilisation des variations de température, des " atmosphères artificielles " et des courants électriques ;

Ils n'ont cependant pas publié leurs résultats, se contentant de signaler que des embryons monstrueux peuvent être créés à volonté en incubant des œufs à des températures trop basses (30°) ou trop élevées (45°). Allen Thomson (1844) a reproduit les essais de Geoffroy, affirmant avoir réussi mais sans fournir de détails. Isidore Geoffroy Saint-Hilaire, quant à lui, sera mécontent :

Il n'obtiendra pas de monstruosité en secouant, en amincissant ou en supprimant localement la coquille, en la vernissant, en créant des fenêtres avec des volets poreux ou des perforations avec de fines aiguilles, tantôt retirées et tantôt laissées en place, il n'arrive plus à construire des monstres; la majorité des œufs utilisés dans l'expérience ont péri, deux uniquement donnèrent des petits poussins mais normalement constitués.

Camille Dareste est chargé de poursuivre, confirmer et élargir les travaux d'Etienne Geoffroy. Son œuvre sur la création de monstruosité devait marquer un tournant dans l'histoire de la tératogénie expérimentale. [15]

3. Le premier médicament tératogène : la thalidomide

La thalidomide a été publiée à la fin des années 1950 en tant que sédatif non addictif et non barbiturique par la société pharmaceutique allemande Chemie-Grünenthal.

La thalidomide était très efficace et rapidement découverte comme un antiémétique efficace et utilisée pour traiter les nausées matinales chez les femmes enceintes. [16]

Elle a été commercialisée et distribuée dans 46 pays à travers le monde sous différents noms. Par exemple, le médicament était connu sous le nom de Distaval au Royaume-Uni et en Australie, mais s'appelait Softenon en Europe et Contergan en Allemagne. [17]

La thalidomide est devenue l'un des médicaments les plus vendus au monde et a été fortement commercialisée et annoncée comme complètement sûre ; (Fig. 15) jusqu'à ce qu'elle soit finalement interdite en novembre 1961.

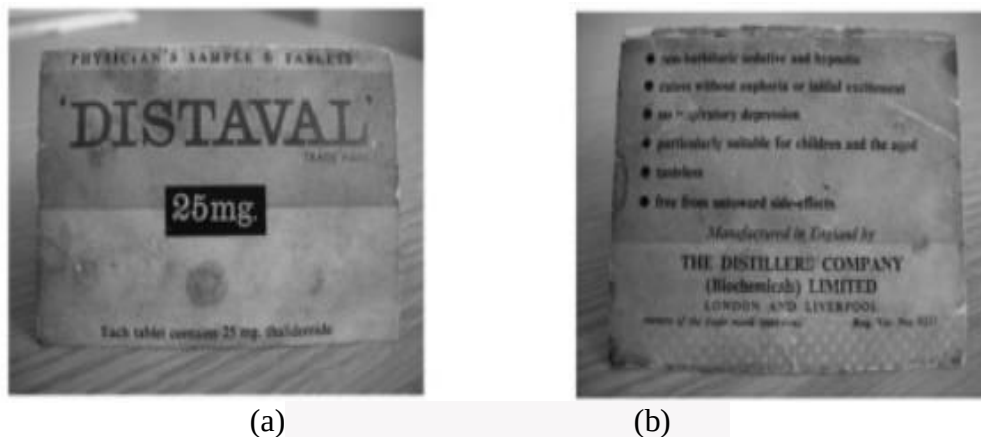


Figure 15: Distaval a : Recto du paquet, b Arrière de la plaquette. [18]

Les instructions soulignent que le médicament était considéré comme sûr et très efficace, sans effets indésirables

En effet, des échantillons de paquets du médicament ont été remis aux médecins pour être distribué gratuitement aux patients souffrant de nausées matinales (Fig.15) On ne connaîtra jamais précisément combien de femmes ont reçu ce médicament.

Ce n'est qu'en 1961 que la thalidomide a été confirmée par deux cliniciens indépendants, Lenz en Allemagne et McBride en Australie, comme la cause de la plus grande

catastrophe médicale d'origine humaine de l'histoire (McBride, 1961 ; Lenz, 1962) avec un nombre important (plus de 10 000) d'anomalies congénitales graves chez les enfants. De plus, on a signalé une augmentation des taux de fausses couches au cours de cette période [18].

La thalidomide a ensuite été retirée du Royaume-Uni en novembre 1961 et en 1962 de la plupart des pays du monde. En conséquence, l'incidence et l'occurrence de ces anomalies congénitales graves n'ont alors pas été observées

La thalidomide n'a pas été approuvée ou autorisée aux États-Unis entre 1957 et 1962, malgré les pressions exercées. Un médecin de la FDA, Frances Kelsey, responsable de l'approbation des licences de médicaments, s'inquiétait de l'innocuité du médicament, étant donné les rapports de neuropathie périphérique chez les patientes prenant le médicament, mais était également préoccupé par les effets pendant la grossesse. Le Dr Kelsey a par la suite reçu le Prix du Président pour service civil fédéral distingué par le Président John F. Kennedy pour avoir évité une catastrophe de thalidomide aux États-Unis [19]

La catastrophe de la thalidomide a complètement changé la façon dont les médicaments sont testés. En fait, les articles écrits par le Dr Frances Kelsey ont jeté les bases du dépistage des médicaments modernes. De plus, la catastrophe de la thalidomide a démontré pour la première fois qu'il existe des différences entre les espèces en matière de réaction et de réponse aux médicaments. Les souris, traditionnellement utilisées pour dépister l'action médicamenteuse, sont moins sensibles à la thalidomide que d'autres espèces comme les primates non humains, les lapins etc..

La preuve que la thalidomide cause des anomalies congénitales est maintenant incontestable. Il a été démontré que de nombreuses espèces animales sont sensibles aux dommages causés par la thalidomide, y compris les primates non humains, les lapins, les tatous, les xénopes, les marsupiaux, le hamster, le poulet, le poisson zèbre, les poissons marins, l'hydre et même les bactéries.

La catastrophe de la thalidomide de 1957-61 a mis en évidence, pour la première fois, qu'il existe des différences entre les espèces dans la réaction aux médicaments.

Aujourd'hui, la thalidomide est utilisée avec succès dans le traitement d'un large éventail de maladie médicale, dont la lèpre, le myélome multiple et les cancers, ainsi que la maladie de Crohn, le VIH et d'autres. L'utilisation de la thalidomide est soigneusement surveillée à l'aide de programmes de gestion de risque efficaces comme le programme S.T.E.P.S. (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety), qui surveille les patientes pour s'assurer qu'elles ne sont pas enceintes pendant le traitement. [20]

Cependant, tragiquement, une nouvelle génération de survivants de la thalidomide s'est produite au Brésil. La thalidomide est utilisée pour traiter les complications de la lèpre au Brésil, qui est malheureusement courante et débilitante.

Les dommages subis par ces enfants sont semblables à ceux subis chez les enfants entre 1957 et 1962. [21]

Malformations congénitales

IV. Malformations congénitales

1. Définition

Les malformations congénitales sont des anomalies (de développement, changements morphologiques, dysgénésie) des tissus ou organes du corps humain ou de tout organisme ; en raison des troubles du développement du fœtus ou de l'embryon, elles sont découvertes lors du diagnostic prénatal ou à la naissance ou même après.

Elles peuvent également être définies comme structurels ou fonctionnels (par exemple, des perturbations métaboliques) qui surviennent au cours de la vie Intra-utérine et peuvent être déterminées avant, à la naissance ou plus tard dans la vie.

Il existe des déformations majeures et mineures. Les déformations majeures donnent à l'individu une déficience ou une mort très sévère. Elles apparaissent entre la troisième semaine et le troisième mois de la grossesse, leur description entre dans la structure de la tératologie morphologique et sera abordé en même temps que le développement normal des différents appareils.

2. Malformation primaire (vraies) :

Chez les enfants nés vivants, L'incidence des malformations primaires est d'environ 2% beaucoup plus faible que chez les mort-nés (12–14 %). Elle est globalement sous-estimée du fait que les malformations du fœtus et d'embryon ne sont pas toujours incluses dans les statistiques et que d'autres déformations peuvent apparaître retardées ou restent masquées.

2.1. Maladie génique :

2.1.1. Maladies mono factorielles :

Le terme « maladie mono- factorielle » se réfère à un événement biologique caractérisé par un gène ou un groupe de gènes intimement liés qui engendrent des mutations mono géniques et qui seront par la suite transmissibles selon les lois de Mendel. Elles représentent approximativement 7,5 % du total des malformations congénitales

A la suite d'une faute de réplication du matériel génétique une mutation mono génique peut être soit mutation de novo, définie comme (mutation du gène qui apparaît chez un individu alors qu'elle est absente dans le patrimoine génétique des parents) ou mutation familiale.

La probabilité d'apparition des mutations de novo est surestimée de 10^{-9} durant la mitose (mutation somatique) ou méiose (gamétique), en conséquent 3 mutations en totalité apparaissent à chaque réplication, ce qui fait référence à $3 \cdot 10^9$ paire de bases du patrimoine génétique haploïde.

Le risque d'apparition de la maladie chez un porteur de mutation (autosomique ou gonosomique) est sous la dépendance du caractère dominant ou récessif de la mutation. [22]

2.1.1.1. Mutation récessive autosomique M(RA)

La transmission autosomique récessive est la maladie de l'état homozygote qui affecte un « foyer ». Tout individu est considéré comme porteur sain, hétérozygote pour 1 à 3 mutations.

L'association de deux hétérozygotes pour la même mutation Peut aboutir à un statut homozygote pour cette mutation et faire apparaître la maladie chez les descendants.

Le risque de développer les mutations RA dépend de la fréquence des mutations dans la population. Par exemple, dans la population caucasienne européenne, 1 sujet sur 50 a une mutation de la mucoviscidose. D'autres mutations sont extrêmement rares, en particulier lors d'une liaison ou union consanguine.

Les allèles d'un même gène peuvent exprimer différentes mutations, (hétérozygotes composés). Trois mutations alléliques peuvent expliquer certaines lésions autosomiques récessives à expression variable.

La mucoviscidose est une maladie qui affecte principalement les poumons ainsi que, les systèmes digestif et reproducteur. L'origine génétique est liée à l'anomalie du gène codant pour la protéine CFTR, qui est porté par le chromosome 7. (Figure 16)

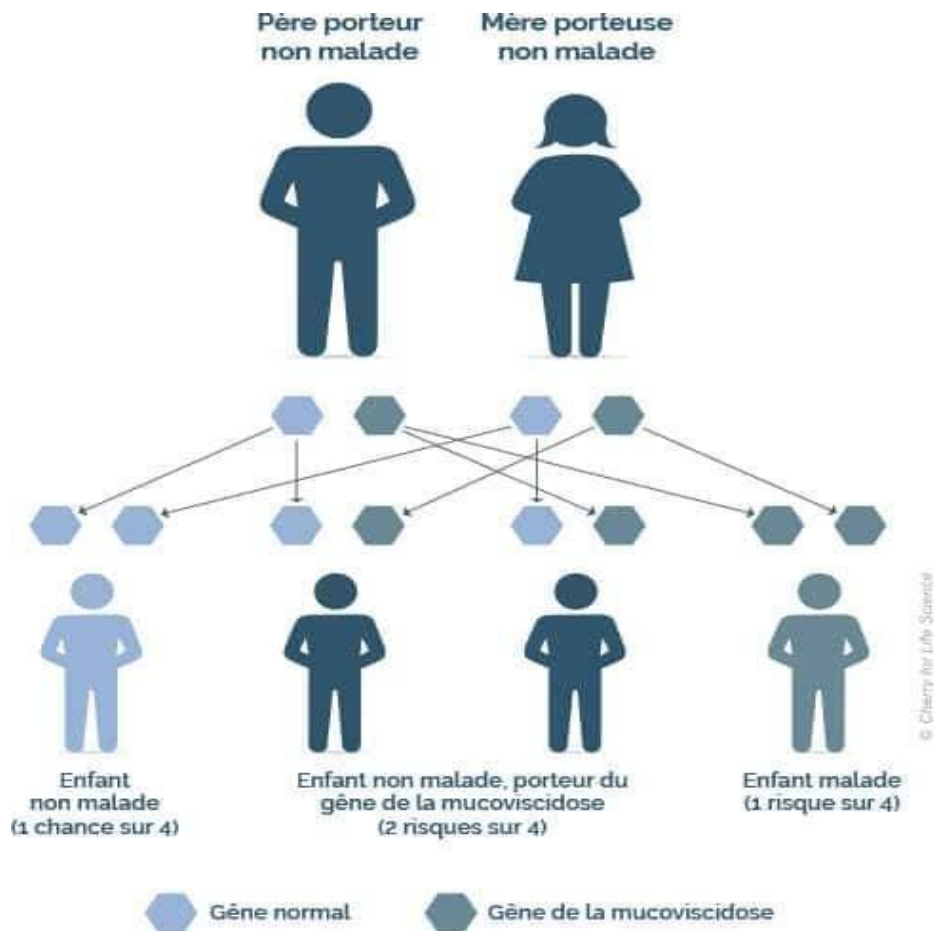


Figure 16: transmission du gène de la mucoviscidose [23]

La maladie ne se transmet de la mère à l'enfant que si les deux parents sont porteurs du gène défectueux ainsi, si les deux parents sont porteurs du gène défectueux à l'origine de la mucoviscidose et ont un enfant ensemble, il y a quatre possibilités :

- Chaque parent transmet un gène sain à sa progéniture. L'enfant est sain et non porteur : Une chance sur quatre.
- Un parent transmet un gène sain, tandis que l'autre transmet un gène défectueux. L'enfant est en bonne santé, mais il est porteur. Deux chances sur quatre.
- Un gène défectueux est transmis par les deux parents. L'enfant est atteint de mucoviscidose. Un risque sur quatre

2.1.1.2. Mutation dominantes autosomique M(DA)

La transmission de la mutation autosomique dominante est une maladie qui touche l'état hétérozygote. La mutation peut être héritée ou présentée chez un individu alors qu'elle est absente dans le patrimoine génétique des parents (dans ce cas les parents sont sains et intacts et les risques de récurrence sont nuls, sauf dans le cas où les parents portent une mutation germinale en mosaïque)

Exemple de mutation dominante à expression variable ; la sclérose tubérale de Bourneville) qui représentent des situations complexes, où les maladies peuvent apparaître sous des formes cliniquement variables, rendant le conseil génétique difficile. Les lésions nerveuses sont généralement l'aspect le plus difficile de la maladie. L'épilepsie est la manifestation la plus courante associée à la STB, affectant jusqu'à 90 % des patients. Il peut également y avoir des troubles du spectre autistique, des difficultés d'apprentissage, des problèmes de comportement et des troubles mentaux. Un diagnostic précoce aide à minimiser les symptômes et à avoir de meilleures options pour les gérer.

2.1.1.3. Mutation récessive liées aux Gonosomes

Les mutations du chromosome X sont nombreuses et définies comme une maladie hémizygote (une maladie spécifique aux garçons avec un seul chromosome X)

Cette anomalie ne touche que les garçons hémizygotes pour le chromosome X.

Une inactivation aléatoire du chromosome X protège généralement les filles (PORTEUSES saines)

Le déterminisme sexuel et la spermatogenèse peuvent être perturbés par les mutations du chromosome Y.

2.1.2. Maladie multifactorielle

Toute affection héréditaire (tel que les anomalies de fermeture du tube neural ou les fissures faciales) résulte des effets complémentaires de plusieurs gènes interagissant avec un ou plusieurs facteurs environnementaux est appelée maladie multifactorielle ; représente 20% des maladies congénitales.

Le rôle dans l'éclosion de ces anomalies de facteurs exogène n'est pas exclu.

Presque tous les cancers et maladies chroniques (asthme, diabète, maladie de Crohn, etc.) sont des maladies multifactorielles.

2.1.3. D'autres groupes de maladies géniques

Des mutations ou délétions de l'ADN mitochondrial (ADN mt) d'origine ovulaire sont à l'origine de cytopathies mitochondriales exclusivement transmises par la mère. Une forme de myopathie, une Encéphalopathie et une forme de cécité font partie de ce groupe de maladies.

Les mutations de l'ADN mitochondrial (ADN mt) prévenantes d'ovule ou la perte d'un fragment plus ou moins important d'ADN (délétion) sont à l'origine de maladies des cellules mitochondriales transmises uniquement par la mère. Ce groupe de maladies comprend une forme de myopathie, une encéphalopathie et une forme de cécité

La méthylation de l'ADN est un phénomène biochimique au travers lequel, un groupe méthyle est associé à une molécule d'ADN. La méthylation peut entraîner une modification de l'activité d'un morceau d'ADN sans changement de sa séquence. (Phénomène épigénétique) qui permet de contrôler la désactivation du chromosome X et des gènes soumis à l'empreinte.

L'inactivation biaisée (non aléatoire) de X et des gènes soumis à l'empreinte peut expliquer des conditions pathologiques, telles que l'expression de maladies liées à l'X chez les sujets féminins ou des maladies liées aux gènes soumis à l'empreinte

2.2. Maladie chromosomique

Le développement normal d'un nouvel individu dépend de la présence de deux groupes haploïdes d'origine maternelle et paternelle (euploïdie) de 23 chromosomes dans son génome en respectant la complémentarité génomique

Un enfant sur 100 naît avec une anomalie chromosomique (équilibrée ou non), également connue sous le nom de mutation chromosomique. Plus de 200 syndromes chromosomiques ont été déterminés.

D'une manière générale, les déséquilibres autosomiques sont souvent associés à un retard mental et les syndromes chromosomiques présentent également un phénotype évocateur.

En revanche, les malformations viscérales associées sont fréquentes, instables et présentent des caractéristiques semi-spécifiques.

La maladie chromosomique peut être divisée en 2 principales classes : les anomalies de nombre (aneuploïdie) et les anomalies de structure.

2.2.1. Aneuploïdie

Les aneuploïdies apparaissent lors d'une non-disjonction chromosomique qui peut survenir au cours de la gamétogenèse méiose I ou II ou mitose (deux membres d'une paire de chromosomes homologues ou de deux chromatides d'un chromosome ne sont pas séparés, ce qui mène à l'une des cellules filles présente deux copies du même chromosome ou des mêmes chromatides et que l'autre cellule fille n'en reçoit aucune).

Selon leur moment de leur apparition les aneuploïdies produisent des anomalies homogènes ou en mosaïque.

Au cours de la méiose la non-disjonction entraîne la formation des gamètes déséquilibrés sur le chromosome apparenté. Selon le nombre de copies chromosomiques présentes, la fécondation de ce gamète produira des chromosomes homogènes (présents dans toutes les cellules de l'individu), chromosome simple unique (monosomie) ou des chromosomes en triples (trisomie).

Tous les chromosomes (autosomes et gonosome) peuvent être impliqués dans les aneuploïdes. Néanmoins, des syndromes chromosomiques distincts n'ont été identifiés qu'avec un nombre limité d'entre eux. La plupart des aneuploïdies sont incompatibles avec la survie de l'œuf et aboutissent à des fausses couches spontanées précoces.

Tous les chromosomes (autosomes et chromosomes sexuels) peuvent participer à l'aneuploïdie. Néanmoins, les différents syndromes chromosomiques n'ont été identifiés qu'en nombre limité. La majorité des aneuploïdies sont incompatibles avec la survie des œufs et conduisent à un avortement spontané. La moitié des fausses couches spontanées retrouvées est due à causer d'une maladie chromosomique

Les polyploïdies chez l'individu est caractérisé par la présence de plus de deux jeux de chromosomes par conséquent, si les humains sont diploïdes avec $2n = 46$ chromosomes, alors certains organismes sont triploïdes avec $3n$ chromosomes ou tétraploïdes avec $4n$ chromosomes.

Par exemples une triploïdie est une anomalie chromosomique polyploïde rare, avec 69 n, marquée par un retard de croissance précoce et des malformations congénitales multiples notamment, des malformations du tube neural, des malformations faciales, une fente labiale-palatine, des malformations cardiaques congénitales, des malformations génitales et des anomalies osseuses périphériques. Elle est généralement mortelle au stade prénatal.

2.2.2. Anomalie de structure

Ce type d'anomalie représente un résultat d'une rupture et d'un réarrangement des molécules d'ADN. Ils peuvent être équilibrés ou trisomiques ou partiellement monosomiques (plus ou moins tolérables, selon la nature et le nombre de gènes impliqués

L'inversion est causée par la rupture et la soudure, après que le fragment impliqué soit inversé ; l'inversion para centrique affecte un bras du chromosome et l'inversion péri-centrique se produit autour du centromère. La translocation correspond au transfert de fragments d'ADN entre chromosomes non homologues : pendant le transfert unilatéral la translocation est simple et réversible en cas de changement effectué entre 2 chromosomes. L'aneuploïdie est marqué par une translocation de 2 chromosomes aromatiques (45chromosomes, avec unité génétique complet).

Dans les réarrangements déséquilibrés, les délétions sont causées par des cassures et des fragments chromosomiques (monosomie partielles). Des études ont pu prouver que des maladies que l'on croyait génétiquement auparavant (comme le syndrome DI George) sont causées par la micro-délétion (délétion minime). La délétion de la région impliquant l'extrémité du chromosome (télomère) conduit à la fermeture du chromosome sur lui-même et a une formation d'une boucle fermée. La réplication en 2 ou plusieurs copies d'un fragment d'ADN peut entraîner une trisomie partielle (duplication).

Certains points du génome sont considérés comme fragiles et peuvent se rompre. Deux groupes de sites instables sont connus. Les sites fragiles constitutionnels c (fra) et les sites fragiles héréditaires h (fra). Les c (fra) ne sont liés à aucune pathologie connue et leur signification est imprécise (mais une similitude entre les sites fragile constitutionnels et la localisation de certains oncogènes existe).

L'h (fra) est principalement représenté par le syndrome de l'X fragile, qui se manifeste généralement chez les garçons et associe un retard mental à un phénotype spécifique. Le syndrome est caractérisé par la fragilité du chromosome X qui se manifeste par une lacune à

l'interface Xq27-q28. En raison de l'expression très irrégulière de la fragilité, le diagnostic cytogénétique de l'anomalie est très difficile. Même chez les porteurs sains, l'analyse de l'ADN peut détecter des anomalies. [22]

2.2.3. Disomies uniparentales

L'homozygotie uni parentale, (2 allèles d'une même paire provenant d'un seul des 2 parents) engendre un état défectueux pour l'allèle manquant (équivalent à une mutation ou une délétion)

L'homozygotie uni parentale, basée sur les différences fonctionnelles des allèles dans les lignées paternelle et maternelle, peut induire quelques maladies congénitales et familiales non conformes à la loi de Mendel de l'hérédité (altérations génétiques à expression variable).

L'existence de deux chromosomes du même parent produira une disomie uni parentale. Si la disomie est causée par une non-conjonction chromosomique au cours de la première division de la méiose, il s'agit d'une hetero-disomie uniparentale. Si elle apparaît pendant la deuxième division de la méiose on parle d'une iso-disomie uniparentale.

Dans de nombreux cas, la disomie uniparentale n'a aucun effet sur le développement d'un enfant, mais si le chromosome impliqué dans la disomie uni parentale porte des gènes soumis à l'empreinte parentale (ou des allèles mutants), des anomalies seront induites. Par exemple, pour le chromosome 15, la disomie maternelle provoquera le syndrome de PRADER-WILI et la disomie paternelle (absence de contribution du chromosome maternel) provoquera le syndrome d'ANGELMAN.

Ainsi, l'enfant développe un syndrome de Prader Wili quand la micro délétion occupe une région critique du chromosome 15 d'origine paternelle. Par contre lorsque la même région du chromosome 15 d'origine maternelles subie une micro -délétion l'enfant donc est affecté par le syndrome d'ANGELMAN. Ces observations sont dues au fait que cette région du chromosome 15 est riche en gènes soumis à des empreintes parentales.

Des anomalies d'empreinte liées à des conditions pathologiques ont été décrites avec d'autres chromosomes (tel que, la disomie paternelle du chromosome 11 provoque des tumeurs WILMS et une perte préférentielle d'allèles maternels (après micro délétion)

3. Malformations secondaires

D'origine extrinsèque Les malformations secondaires résultent de l'interférence d'un facteur exogène (tératogène) avec le développement normal d'un individu dont la constitution est a priori normale. Les tératogènes altèrent les cellules, les tissus ou interfèrent avec les interactions tissulaires, contrairement aux mutagènes qui en modifient le matériel génétique.

Le patrimoine génétique de la mère (polymorphisme individuel), ses affections (pathologie et maladie : hypertension artérielle, diabète...) ainsi, que son mode de vie et condition physique, peuvent perturber, interférer, influencer le développement embryon-fœtal normal.

4. Poly malformations

Le polymorphisme est une association de deux ou plusieurs déformations. Un sixième des enfants malformés ont des malformations multiples. Les polymorphes représentent en moins 0,5 % des enfants vivants et presque 4,5 % des mort-nés

Elles peuvent être représentées par trois situations distinctes :

-Une séquence est un ensemble d'anomalies qui se produisent toutes à la suite d'une anomalie unique ou d'un agent mécanique : tel que la séquence de Potter ou la séquence oligo-aminos due à un manque de liquide amniotique.

Un syndrome malformatif est un ensemble d'anomalies sans lien entre elles, qui ont toutes la même origine et ne suivent aucun ordre particulier : La trisomie 21 est un exemple de groupe d'anomalies qui entraîne le syndrome de Down.

- Une association est le développement de deux ou plusieurs anomalies non identifiées dans une séquence ou un syndrome : exemple association Vacter représente au moins trois des anomalies suivantes (anomalie vertébrales, anales, fistules trachéo-osophagiennes, anomalies rénales, radiales, anales et cardiaques.

5. La classification clinique des malformations congénitales :

5.1. Les malformations du système nerveux central (SNC)

- Anencéphalie : Perte complète ou partielle du sommet du crâne, du cuir chevelu et du cerveau (figure 17)

- Acéphalie : absence partielle ou complète de la tête.

- . - Anencéphalomyélie : défaut de fermeture de l'axe nerveux
- Hydrocéphalie : dilatation de toutes ou certaines cavités ventriculaires.
- Amyélie : manque de la moelle épinière.
- L'encéphalocèle est une affection dans laquelle le cerveau fait saillie à travers une fissure crânienne recouverte d'une enveloppe cutanée continue.
- La microcéphalie est une affection dans laquelle le crâne est anormalement petit en raison d'un défaut de développement de l'encéphale.
- Microgyrie : circonvolution anormalement petite du cortex cérébral.
- L'hydromyélie est une dilatation remplie de liquide céphalo-rachidien au niveau du canal épendymaire.
- . - Myéломéningocèle : un défaut rachidien postérieur provoque une hernie des méninges et une déformation du tissu nerveux.
- Spina bifida : est une anomalie de la fermeture du tube neural qui aurait dû se produire normalement entre le 21e et le 28e jour de la grossesse. Cette anomalie peut être localisée tout au long de la colonne vertébrale, du sommet du crâne au coccyx et parfois même à plusieurs endroits. Différents cas de figure peuvent alors se présenter. Soit il y a une ouverture et le liquide s'échappe, soit un petit "sac" se forme à l'arrière où se trouvent des racines déviées ou malformées. Il peut aussi y avoir des boules de graisse qui se forment dans les fibres de la moelle épinière. Représenté par la figure 18 ci-dessous



Figure 17: nourrisson souffrant d'une anencéphalie [27]

Jaxon, un petit garçon dont l'histoire avait fasciné le monde entier, souffrait d'une grave malformation qui l'avait privé d'une partie de son cerveau et de son crâne. En général, les nourrissons affectés par cette anomalie meurent dans les heures qui suivent la naissance, mais à l'âge de cinq ans, cet enfant s'est paisiblement éteint dans les bras de son père après avoir défié la science et la nature depuis sa naissance.



Figure 18: Spina bifida chez un nouveau né [28]

La figure représente une forme de spina bifida chez un nouveau-né, un petit "sac" se développe à l'arrière de son corps dans lequel se trouvent des racines déviées ou mal formées.

5.2. Les malformations du système cardio-vasculaire :

-Tronc artériel commun : absence de cloisonnement entre l'aorte et l'artère pulmonaire.
Un seul vaisseau part du cœur

- Dextroposition de l'aorte : Il s'agit d'une déformation de la position de départ de l'artère au niveau du cœur. Cette déviation du côté droit de l'aorte se traduit par une déviation de l'aorte à travers le septum interventriculaire, au niveau de la communication interventriculaire en conséquence, l'aorte reçoit le sang des deux ventricules

- Agénésie des valvules pulmonaires : disparition partielle ou complète des valves pulmonaires, liée à une dilatation de l'artère pulmonaire [25]

5.3. Les Malformations du système respiratoire :

-Atrésie des choanes : anomalie congénitale des voies aériennes nasales postérieures, dont la cause est une obstruction d'une ou des deux narines postérieures, s'accompagnent de manifestations cliniques comprenant une détresse respiratoire aiguë et une obstruction nasale chronique.

- Stridor laryngé : Le stridor est un son aigu continue et inhabituel produit lors de la respiration (plus inspiratoire qu'expiratoire), suite à un transit anormal de l'air dans les voies aériennes supérieures (larynx le plus souvent, parfois trachée). Anomalie la plus courante, elle est donc inspiratoire, précoce, isolée, bien tolérée et se résout de façon spontanée dans les 16 premiers mois

- Poumon en miroir : anomalie caractérisée par une symétrie absolue de deux arbres bronchiques.

-Un kyste broncho génique est une anomalie congénitale de la trachée et des bronches entraînant la formation d'une poche de liquide attachée à l'arbre bronchique, qui se trouve le plus souvent dans le médiastin moyen.

- Séquestration pulmonaire : affection définie par la libération d'une masse de tissu broncho-pulmonaire de ses connexions classiques.

- Le kyste alvéolaire du poumon est une structure gazeuse unique ou multiple situant l'intérieur du poumon.

5.4. Les malformations de la tête

- Cataracte: la cataracte est la réduction de la transparence du cristallin, partiellement ou totalement. Représenté dans la (figure 19) Ci-dessous.



Figure 19: Enfant atteint de cataracte [45]

Les cataractes congénitales peuvent être des opacités blanches et laiteuses denses dans le cristallin des yeux d'un nourrisson qui empêchent le développement visuel normal si elles ne sont pas enlevées. [45]

- Anophtalmie : est une anomalie rare qui se traduit par l'absence à la naissance d'un œil ou des deux yeux. Représenté dans la figure 20 ci-dessous.

- La buphtalmie est une hypertrophie du globe oculaire due à la rétention du liquide dans l'œil. Cette rétention constitue un obstacle au bon développement de l'œil. Elle peut apparaître à la naissance ou dans la petite enfance.

- Ablépharie: Une disparition complète des paupières

- Microtie : La microtie est la déformation de l'oreille externe la plus courante chez les patients de sexe masculin. Elle se manifeste par la présence de petites oreilles avec des bords anormaux d'un ou des deux côtés, qui sont souvent liés à une atrésie ou à une sténose du canal auditif, à un trouble de l'attention et à un retard d'acquisition du langage (**Figure 21**)



Figure 20: anophtalmie congénitale [29]



Figure 21: microtie majeure de l'oreille gauche [30]

5.5. Les malformations de l'appareil digestif :

- Aglossie : correspond à une absence totale complète de la langue
- L'atrésie des glandes salivaires est une obstruction ou une absence congénitale de l'orifice d'un conduit principal de la glande salivaire ou d'une partie du conduit lui-même.
- Méga-dolicho-œsophage : œsophage dilaté et allongé.
- Sténose du pylore : La sténose du pylore se produit lorsque l'ouverture entre l'estomac et l'intestin est très étroite. (**Figure 22**)

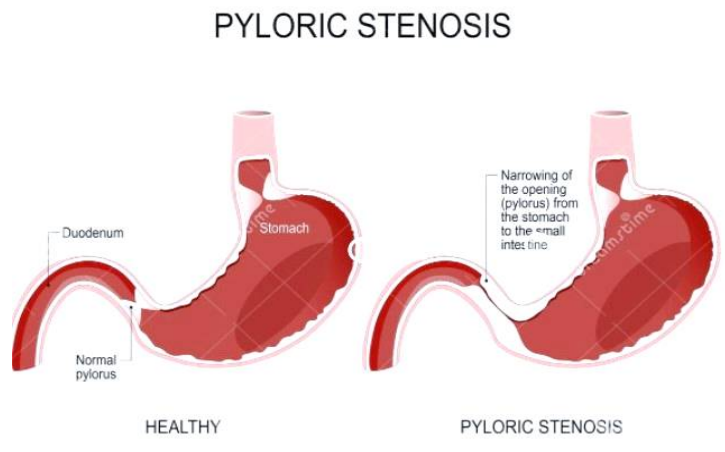


Figure 22: Sténose du pylore [26]

La figure illustre la différence entre un tube digestif sain et une malformation du pylore, celle-ci prenant la forme d'un rétrécissement de l'ouverture du pylore, qui relie l'estomac à l'intestin grêle.

5.6. Les malformations du système ostéo-musculaire :

- Dolichocéphalie : malformation se produit au cours de la grossesse ou pendant les 3 premiers mois de vie du nourrisson. La dolichocéphalie se manifeste par la conformation allongée et étroite du crâne de l'enfant. (**Figure 23**)
- Pied bot varus équin : Pernicieuse position du pied sur les jambes dans laquelle le pied n'est plus soutenu par ses points d'appui habituels au sol. (Figure 23)
- Polydactylie : Il s'agit d'une déformation des membres caractérisée par la présence d'un ou plusieurs doigts ou orteils supplémentaires. Elle peut impliquer une seule main ou un seul pied ou les deux. Cette anomalie affecte environ 1 nouveau-né sur 1 700 à 3 000.

- Syndactylie : La syndactylie est une déformation congénitale définie par la fusion de deux ou plusieurs doigts ou orteils de manière plus ou moins complète. La fusion peut se produire au niveau de la peau ou en même temps que les os et la peau. (Figure 24)

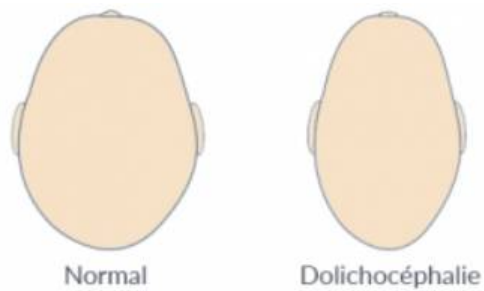


Figure 23: Dolichocéphalie d'un nouveau-né [31]

La figure ci-dessus représente la différence entre deux crânes dont l'un est normal et l'autre représente une anomalie de dolichocéphalie où le crâne de l'enfant prend une forme allongée et étroite.



Figure 24: Pied de bot varus équin[32]



Figure 25: Nouveau-né souffrant d'une syndactylie [33]

5.7. Les malformations congénitales de l'abdomen :

- Omphalocèle : incapacité de la paroi abdominale antérieure du fœtus à se fermer. Il se manifeste par une hernie de la paroi abdominale plus ou moins large centrée sur le cordon ombilical, dans laquelle les organes internes extériorisés sont revêtus d'une membrane amniotique non vascularisée. (figure26)

-Le gastroschisis est une anomalie congénitale de la paroi abdominale (ventre). Les organes intestinaux du bébé se retrouvent à l'extérieur du corps parfois d'autres organes, notamment l'estomac et le foie, peuvent aussi être situés en dehors du corps du bébé [35] voir (Figure27)

- Extrophie vésicale : L'exstrophie vésicale est une déformation génito-urinaire congénitale Caractérisée par Sortie anormale de la plaque viscérale, canal urétral hors de sa cavité naturelle et un défaut de l'état antérieur du bassin, la paroi abdominale et le du plancher pelvien [36]



Figure 26: Omphalocèle. [34]



Figure 27: Nouveau-né ayant une gastroschisis [35]

6. Date de survenue des malformations

Deux moments à prendre en considération : le moment où les déformations sont déterminées et le moment où elles se manifestent.

6.1. Le moment de détermination

Les malformations vraies sont identifiées avant la fécondation, en péri-conception ou même après conception. Avant la conception, les malformations correspondent à des anomalies génétiques héréditaires existant sur les chromosomes des gamètes des deux parents et transmises selon les règles de Mendel. A la conception, elles sont liées à des aberrations Chromosome ou mutation génétique récente (de novo). Enfin, les malformations secondaires sont identifiées après fécondation : embryopathies et fœtopathies.

6.2. Le moment de survenue

La manifestation des malformations vraies pendant la période embryonnaire est déphasée par rapport au temps de détermination de la malformation

En ce qui concerne les malformations secondaires, les manifestations sont généralement contemporaines de l'agression (périodes embryonnaire ou fœtale).

En outre, le phénomène pathologique peut se poursuivre longtemps après son émergence (même après la naissance). [24]

Facteurs de malformations

V. Facteurs de malformations

Bien qu'il n'y ait pas de cause ou de facteur de risque connu pour 50 % des anomalies congénitales, il existe des causes ou des facteurs de risque bien établis :

1. Facteurs socio-économiques et démographiques

Les malformations congénitales sont plus fréquentes dans les familles et les pays pauvres en ressources, même si la faible richesse peut en être une cause indirecte. On présume qu'environ 94 % des anomalies congénitales graves se produisent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, où la mère est plus susceptible d'être exposée à la malnutrition ainsi qu'à des agents ou des conditions susceptibles de provoquer ou d'accroître la fréquence d'un développement prénatal aberrant,

En outre, un âge maternel relativement avancé augmente la probabilité d'anomalies chromosomiques comme le syndrome de Down, tandis qu'un âge maternel plus jeune augmente le risque de certaines anomalies congénitales [37]

2. État nutritionnel de la mère

La malnutrition des mères est un problème répandu dans le monde entier. Dans de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire, la proportion de femmes souffrant de dénutrition (IMC <18,5) est supérieure à 20 % et dans certains cas, elle peut atteindre 40 %. [38]

En 2008-2009, Madagascar présentait une incidence significative de dénutrition (IMC <18,5) chez les femmes en âge de procréer (26,7%). [39]

Une recherche qualitative a été réalisée auprès de femmes enceintes et allaitantes dans la région d'Amoroni Mania à Madagascar. Les données ont été recueillies par huit groupes de discussion (6 à 10 femmes par groupe) et par 23 entretiens individuels. [39]

Une analyse thématique a été réalisée pour caractériser les modèles alimentaires basés sur les habitudes alimentaires des femmes, ainsi que les facteurs socioculturels et économiques qui ont influencé ces modèles.

Trois fois par jour, les femmes enceintes consomment leur repas. L'omniprésence du riz dans l'alimentation a été mise en évidence par l'ensemble des données recueillies. Il s'agit du repas principal, que les femmes consomment au moins trois fois par jour : matin, midi et soir ou seulement deux. Le riz est fréquemment servi avec les "laoka" (repas complémentaires).

Ce dernier est composé de feuilles vertes de saison, de légumes comme les haricots et le "voanjobory" et plus rarement, de viande. Lors des discussions de groupe, toutes les femmes ont convenu que la régularité de la consommation de riz, de viande et de légumes est déterminée par la qualité de vie de la famille ainsi que par la saison.

Le riz est consommé trois fois par jour par la famille aisée, tandis que la viande est consommée une ou deux fois par semaine. Pendant la période de soudure, plusieurs femmes à faibles revenus ne mangent du riz que le soir et de la viande une fois par mois seulement. [40]

3. Carence en acide folique

La vitamine B9 (acide folique) est une vitamine B hydrosoluble. Elle se présente sous la forme de folate dans les aliments et d'acide folique dans les suppléments, qui est plus biodisponible. Le folate est nécessaire à la production et à la réparation de l'ADN, ainsi que la division et la croissance cellulaires. Il joue également un rôle dans la méthylation de l'ADN, ce qui le rend crucial pour le contrôle épigénomique. Pour prévenir les anomalies du tube neural (ATN), il est essentiel d'ingérer suffisamment de folates.

Les ATN sont dues à une malformation ou à une fermeture partielle du tube neural pendant le développement du système nerveux central, au cours de la troisième et quatrième semaine de grossesse. Les ATN comprennent l'anencéphalie, condition dans laquelle le tube neural ne se ferme pas complètement, Le spina bifida, un défaut de fermeture dans la région lombo-sacrée ou, moins souvent, dans une zone supérieure de la moelle épinière. En Amérique du Nord, les ATN constituent l'une des formes les plus répandues de troubles de la naissance. En 1996, on comptait huit cas d'ATN pour 10 000 naissances vivantes au Canada (à l'exclusion du Québec), dont 219 nouveau-nés affectés.

Les taux les plus élevés de carence en folate ont été observés dans l'est du Canada avant l'enrichissement en folate et ils ont diminué de façon constante à mesure que l'on atteignait la

côte ouest. En réalité, les taux sont passés de dix cas pour 10 000 naissances dans l'Est à cinq pour 10 000 dans l'Ouest. On estime que la récurrence se situe entre 2 et 5 % chez les mères qui ont déjà donné naissance à un enfant atteint. [41]

4. La carence en iode

Les hormones thyroïdiennes ont besoin d'iode pour être synthétisées. Les besoins en iode alimentaire d'une femme enceinte sont plus élevés qu'en dehors de la grossesse en raison de l'augmentation de la synthèse des hormones thyroïdiennes, de l'augmentation de l'excrétion rénale d'iode et de la demande d'iode du fœtus. Par conséquent, une grave pénurie d'iode pendant la grossesse peut provoquer une hypothyroïdie tant chez la mère que chez le bébé.

La carence en iode pendant la grossesse est liée à des anomalies congénitales, à la déficience intellectuelle et au crétinisme ainsi, qu'à un goitre maternel et fœtal, puisque le bon développement du fœtus nécessite une quantité appropriée d'hormones thyroïdiennes.

La déficience en iode provoque l'hypothyroïdie congénitale, qui représente un véritable défi. Les problèmes neurologiques qui surviennent dans les cas les plus graves d'hypothyroïdie congénitale endémique en font un enjeu de santé publique (crétinisme). [42]

Le crétinisme : est un état pathologique marqué par un appauvrissement ou une perte totale des facultés intellectuelles, La dégénérescence physique (nanisme, blocage du développement génital, retard dans les différents mécanismes) est associée à une insuffisance thyroïdienne, qui se manifeste le plus souvent par la présence d'un goitre. [43]

5. Le diabète gestationnel

L'anomalie métabolique la plus répandue pendant la grossesse est le diabète sucré gestationnel. Sa prévalence est en pleine expansion et elle est liée à l'augmentation de l'obésité maternelle au cours des dernières décennies.

Les causes du diabète gestationnel sont complexes, avec des variations génétiques et environnementales impliquées dans les enquêtes mécanistiques et épidémiologiques. Le DSG présente des risques graves à court et à long terme pour la santé de la mère, le développement du fœtus et la descendance.

Cela implique un risque important de diabète de type 2 (DT2) chez la mère et des phénotypes cardio-métaboliques potentiellement défavorables chez les enfants.

Le diabète de la mère avant la conception et tout au long du premier trimestre peut entraîner une embryopathie diabétique chez le fœtus, endommageant le cœur, les artères principales et le tube neural.

En revanche, la macrosomie fœtale (enfant pesant plus de 4 kg) et la cardiomyopathie, ainsi qu'une augmentation des problèmes périnataux, sont des risques lorsque le diabète maternel se développe dans la seconde moitié de la grossesse. En particulier lorsqu'elle est déséquilibrée, ancienne et sévère, est associée à un risque malformatif considérable (figure 28) : cardiopathies, syndrome de régression caudale, aplasie radiale, malformations rénales et, au pire, association VATER. [44]



Figure 28: Nouveau-né issu d'une mère diabétique [44]

Le nouveau-né d'une mère diabétique est décédé à la suite d'une mauvaise prise en charge du diabète maternel.

Les anomalies externes se traduisent par une macrosomie, un œdème des téguments, surtout à l'extrémité céphalique, qui aboutit à une plicature des oreilles, un enfouissement des yeux, une macroglossie et une protrusion de la langue. [45]

6. Phénylcétonurie : PCU

La phénylcétonurie est une aminoacidopathie héréditaire due à un manque de phénylalanine hydroxylase (PAH), une enzyme qui convertit la phénylalanine (Phe) en tyrosine. Il en résulte une accumulation de phénylalanine. En particulier dans le cerveau, provoquant de graves problèmes neurologiques irréversibles en l'absence de traitement [46].

Embryofœtopathie hyperphénylalaninémique(EFH)

L'hyperphénylalaninémie fœtale induite par la PCU provoque une embryofœtopathie hyperphénylalaninémique.

Elle correspond à un ou plusieurs des symptômes cliniques : - retard du développement mental dans 92 % des cas - la microcéphalie est une condition dans laquelle la tête est trop petite dans 73 % des cas - le RCIU (retard de croissance intra-utérin) dans 40 % des cas.

La cardiopathie congénitale est une sorte de maladie cardiaque congénitale qui se produit à la naissance dans 12 % des cas, (les pourcentages se rapportent aux fœtus de mères PCU non traitées examinés par Lenke et Levy) [47, 48,49]

Les troubles les plus fréquents sont la coarctation de l'aorte et l'hypoplasie du cœur gauche, qui sont suivies par ordre décroissant d'incidence par les suivantes :

La tétralogie de Fallot, le canal artériel persistant, l'atrésie mitrale et la bicuspidie aortique, la communication interventriculaire, la sténose aortique, la sténose pulmonaire et la communication intraauriculaire l'insuffisance mitrale

- Anomalies osseuses (fusion des côtes, fusion **hémivertébrale**, scoliose)
- Problèmes de développement staturo-pondéral.
- hypoplasie du corps calleux - dysmorphie du visage Plus la phénylalaninémie maternelle est élevée pendant la grossesse plus ces anomalies sont présentes : il existe un lien dose-réponse [50].

La dysmorphie faciale, en particulier, correspond uniquement au taux moyen de Phe au cours du premier trimestre de la grossesse [51].

Ce dysmorphisme est assez similaire au syndrome d'alcoolisme fœtal et se caractérise par : une ensellure nasale plate, un philtrum plat et/ou long, des narines antéversées, des fentes palpébrales étendues, un palais ogival et des anomalies d'ourlage des oreilles [52]

7. Pathologie des addictions

7.1. Le tabagisme

Le tabagisme pendant la grossesse est lié à une diminution du poids de naissance et de la fonction pulmonaire du bébé. Une étude a examiné le moment où le tabagisme maternel commence à affecter le développement du fœtus et le lien avec la capacité respiratoire de l'enfant

Concluait que le tabagisme maternel est lié à des mesures fœtales plus réduites au cours du deuxième et troisième trimestres et non au cours du premier. Les mères qui ne renoncent pas de fumer pendant le premier trimestre ont des enfants plus petits et souffrent des problèmes respiratoires plus tard dans leur vie. Ces conséquences peuvent être réduites si les femmes arrêtent ou limitent leur consommation de tabac pendant la grossesse. [53]

Une autre analyse statistique fondue sur les résultats de l'étude Chez 85 femmes enceintes qui souhaitaient avorter entre 7 et 17 semaines de gestation pour des raisons psychologiques et sociale.

Des échantillons de sang fœtal et de liquide amniotique ont été prélevés entre les âges de 7 et 11 semaines et entre la 11ème et la 17ème semaine. Un dosage radio-immunologique a été utilisé pour déterminer les niveaux de cotinine.

Les résultats ont montré que La cotinine se concentre dans les différents compartiments du fœtus dès la septième semaine de gestation, tant chez les fumeurs actifs que chez les fumeurs passifs. Les femmes devraient être encouragées à arrêter de fumer avant de devenir enceintes et à éviter d'être exposées à la fumée de tabac dans leur entourage. [54]

7.2. Le syndrome d'alcoolisme fœtal

Le syndrome d'alcoolisme fœtal (SAF) est une maladie répandue mais sous-diagnostiquée, due à une la consommation d'alcool par la mère pendant la grossesse.

Bien que le SAF touche tous les niveaux socio-économiques au Canada, il est particulièrement répandu dans certaines populations des Premières nations et des Inuits. Cette déclaration porte sur le dépistage, le diagnostic précoce, la prévention et la surveillance du SAF assurés par les professionnels de la santé. [55]

- Manifestations cliniques :

Les conséquences les plus graves de l'exposition du fœtus à l'alcool sont d'ordre neuro-développemental et sont liées à l'influence de l'alcool sur le système nerveux central. Outre la microcéphalie, un retard mental et un ralentissement de la croissance, le dysfonctionnement du système nerveux central peut avoir un impact sur l'intellect, l'activité et l'attention, l'apprentissage et la mémoire, les capacités de langage et de mouvement et le comportement.

. Les autres formes de dépendance aux drogues (LSD, cocaïne) sont également associées à un risque accru de malformations.

7.3. La cocaïne

L'abus de cocaïne réduit de manière significative le poids du fœtus, augmente le taux de malformation et augmente le taux de mortinatalité due à l'abruptio placentaire (un décollement prématuré d'un placenta normalement inséré dans l'utérus, habituellement après 20 semaines de grossesse). [56]

Le cocaéthylène ou l'éthylbenzoylecgonine est formés dans le foie lorsque la cocaïne et l'alcool sont ingérés simultanément ; chacun est un puissant stimulant et un bloqueur de dopamine, ce qui est plus toxique pour les cellules du myocarde que la cocaïne seule. Une bonne nutrition est très importante pour prévenir les anomalies congénitales et la mort fœtale. [57]

8. Facteurs génétiques.

La consanguinité multiplie presque par deux le risque de mortalité néonatale et infantile, de déficience intellectuelle et d'autres anomalies de naissance chez les enfants nés de cousins germains, ce qui augmente la prévalence des malformations génétiques rare à la naissance. Certains groupes ethniques, tels que les Juifs ashkénazes et les Finlandais, présentent une incidence relativement élevée d'anomalies génétiques rares qui sont liées à un risque élevé de malformations à la naissance.

9. Facteurs mécaniques.

Maladie de bride amniotique est la rupture précoce de l'amnios qui entraîne le développement de brides amniotiques, lesquels peuvent provoquer des amputations distales asymétriques de membres ou de doigts, des syndactylies ou des sténoses chez le fœtus (figure 29ci-dessous). Il n'y a pas de preuve d'une anomalie viscérale. [24]

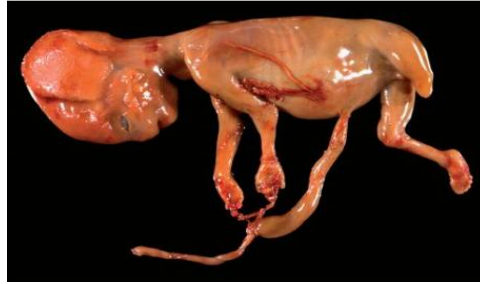


Figure 29: Fœtus macéré avec Brides amniotiques et rétrécissement du cordon, mutilations des doigts, amputation du membre inférieur gauche à mi-cuisse [24]

Définitions

VI Définitions

Tératologie ; science qui s'intéresse aux anomalies anatomiques, congénitales et héréditaires, les classe selon leur aspect anatomique (tératologie morphologique), examine le développement de l'embryon déformé (tératologie pathogène) et tente d'identifier les origines de ces malformations (tératologie étiologique ou tératogenèse)

Facteurs tératogènes

VII-Facteurs tératogènes

Pendant la grossesse, une exposition de la mère à des produits chimiques, notamment des pesticides, ainsi qu'à des médicaments, de l'alcool, des cigarettes, des médicaments psychotropes ou des radiations, augmente le risque d'avoir un fœtus ou un enfant présentant des anomalies à la naissance. Le plus souvent, le risque est lié au fait de travailler ou de vivre à proximité ou à l'extérieur de décharges, de hauts fourneaux ou de sites miniers en particulier, si la mère est soumise à d'autres facteurs de risque environnementaux ou si elle présente des carences nutritionnelles.

1. Agents infectieux

Certaines infections pendant la grossesse sont tératogènes comme les infections virales (par exemple, la rubéole, l'herpès simplex, le cytomégalovirus).

L'exposition de la mère à la grippe au cours du premier trimestre serait associée à un risque accru d'un certain nombre d'anomalies non chromosomiques, y compris les anomalies du tube neural, l'hydrocéphalie, les anomalies cardiaques congénitales, la fente labiale, les anomalies du système digestif et des anomalies des membres. [58]

1.1. La rubéole

Est généralement une maladie virale bénigne, mais pendant la grossesse, elle peut causer de graves dommages au fœtus. L'avortement, la mortinaissance et un ensemble de malformations congénitales connu sous le nom de syndrome de rubéole congénitale (SRC) [59].

Anciennement connue Par le syndrome de Gregg, du nom de Norman Gregg, est un syndrome polymalformatif qui comprend des troubles cardiaques dans 80 % des cas (tels que la persistance du canal artériel, la coarctation de l'aorte et la sténose des branches de l'artère pulmonaire), des troubles oculaires dans 50 % des cas (tels que la cataracte, la microphthalmie et la rétinite) et des troubles auditifs dans 10 % des cas.

Cette affection peut être due au fait que la mère a contracté la rubéole pendant sa grossesse, ce qui entraîne une infection du fœtus in utero. Cette infection est susceptible d'évoluer vers une rubéole congénitale. [60]

L'infection rubéolique intra-utérine peut également provoquer un retard mental et l'autisme. On prévient la rubéole chez les femmes enceintes par une vaccination infantile généralisée.

1.2. L'herpès simplex

La fœtopathie herpétique désigne l'ensemble des anomalies qui surviennent chez l'enfant à la suite d'une infection maternelle par le virus de l'herpès suivie d'une infection fœtale.

Si la femme enceinte est atteinte d'une primo-infection herpétique, dans ce cas le virus présent dans le sang de la mère traverse le placenta et infecte le fœtus.

À la naissance, le virus de l'herpès présent dans les sécrétions vaginales de la mère contamine le nourrisson lors de son passage dans le canal génital. C'est le cas le plus courant.

Les manifestations de l'infection congénitale par ce virus ont été divisées en trois niveaux de maladie, à savoir :

1. infection de la peau, des yeux et de la bouche (rarement mortelle ; néanmoins, une maladie neurologique peut se développer à la suite de cette infection dans 38 % des cas). [61]
2. une maladie du système nerveux central (se manifestant par une encéphalite avec ou sans infection buccale, oculaire ou cutanée)
3. Une maladie disséminée (le type d'infection le plus dangereux, avec un risque de décès de 90 % en l'absence de traitement). [62]

1.3. Cytomégalovirus : CMV

L'infection d'une femme enceinte par le CMV n'a généralement aucune répercussion sur la mère, mais elle peut transmettre le virus au fœtus par le placenta si elle n'est pas immunisée.

Après une infection aiguë qui provoque des symptômes chez la mère, la probabilité de transfert du CMV de la mère au fœtus est d'environ 30 %. (Ce qui est rare, car l'infection est le plus souvent asymptomatique). Ce risque est très élevé pendant les deux premiers trimestres de la grossesse.

Le fœtus peut développer ou non des symptômes lorsque le CMV traverse le placenta.

Dans 90 % des cas, l'infection n'est pas visible chez le fœtus, mais des séquelles peuvent apparaître après l'accouchement, c'est généralement le cas lorsque la maladie se déclare au cours du troisième trimestre de la grossesse.

Les symptômes de l'infection à CMV pendant la grossesse sont courants chez les nouveau-nés, notamment la jaunisse, les convulsions, la paralysie et le retard de croissance. Lorsque ces symptômes sont graves, le pourcentage de risque des dommages neurologiques permanents est d'environ 60 %).

Lorsque la gravité des symptômes est modérée, un tiers des enfants peuvent avoir des séquelles telle que la surdité ou un retard psychomoteur. Les deux tiers restants se remettent de la maladie et continuent à se développer normalement.

1.4. Varicelle

Si la varicelle se développe pendant le premier trimestre de la grossesse, les conséquences pour le fœtus peuvent être graves.

Un syndrome congénital de la varicelle avec différents symptômes peut se développer chez le fœtus. La présence d'un nombre important de cicatrices sur la peau est la manifestation la plus fréquente des malformations du système neurologique, des membres ou des yeux ont également été documentées. La moitié des enfants atteints de varicelle congénitale présentent un retard psychomoteur. La mortalité fœtale survient dans 3 à 6 % des cas de varicelle en début de grossesse. [63]

1.5. Les infections spirochétales (par exemple la syphilis)

Le pourcentage de risque d'infection transplacentaire du fœtus est de 60 à 80 %. La probabilité de risque est augmentée pendant la deuxième partie de la grossesse. La syphilis maternelle primaire ou secondaire est généralement transmise si elle n'est pas traitée, bien qu'elle ne soit transférée que dans 20 % des cas dans les phases latentes ou tertiaires.

La syphilis non traitée pendant la grossesse est également liée à un risque accru de mortalité fœtale et néonatale tardive. [64]

2. Agents physiques

Les rayonnements ionisants peuvent provoquer des malformations, l'exemple le plus notable étant celui des nourrissons nés après les bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki ainsi que, la catastrophe de Tchernobyl. Leur utilisation à des fins médicales peut potentiellement entraîner des malformations (fortes doses : curiethérapie de contact chez une femme enceinte ; faibles doses : explorations radiographiques chez une femme qui ne sait pas qu'elle est enceinte).

Les malformations et l'induction de cancers à long terme sont les principales conséquences sur l'enfant à naître. Les effets tératogènes (malformations, effets sur le système nerveux central) sont des effets déterministes, à seuil d'apparition, qui dépendent du moment de l'exposition.

Sa sensibilité aux anomalies est assez élevée tout au long de la phase d'organogenèse et au début du développement fœtal, mais elle est légèrement plus faible au cours du deuxième trimestre de la grossesse et beaucoup plus faible au cours du troisième trimestre. L'impact de l'irradiation en période préimplantatoire (8 premiers jours) est soit l'arrêt de la grossesse, soit sa poursuite normale (loi du "tout ou rien").

L'endommagement d'un groupe de cellules pendant la période d'organogénèse (entre 3^e et 8^e semaines) peut entraîner une déformation grave d'un organe. La majorité des auteurs fixent le seuil de ces effets déterministes à environ 100 milli Grays.

Le risque de lésions du système nerveux central augmente après la huitième semaine. Il n'y a pas de réduction perceptible du quotient intellectuel (QI) en dessous de 100 mGy.

Ces effets sont moins évidents entre la 16^e et la 25^e semaine d'exposition et ne sont plus constatés par la suite. Le cancer et la leucémie sont causés par un effet aléatoire et on pense que l'embryon ou le fœtus réagit de la même manière qu'un jeune enfant. Le risque de cancer augmente avec le dosage, indépendamment de la dose. Selon les connaissances actuelles, la probabilité d'une malignité fatale à partir de 100 mGy acquis in utero est estimée à 0,6 % au maximum. Ce chiffre est le produit d'un calcul plutôt que d'une observation. [65]

3. Agents chimiques

La prescription médicale, l'utilisation de médicaments en vente libre est courante et nécessaire pour de nombreuses femmes enceintes de nos jours.

Le principal défi des médecins prescripteurs est le suivant : " Ces médicaments vont-ils induire des effets tératogènes ?" Une telle phobie des médicaments est apparue après l'apparition du désastre de la tératogénicité de la thalidomide dans les années 1960. [66]

La plupart des expositions aux médicaments pendant la grossesse n'entraînent pas un risque accru de malformations congénitales. Les perceptions erronées de ces risques peuvent conduire à l'arrêt brutal d'un traitement, voire à l'interruption d'une grossesse autrement désirée. [67]

Les perceptions et les décisions maternelles concernant la grossesse sont influencées par de nombreux facteurs, dont le bien-être émotionnel. La dépression maternelle a un effet significatif sur la perception du risque tératogène. Elle limite la validité d'un processus de décision concernant la grossesse. [68]

Il existe des preuves de l'association entre les connaissances en matière de santé et la perception du risque tératogènes, les croyances sur les médicaments et l'adhésion ou la non-adhésion aux médicaments prescrits pendant la grossesse. Il a été constaté que la littératie en matière de santé était significativement associée à des comportements maternels concernant la non-observance des médicaments.

Les cliniciens devraient consacrer du temps à s'enquérir de la capacité de leurs patients à comprendre les informations, les perceptions et les croyances en matière de santé, afin de promouvoir l'adhésion aux médicaments pendant la grossesse. [69]

Les protéines transporteuses placentaires sont impliquées dans la pharmacocinétique des médicaments et ont un effet sur la concentration des médicaments et l'exposition du fœtus aux médicaments. Il existe une association entre les polymorphismes de la glycoprotéine P et le risque d'anomalies congénitales fœtales induites par des médicaments pendant la grossesse. L'exposition du fœtus aux médicaments peut modifier ultérieurement le risque de tératogénicité, qui se produit de manière dose-dépendante [70]

Six mécanismes tératogènes sous-jacents sont déclarés être associés à la l'utilisation de médicaments. Il s'agit de l'antagonisme des folates, de la perturbation de la crête cellules de la crête neurale, la perturbation endocrinienne, le stress oxydatif, la perturbation et la tératogénèse médiée par des récepteurs ou des enzymes spécifiques. [71]

Nombreuses preuves que la susceptibilité individuelle aux médicaments tératogènes varie d'un individu à l'autre, même après des expositions identiques.

L'un des facteurs qui peuvent expliquer ces variations liées à l'individu est le patrimoine génétique dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments respectifs. En effet, les génotypes maternels et embryonnaires/fœtaux peuvent influencer la tératogénicité d'un agent en modifiant son transport placentaire, son absorption, son métabolisme, sa distribution et sa liaison aux récepteurs. [72]

-La moutarde au soufre a été utilisée comme un agent chimique toxique, dans

La première guerre mondiale et la guerre Irak-Iran au début des années 1980". Elle a des effets locaux et systémiques qui dépendent des conditions environnementales, d'organes exposés, de l'étendue et de la durée de l'exposition. C'est un agent alkylant puissant avec des effets mutagènes et cancérogènes connus. Les anomalies cranio-faciales et septales ainsi que des malformations des membres étaient les types les plus courants de malformations congénitales liées à la SM. Ces malformations ont été dues à une migration incontrôlée des cellules de la crête neurale. [73]

-Le toluène est un solvant organique nécessaire à l'industrie. De nombreuses femmes en âge de procréer sont de plus en plus exposées au toluène en milieu professionnel.

Classification de médicaments téragènes

VIII Classification de médicaments tératogènes

1. Classification ancienne

Au cours des 20 dernières années, les tératologues de différents pays ont établi des systèmes de catégorisation des risques basés sur les données de la recherche humaine et animale pour aider les médecins à évaluer le risque tératogène associé aux produits pharmaceutiques qu'ils prescrivent.

Le **FASS (Swedish System of Approved Drugs)** étant le premier système de classification, fondé sur des données cliniques et animales concernant les risques liés à l'utilisation de médicaments pendant la grossesse et l'allaitement, il a été mis en place en Suède en 1978.

Il comprend quatre catégories distinctes :

- Les médicaments de la catégorie A : qui ont été largement utilisés et/ou disposent de bonnes données cliniques n'indiquant aucune preuve de perturbation du processus de reproduction
- Les médicaments de la catégorie B : ceux pour lesquels les données sur les femmes enceintes sont insuffisantes pour faire une estimation solide du risque tératogène humain et dont la classification est basée sur les données animales, avec une répartition en 3 sous-groupes.
- Dans les produits de la catégorie C : les médicaments dont l'activité pharmacologique peuvent avoir des effets néfastes sur le fœtus ou sur le nouveau-né.

Enfin, les médicaments de la catégorie D : contiennent les médicaments pour lesquels les données humaines indiquent une incidence accrue de malformations. [74]

-**La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a introduit sa propre classification** en 1979, en utilisant les mêmes catégories de médicaments (A-D) et en ajoutant une catégorie X pour les médicaments dont il a été démontré qu'ils sont tératogènes (FDA Drug Bulletin, sept. 1979).

-La classification de l'Australian Drug Evaluation Committee (ADEC) a été élaborée en 1989 comme une extrapolation des deux systèmes précédents (Australian Drug Evaluation Committee, '89). [75]

Antonio Addis, Sherin Sharabi et Maurizio Bonati ont récemment comparé ces trois systèmes de classification des risques sur la base de leur attribution de différents médicaments aux différentes catégories de risque et ont testé la cohérence entre eux et la fiabilité des systèmes. Les auteurs ont constaté de grandes différences dans l'attribution des médicaments aux différentes catégories de facteurs de risque.

Seuls 61 (26%) des 236 médicaments communs aux trois systèmes ont été placés dans la même catégorie de facteur de risque.

Les auteurs ont conclu que les différences dans l'attribution des catégories pour un même médicament peuvent être une source de grande confusion pour les utilisateurs des systèmes de classification et peuvent limiter l'utilité et la fiabilité des systèmes de classification des risques.

Depuis 1996, nous avons complètement abandonné le système de la FDA en matière de la classification des substances tératogènes.

Pour chaque question, nous effectuons désormais une recherche complète de toutes les directives et études publiées et ensuite essayons de résumer les résultats sur les médicaments les plus fréquemment utilisés et les plus importants, en incluant des recommandations spécifiques. [76]

Au lieu de catégories, la FDA impose désormais que l'étiquetage des médicaments fournisse des informations sur chaque médicament dans un format uniforme nommé (the final rule ou Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule [PLLR]).

Le PLLR exige des changements au niveau du contenu et du format de l'information présentée sur l'étiquetage des médicaments d'ordonnance dans le format du Physician Labeling Rule (PLR) afin d'aider les fournisseurs de soins de santé à évaluer les avantages par rapport aux risques, puis à conseiller les femmes enceintes et les mères allaitantes qui doivent prendre des médicaments, leur permettant ainsi de prendre des décisions informées et éclairées pour elles-mêmes et leurs enfants. [77]

2. Classification actuelle

2.1. Classification selon l'ANSM

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) a établi des normes pour la prescription de médicaments pendant la grossesse. Ces degrés de comportement se retrouvent dans le RCP (résumé des caractéristiques du produit) des médicaments.

Selon les données recueillies chez l'animal et chez les femmes enceintes exposées au cours du premier trimestre, il existe cinq degrés de consommation de médicaments :

- Les contre-indications médicamenteuses liées à la grossesse (les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.)
- Les médicaments qui ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse sauf si l'état clinique l'exige (les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.)
- Les médicaments à éviter pendant la grossesse : Ceci s'applique à la grande majorité des médicaments.
- Les médicaments déconseillés pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une contraception adéquate.
- Les médicaments envisagés pendant la grossesse. [78]

2.2. Classification selon le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes)

-Médicaments tératogènes avérés à proscrire pendant la grossesse, sauf indication exceptionnelle :

Les tératogènes puissants avec lesquels l'incidence des malformations est très élevée (>20 %), doivent être évités pendant au moins les deux premiers mois de la grossesse et, si possible, pendant toute la grossesse, sauf cas exceptionnel

Acide valproïque :

(Dépakine®, Dépamide®, Dépakote®, Micropakine®)

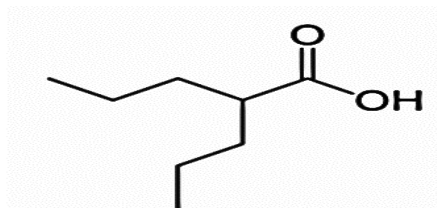


Figure 30: structure d'acide 2-propylpentanoïque [265]

L'acide valproïque (figure 30 ci-dessus) est un médicament antiépileptique. Il exerce principalement des effets pharmacologiques au niveau du système nerveux central.

Ces propriétés anticonvulsivantes peuvent être utilisées pour traiter diverses crises d'épilepsie chez l'animal et l'épilepsie chez l'homme. [79]

Les dérivés de synthèse de la vitamine A

Acitrétine : (Soriatane®)

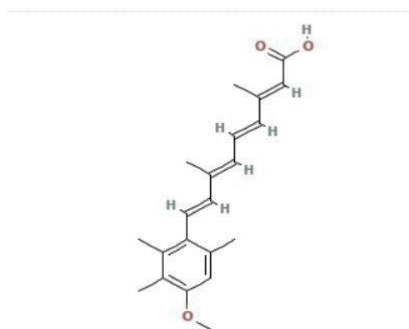


Figure 31: Structure d'acitrétine [266]

Étant un métabolite actif de l'étrétinate, l'acitrétinoïne est un analogue aromatique synthétique de l'acide rétinoïque.

Il peut normaliser le processus de prolifération, de différenciation et de kératinisation des cellules épidermiques.

Il est utilisé pour les formes sévères de psoriasis, les maladies de la peau (dermatoses) liées à une kératose sévère et le lichen plan sévère en cas d'échec du traitement conventionnel.

Son effet est purement symptomatique. (**Figure 31 ci-dessus**)

● **Isotrétinoïne par voie orale : (Contracné®, Curacné®, Procuta®)**

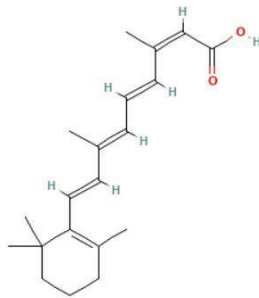


Figure 32: structure d'isotretinoïne [267]

-L'isotretinoïne est un dérivé synthétique de la vitamine A, un isomère de l'acide rétinoïque, utilisé dans le traitement de l'acné par voie orale ou cutanée.

La demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de 19 heures alors que la demi-vie de ses principaux métabolites est de 29 heures. Le taux de passage systémique de l'isotrétinoïne à travers la peau est très faible. **la molécule est représentée par une structure moléculaire (figure 32) ci-dessus - alitrétinoïne : Toctino®**

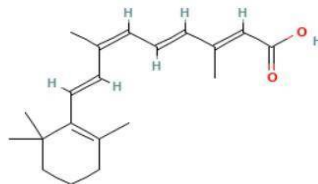


Figure 33: Alitretinoïne [268]

L'alitrétinoïne (acide 9-cis-rétinoïque) est une hormone endogène naturellement associée à la vitamine A, qui se fixe sur tous les sous-types connus de récepteurs de l'acide rétinoïque et les active.

La régulation de l'expression génique par l'alitrétinoïne permet de contrôler le mécanisme de différenciation et de prolifération des cellules, qu'elles soient normales ou néoplasiques.

L'alitrétinoïne est indiquée dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains par voie orale et dans le traitement des lésions cutanées chez les patients atteints du sarcome de Kaposi lié au SIDA Par voie topique. [73] L'action pharmacologique des rétinoïdes s'explique par leurs effets sur la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire, l'angiogenèse, la kératinisation, l'apoptose, la sécrétion de sébum et l'immunomodulation. (Figure 33 ci-dessus)

● **Diéthylstilbestrol** : Distilbène®

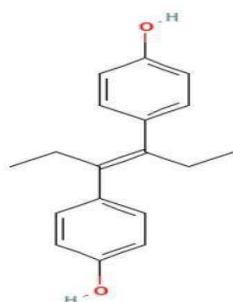


Figure 34: Structure de diéthylstilbestrol [269]

C'est un diphérol synthétique avec de puissantes propriétés oestrogéniques (figure34).

L'activité orale du diéthylstilbestrol est 3 fois supérieure à celle du benzoate d'estradiol.

Le diéthylstilbestrol est utilisé pour traiter le cancer de la prostate.

En 1938, les médecins ont d'abord prescrit des ordonnances aux femmes ayant subi des avortements spontanés récurrents ou des naissances prématurées, puis ont considéré le DES comme un moyen sûr de prévenir ces avortements spontanés récurrents et de réduire le risque d'accouchement prématuré. [86]

► **Misoprostol**

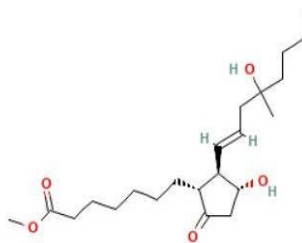


Figure 35: structure de misoprostol [270]

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1 (PGE1).

Sa structure chimique diffère de la PGE1 par la présence d'un méthylester en C1 et le transfert du groupement hydroxyle du C15 au C16 avec l'ajout d'un méthyl [80]. **(Figure 35)**

Les prostaglandines sont des eicosanoïdes, synthétisées à partir de l'acide arachidonique relargué par la membrane cellulaire (bicouche phospholipidique) en réponse à divers stimuli physiques, chimiques et neuro-hormonaux.

Malgré leur apparente homogénéité structurale, les prostaglandines (PG) ont des effets différents. Elles peuvent diffuser dans les cellules voisines de celles qui les ont émises.

Selon leur nature, les prostaglandines stimulent ou relâchent les fibres musculaires lisses (systèmes cardiovasculaire, respiratoire, gastro-intestinal, génito-urinaire). La PGE1 aurait un effet vasodilatateur périphérique direct, via une relaxation du muscle lisse vasculaire [81]

► **Mycophénolate mofetil (MFF) : Cellcept®, Myfortic®**

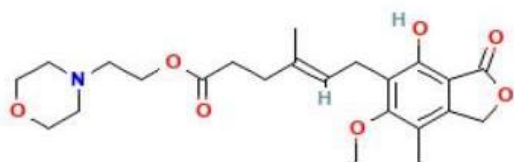


Figure 36: structure de mycophélonate [271]

Le MFF est un ester morpholinoéthylique de l'acide mycophénolique (AMP) ayant de puissants effets immunosuppresseurs. Il inhibe la croissance des lymphocytes T et B en inhibant sélectivement la voie de biosynthèse de novo des purines. Le AMP inhibe l'inosine 5'-monophosphate déshydrogénase, une enzyme impliquée dans la production de novo de nucléotides de guanine. Généralement bien toléré, son utilisation s'est élargie à différentes pathologies dysimmunitaires sévères ou résistantes aux indiqués en transplantation d'organes contre le rejet d'organe. [82]

La structure moléculaire de mycophénolate est représentée dans la (figure 36)

Thalidomide

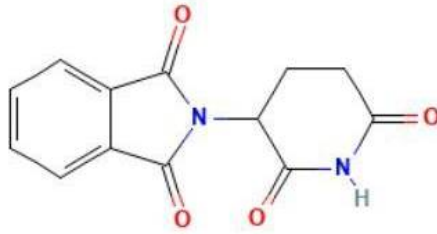


Figure 37: structure de thalidomide [272]

La thalidomide (figure 37) est un sédatif non addictif, non barbiturique et est également considérée comme non mortelle en cas de surdosage. Le médicament est un dérivé synthétique de l'acide glutamique, qui est un acide aminé naturel intervenant dans des processus physiologiques, tels que la neurotransmission et le métabolisme cérébral.

Indiqué pour le traitement de première intention des personnes âgées de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose, en association avec le melphalan et la prednisone. [83]

► Testostérone et danazol (effet uniquement sur les fœtus féminins)

Testostérone :

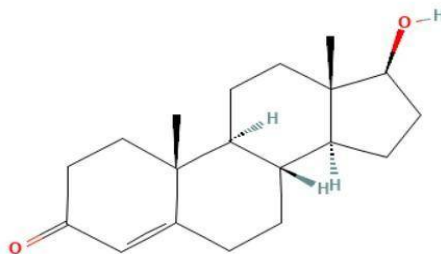


Figure 38: structure de testostérone [273]

Sécrétés par les testicules, la testostérone et son métabolite principal (DHT : dihydrotestostérone), sont à la fois responsables du développement des organes génitaux externes et internes, d'un effet général d'anabolisme protidique ainsi que du développement des muscles squelettiques et de la répartition des graisses corporelles.

Ils sont utilisés pour maintenir les caractères sexuels secondaires (perte de voix, apparition de la libido développement de la pilosité), la réduction de l'élimination urinaire d'azote, de potassium sodium, de phosphore et d'eau de chlore.

Les effets de la testostérone sur des organes cibles particuliers ne sont évidents que lorsque la testostérone est convertie de façon périphérique en œstradiol, qui se fixe ensuite aux récepteurs d'œstrogènes sur les cellules cibles, comme l'hypophyse, le tissu adipeux, le cerveau, les os, les testicules et la prostate. La testostérone est utilisée pour traiter les affections suivantes :

- Déficience en androgènes
 - Baisse de la libido chez les femmes ayant subi une hystérectomie ou une ovariectomie
- [79]

La structure moléculaire de la testostérone est illustrée dans la (figure 38) ci-dessus

Danazol : Danatrol®

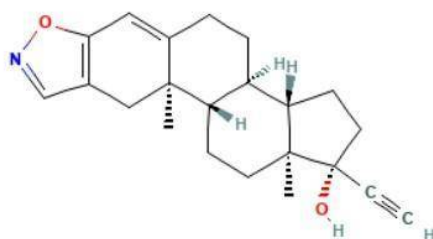


Figure 39: Structure de Danazol [274]

Le Danazol est le dérivé 2,3, a-isoxazole de la 17 a-éthynyl testostérone (éthistérone) (figure 39). C'est un androgène ayant des propriétés antagonisatrices et androgéniques. Il se lie aux récepteurs d'androgènes produisant des effets androgéniques.

Il se lie également aux récepteurs de la progestérone, ce qui, avec la liaison aux androgènes, l'origine des effets de la progestérone responsable de son action antagonisatrice.

Cependant, le Danazol exerce également un effet inhibiteur direct sur la stéroïdogénèse dans le foie, les surrénales et les gonades ce qui entraîne une diminution des taux circulants d'œstrogènes et de progestérone.

Il se lie à la globuline liant les hormones sexuelles et en réduit les taux circulants, ainsi que l'inhibition partielle des enzymes hydroxylases surrénales, entraîne une augmentation des taux circulants d'androgènes libres et explique la suppression endométriale qui fait du Danazol le médicament de choix dans le traitement médical de l'endométriose [84]

● **Antimitotiques, par exemple :**

Méthotrexate

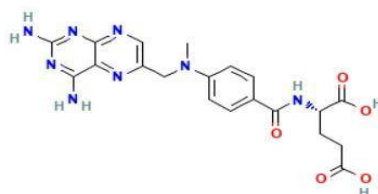


Figure 40: Méthotrexate [275]

Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique. Il est de plus utilisé comme immunosuppresseur, en particulier dans le traitement du psoriasis, de la polyarthrite rhumatoïde, du lupus, de la maladie de Crohn et d'autres maladies auto-immunes.

Il a un certain nombre de conséquences néfastes, notamment des effets hématologiques, hépatiques et infectieux.

La Figure 40 ci-dessus représente la structure moléculaire de méthotrexate

Cyclophosphamide

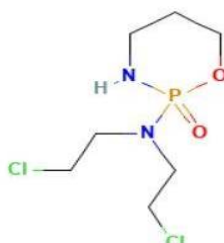


Figure 41: Cyclophosphamide [276]

La cyclophosphamide (figure 41) est un antimitotique alkylant qui est notamment utilisé pour traiter le cancer du sein et de l'ovaire, ainsi que certaines tumeurs malignes du poumon, le neuroblastome, le lymphome et le myélome multiple. Il agit également comme un immunosuppresseur.

Ses effets secondaires sont principalement de nature hématologique. [85]

- Les tératogènes certains, mais peu puissants

Peuvent être utilisés pendant la grossesse si une option thérapeutique plus sûre n'est pas disponible.

Ils se distinguent soit par une incidence de malformations supérieure à l'incidence spontanée, souvent comprise entre 6 et 10 %, soit par le fait qu'ils induisent des anomalies particulièrement spécifiques, sans que le risque global de malformation grave n'augmente.

En dépit de leurs effets tératogènes connus et de leur utilité thérapeutique, les médicaments suivants peuvent être pris au cours des deux premiers mois de la grossesse si aucune alternative plus sûre n'est disponible :

Lithium : Téralithe®

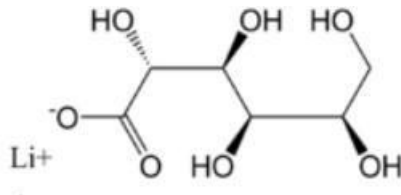


Figure 42: Gluconate de lithium [277]

Le lithium est un métal alcalin simple dont le sel sert de stabilisateur d'humeur et largement utilisé dans le traitement de la manie depuis plus de 50 ans. Ses effets indésirables comprennent un rythme cardiaque irrégulier, la dysthyroïdie, la sédation, l'hypotonie et le diabète insipide.

Le lithium (figure 42) est largement excrété par les reins. [86]

Carbimazole : Néomercazole®, Thyrozol®

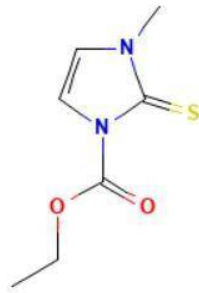


Figure 43: Structure de carbimazole [278]

Le carbimazole est un antithyroïdien de synthèse. Utilisé pour traiter l'hyperthyroïdie.

Après son absorption le carbimazole est rapidement converti en sa forme active ; le thiamazole (ou méthimazole)

1 mg de carbimazole est à peu près comparable à 0,60 mg de thiamazole.

Ses effets indésirables incluent la possibilité d'une pancréatite. [85]

(La figure 43) représente la structure moléculaire de carbimazole.

► Anticoagulants oraux (AVK) :

Les AVK participent dans le processus de réduction de vitamine K au niveau de l'hépatocyte

La vitamine K réduite est un cofacteur de la carboxylase, qui peut convertir l'acide glutamique en acide gamma-carboxyglutamique.

Les quatre facteurs de coagulation (facteurs II, VII, IX, X) et deux inhibiteurs (protéines C et S) ont des résidus γ -carboxyglutamate, qui se fixent à la surface des phospholipides et catalysent leur interaction.

Par conséquent, les AVK ont un impact anticoagulant indirect en inhibant la production de versions actives de divers composants de la coagulation.

Warfarine : Coumadine®

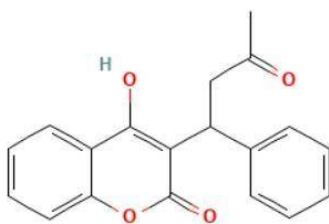


Figure 44: Warfarine [279]

La warfarine est une molécule chimique de la famille des coumarines. C'est un principe actif d'un produit phytosanitaire (ou phytopharmaceutique ou pesticide) à action rodenticide, avec possibilité de résistance aux rodenticides. (**Figure 44** ci-dessus)

Acénocoumarol : Sintrom®

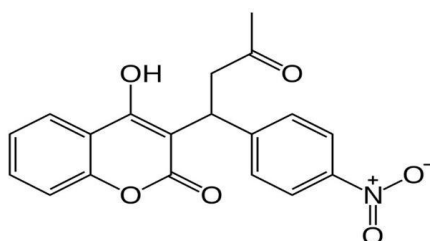


Figure 45: Acénocoumarol [280]

L'acénocoumarol est un antagoniste de la vitamine K et un dérivé de la coumarine. Il est utilisé pour traiter les cardiopathies emboligènes, les thromboses veineuses profondes et les thromboses veineuses pulmonaires comme relais de l'héparine, les embolies pulmonaire et l'infarctus du myocarde comme alternative à l'héparine. (Figure 45 ci-dessus)

Fluindione : Préviscan®

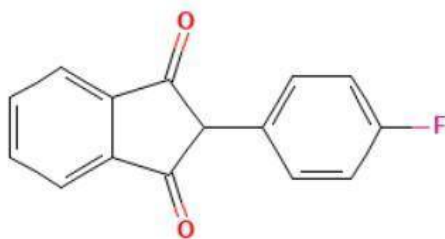


Figure 46: structure de fluindione [281]

C'est l'un des dérivés de l'indandione et un anticoagulant, il agit comme un antagoniste de la vitamine K (AVK). Il est utilisé pour gérer :

Cardiopathie embolique, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde et thrombose veineuse. [79] **(La figure46) représente la structure moléculaire de fluindione**

Certains antiépileptiques :

- Carbamazépine Tégrétol®



Figure 47: Carbamazépine [282]

La carbamazépine (**figure 47**) est un dérivé de la dibenzazépine ayant des effets antiépileptiques, neurotropes et psychotropes. Elle agit essentiellement sur les canaux sodiques voltage-dépendants, les autres modes d'action étant mal connus.

En outre, la réduction de la libération de glutamate et la stabilité des membranes neuronales pourraient expliquer la majorité des effets antiépileptiques.

Ces qualités de stabilisation des membranes se sont avérées bénéfiques dans le traitement Troubles bipolaires, de la douleur neuropathique, en particulier lorsqu'elle comporte une composante pulsatile, comme dans la névralgie du trijumeau.

• **Phénobarbital et apparentés :**

Phénobarbital : Gardéнал®



Figure 48: structure de phénobarbital [283]

Le phénobarbital est un barbiturique qui est utilisé pour traiter et contrôler les convulsions dans certains cas d'épilepsie par voie orale et injectable, la somnolence est l'un de ses effets indésirables.

Il peut entraîner une dépendance s'il est utilisé pendant une période prolongée.

Il est l'un des métabolites de la primidone et sa demi-vie d'élimination plasmatique varie de 50 à 140 heures.

La structure moléculaire de phénobarbital est illustrée dans la (figure 48)

Primidone : Primidone®

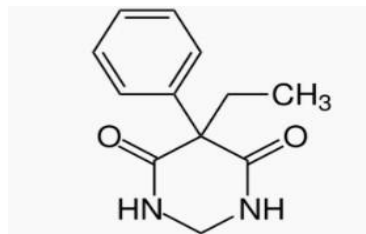


Figure 49: Primidone [284]

Appartient à la famille des barbituriques.

Il est principalement utilisé pour traiter l'épilepsie partielle et généralisée. Il agit au niveau du canal chloré GABAA, en renforçant l'efficacité du GABAA. Cela entraîne une augmentation de l'entrée des ions chlorure, ce qui provoque une hyperpolarisation post-synaptique et par conséquent, une élévation du seuil d'excitabilité neuronale. (Figure 49)

Le topiramate : Epitomax®

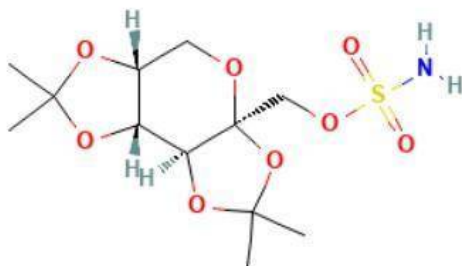


Figure 50: Topiramate [285]

.Le topiramate est utilisé pour traiter l'épilepsie généralisée ou partielle, ainsi que la migraine de fond.

Chez les enfants immédiatement traités, il entraîne une somnolence et une diminution de la prise de poids.

Il réduirait l'efficacité de la contraception oestroprogestative à partir de 200 mg/j en diminuant les concentrations d'œstrogènes.

Il a une demi-vie d'élimination plasmatique longue (21 heures en moyenne).

La figure 50 ci-dessus représente la structure moléculaire de topiramate

- Les médicaments dont la tératogénicité est fortement suspectés mais pas encore prouvée.

Triméthoprimé :

Le triméthoprimé est un antibiotique de la famille des diaminopyrimidines ayant des propriétés anti-folates. Il est utilisé pour traiter les cystites aiguës chez les femmes et les adolescents. **La figure 51 ci-dessous représente la structure moléculaire de triméthoprimé**

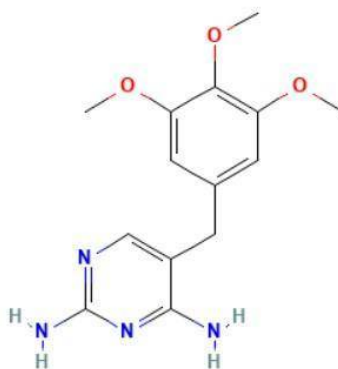


Figure 51: structure de triméthoprim [286]

Cotrimoxazole :

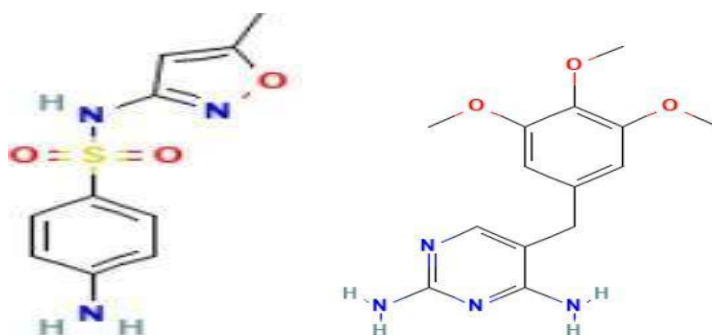


Figure 52: Cotrimoxazole : Association de sulfaméthoxazole (à gauche) et triméthoprim (à droite) [287]

Le regroupement d'antibiotiques cotrimoxazole comprend le triméthoprim, qui appartient à la famille des diaminopyrimidines et le sulfaméthoxazole, qui fait partie de la famille des sulfamides. Il est utilisé pour traiter diverses maladies infectieuses, y compris les infections respiratoires, les infections pulmonaires, les ORL, les infections digestives, les infections urinaires et les infections génitales. Il est également utilisé dans le traitement des infections à pneumocystis. **La figure 52 ci-dessus** représente la forme moléculaire du cotrimoxazole comme une combinaison de 2 molécules.

Fluconazole

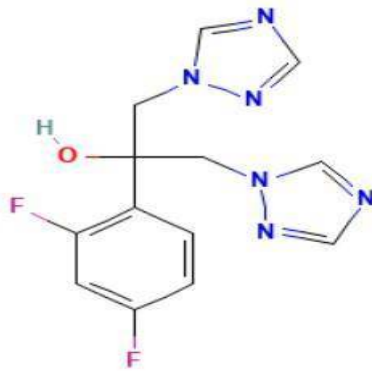


Figure 53: structure de fluconazole [262]

Le fluconazole est un antifongique systémique de la famille des imidazoles utilisé pour traiter les candidoses et mycoses de la peau et des muqueuses (candidoses buccales, vaginales, œsophagiennes etc...) **La figure 53 ci-dessus correspond à la forme moléculaire du fluconazole**

***Effets
sur l'embryon-fœtus***

IX Effets sur l'embryon-fœtus

La femme enceinte et son fœtus sont liés physiquement et métaboliquement.

A l'exception des médicaments de gros poids moléculaire (insuline, héparine...) et de certains produits pharmaceutiques dont le passage dans la circulation fœtale est limité par les transporteurs d'efflux placentaires (ciclosporine, glibencamide), on doit considérer que la plupart des médicaments ingérés par la mère passent dans la circulation fœtale. Les risques pour le fœtus seront donc déterminés principalement par la durée de l'exposition et la nature des caractéristiques toxicologiques et cliniques pour un médicament spécifique.

1. Risque lié à l'exposition

La durée de l'exposition au médicament peut être sensiblement plus longue que la période de consommation du médicament.

En général, il existe quatre moments distincts où l'exposition à un médicament a des effets très différents.

1.1. De la conception au 12e jour de la gestation

Les échanges entre l'embryon et sa mère est limitée pendant le stade péri-implantaire, à ce niveau les cellules embryonnaires ne sont pas encore différenciées et sont capables de se diviser rapidement. Les répercussions de l'exposition aux médicaments sont faibles et se caractérisent surtout par un risque accru de FCS. Quoique la loi du "tout ou rien" (mort embryonnaire ou aucun impact) ait été confirmée principalement dans les tests sur les animaux avec des rayonnements ionisants, elle est également applicable aux produits pharmaceutiques. Par conséquent, on suppose que si l'embryon est atteint, la grossesse ne se développera pas, mais que si l'embryon n'est pas atteint, la grossesse se déroulera correctement. À ce stade, il est particulièrement important de tenir compte de la demi-vie d'élimination du médicament (ou de son métabolite actif), qui peut entraîner une exposition plus longue que la durée de consommation. [87]

1.2. Du 13e au 56e jour de gestation

C'est la phase d'organogenèse stricto sensu. Elle s'enchaîne selon un calendrier bien défini et séquentiel pour chaque organe. Cette phase, où le risque de dommages morphologiques est le plus élevé, coïncide également avec la période où la grossesse peut encore être ignorée

La morphogenèse de la plupart des organes est achevée au cours de cette période fœtale qui correspond à la croissance, à la maturation et à la fonctionnalisation des organes en place. Les conséquences d'une exposition médicamenteuse sont alors très variables : défaut de maturation d'un ou de plusieurs organes (système nerveux central, organes génitaux...), anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives (insuffisance rénale...), effet carcinogène à distance, interférence avec le développement cérébral à l'origine de troubles neurocomportementaux. [87]

1.3. Du 57e jour de gestation au jour de la naissance de l'enfant

. La plupart des organes terminent leur morphogenèse durant cette phase fœtale, qui correspond à la croissance, la maturation et la fonctionnalisation des organes en place. Les conséquences de l'exposition médicamenteuse sont alors extrêmement variables : anomalies fonctionnelles temporaires ou permanentes (insuffisance rénale...), défaut de maturation d'un ou plusieurs organes (système nerveux central, organes génitaux), effet cancérigène à distance, interférence avec le développement cérébral entraînant des troubles neurocomportementaux. Si quelques-unes de ces anomalies sont visibles à la naissance, d'autres sont découvertes beaucoup plus tard et pourraient être difficiles à relier à une exposition médicamenteuse pendant la grossesse.

En cas de traitement, le nouveau-né peut rester exposé au médicament pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines après la naissance, en raison de capacités d'élimination encore limitées et d'une accumulation de certains médicaments dans la circulation fœtale (benzodiazépines...).

Les manifestations néonatales observées dépendent de la quantité de médicament présente chez le fœtus juste avant l'accouchement et sont le plus souvent liées à son action pharmacologique et à ses effets indésirables. [88]

1.4. En période anténatale

En raison de faible capacité d'élimination et d'accumulation de certains médicaments dans le sang du fœtus, le bébé peut être exposé au médicament pendant plusieurs jours, voir plusieurs semaines après la naissance (si le traitement est administré à proximité de l'accouchement benzodiazépines...).

Les symptômes détectés chez le nouveau-né dépendent de la quantité de médicament présentée chez le fœtus juste avant la naissance et sont fréquemment associés à son activité pharmacologique et à ses effets indésirables.

Ces symptômes sont inclus sous le terme discuté '' d'imprégnation'' et sont les mêmes que ceux observés chez un patient traité (par exemple, l'effet sédatif des benzodiazépines).

La durée des signaux est déterminée par la période d'élimination par le nourrisson dont la demi-vie est fréquemment supérieure à celle d'enfant ou d'adulte, ce qui peut nécessiter une surveillance continue après l'accouchement.

La longue demi-vie de la plupart des médicaments chez le nouveau-né explique également la rareté des problèmes liés au sevrage. La grossesse constitue un sevrage brutal quasi-expérimental si la mère consomme les médicaments d'une façon chronique. [88]

2. Risques liés au médicament

Les risques liés aux médicaments tiennent compte des preuves expérimentales et cliniques. Lorsque les données cliniques ne sont pas encore disponibles, les données expérimentales sont presque toujours accessibles et présentent un grand intérêt.

Par conséquent, l'absence d'effets tératogènes chez l'animal est généralement rassurante et constitue une bonne présomption de sécurité pour l'homme.

Ainsi la détection d'un effet tératogène chez l'animal, bien qu'il ne soit pas toujours prédictif de risques chez l'être humain, justifie une extrême prudence.

Des précautions supplémentaires sont nécessaires pour être pris, d'autant plus qu'il est commun chez plusieurs espèces et qu'il est observé à des niveaux d'exposition similaires à ceux obtenus en traitement humain [87]

-Thalidomide

L'embryopathie à la thalidomide est une affection grave affectant de nombreux tissus, qui peuvent tous se produire indépendamment chez l'homme, mais rarement ensemble.

La mortalité infantile chez les nouveau-nés avec une embryopathie sévère à la thalidomide atteint 40 %, probablement en raison de dommages aux organes internes ; en outre de nombreux fœtus présentant ces malformations sont susceptibles d'être morts in utero et d'avoir fait une fausse couche ou d'être mort-nés. Le nombre réel de bébés touchés par la thalidomide ne sera probablement jamais connu. [89]

L'exposition maternelle entre 6 et 8 semaines après la conception a été associée à la survenue de malformations réductionnelles des membres.

In vivo, les vaisseaux sanguins (immatures) sont la cible principale de la thalidomide pour causer la tératogénèse des membres. Les modifications de l'expression génétique, y compris la perte de la signalisation et l'augmentation de la mort cellulaire sont toutes secondaires à l'effet sur les vaisseaux.

Les malformations des membres sont principalement représentées par la phocomélie (absence de partie médiane des membres : humérus et/ou avant-bras, fémur et/ou jambe), avec une partie distale (doigts/mains ou orteils/pieds) normale ou anormale.

Les anomalies des membres peuvent aussi être de type pré axial, comme l'absence de pouce, le triphalangisme ou la duplication. Parmi les autres anomalies anatomiques observées chez les nourrissons qui ont été soumis à une exposition pendant les deux premiers mois de la gestation figurent l'hémangiome facial, l'atrésie de l'œsophage ou du duodénum et les déformations de l'oreille externe (atonie ou microtie), la tétralogie de Fallot, l'agénésie rénale.

Dans environ 20% des grossesses ayant fait l'objet d'une exposition au cours de la période d'organogénèse, les enfants sont atteints de malformations.

Des enfants présentant des malformations, naissent dans environ 20% des grossesses exposées pendant la phase d'organogénèse. Le suivi à long terme des enfants qui ont été exposés in utero révèle un risque élevé de syndrome de Möebius (diplégie faciale) et quelques types d'autisme [90]

L'atteinte des différents organes dépend de l'organogénèse. En effet, la prise entre le 20ème et 24ème jour post fécondation engendre des atteintes oculaires et auditives, l'atteinte des membres supérieurs est notable si la prise du médicament se fait entre le 24ème et le

31ème jour post fécondation, l'atteinte des membres inférieurs est maximale si la prise se fait entre le 27ème et 33ème jour après fécondation. En ce qui concerne le mécanisme d'embryotoxicité, la thalidomide inhibe l'angiogénèse et peut donc interférer avec l'angiogénèse du fœtus, empêchant le développement des os longs et engendrant des malformations aux niveaux des membres (**figure 54**), c'est la malformation majeure causée par la thalidomide : les phocomélies. [91]



Figure 54: Les "bébés thalidomide" [92]

La figure 54 ci-dessus représente des bébés thalidomide souffrant d'une atrophie des membres entraînant une implantation directe des mains et des pieds sur le tronc.

-DES : Diéthylstilbestrol

Les résultats d'étude animale suggèrent que l'exposition au DES in utero pourrait conduire à une surexpression persistante des proto-oncogènes associés à une prolifération accrue ou à une diminution de l'apoptose entraînant une croissance cellulaire non régulée et une carcinogenèse [93]). De plus, il a été démontré que les gènes des facteurs de croissance (comme l'EGF, le TGF- α) étaient surexprimés après une exposition in utero au DES [94]

. D'autres gènes sensibles aux œstrogènes, comme le gène de la lactoferrine, sont également induits par l'exposition au DES [93]

(Un proto-oncogène est un gène typiquement présent dans le génome mais qui, après une transformation (par exemple, une mutation), peut devenir un gène transformant, c'est-à-dire un gène susceptible de donner un phénotype cancéreux à une cellule eucaryote.)

Klip, Verloop J, van Gool JD et leurs collègues ont constaté une incidence élevée d'hypospadias chez les fils de mères exposées au diéthylstilbestrol (DES) in utero.

L'hypospadias est une anomalie congénitale courante chez les garçons, caractérisée par une dysplasie du pénis ventral et de l'urètre qui nécessite souvent plusieurs interventions chirurgicales. Cette affection touche 30 à 40 enfants tous les 10 000 naissances vivantes, ce qui signifie qu'1 sur 150 garçons nés vivants est concerné. [95] La prévalence accrue constatée chez la progéniture des filles DES a été la première suggestion d'un effet Trans générationnel du DES chez l'homme. [96]

Les filles issues de grossesses liées au DES présentent fréquemment des anomalies structurelles de l'appareil reproducteur et sont exposées à un risque élevé d'adénocarcinome vaginal et cervical à cellules claires, de problèmes de fertilité, de grossesses extra-utérines, de fausses couches et d'accouchements prématurés.

Les fils de DES semblent être associés à une incidence plus élevée d'anomalies de l'appareil reproducteur [97]. Les études animales indiquent que le DES produit des altérations génétiques ou épigénétiques spécifiques qui peuvent être transmises aux générations suivantes et entraîner une susceptibilité accrue aux tumeurs de l'appareil reproducteur [98,99].

-Danazol : (effet uniquement sur les fœtus féminins)

Dans les cas extrêmes, l'exposition en début de grossesse entraîne une virilisation complète des organes génitaux externes ;

Si le médicament pénètre chez le fœtus en développement, il le prédispose à la virilisation parce que le médicament se lie efficacement au récepteur cytosol des androgènes et facilite la translocation du complexe stéroïdien dans les noyaux, d'où l'activité biologique androgéno-dépendante subséquente des récepteurs sera initié. [100]

Le tubercule génital indifférencié devenant un pénis au lieu d'un clitoris : le clitoris devient hypertrophié de telle sorte qu'il ressemble à un pénis hypospadiatique avec l'ouverture urétrale plus ou moins en position féminine et avec une fusion labiale de degré variable.

Après la 14e semaine de grossesse, l'exposition à une stimulation androgène n'entraîne qu'une clitromégalie et une hypertrophie des grandes lèvres. [101]

Si le traitement est poursuivi après 8SA (début de la différenciation sexuelle), le Danazol présente une forte activité androgène et une virilisation des fœtus féminins [102].

Aucune conséquence n'a été décrite en cas de traitement bref ou si les fœtus sont de sexe masculin. Le traitement doit commencer à J1 ou J2 du cycle en association avec une contraception non hormonale. En cas d'aménorrhée, l'éventualité d'une grossesse doit être explorée. [102]

-Acide valproïque

La monothérapie par l'acide valproïque a été associée à une plus grande incidence d'anomalies significatives que les autres médicaments antiépileptiques [103]. Le risque total de malformations est multiplié par 3 à 4, ce qui donne un risque absolu de malformations significatives de l'ordre de 6 à 9 %, pouvant atteindre 17 % dans certaines études [103, 104]. Le risque malformatif en polythérapie impliquant l'acide valproïque n'est pas significativement différent de celui de la monothérapie.

Le syndrome typique comprend une dysmorphie cranio-faciale (épicanthus, ensellure nasale proéminente, nez retroussé, lèvre supérieure fine, philtrum effacé), des doigts et des orteils longs et effilés avec des ongles hyperconvexes et quelques malformations majeures plus particulièrement associées [105].

Il s'agit de malformations du système nerveux central, notamment le spina bifida, pour lequel le risque est multiplié par 20 à 30 (soit une incidence de 1 à 2 %), de craniosténose, de fentes palatines, d'hypospadias, malformations rénales ou d'anomalies des membres préaxiaux (polydactylie, agénésie radiale, agénésie ou triphalangisme du pouce...). [103,106]

- Le fait d'avoir un frère ou une sœur atteinte d'une malformation liée à l'acide valproïque constitue un facteur de risque supplémentaire significatif de récurrence.

- L'acide valproïque passe dans le placenta, les quantités néonatales égalant ou dépassant les valeurs maternelles.

Il n'existe pas de dose sans impact. Le risque de malformation majeure augmente de façon importante lorsque la dose dépasse 1 g/j ou lorsque la concentration plasmatique dépasse 70 g/mL [107].

Selon une étude récente, toutes les doses sont à risque et le taux de malformation atteint en moyenne 24% pour plus de 1,5 g/j [108].

Aux 2e et 3e trimestres et en période prénatale, les anomalies du développement psychomoteur et du langage (altération des fonctions cognitives, diminution du quotient intellectuel verbal, difficultés d'apprentissage, augmentation des besoins de rééducation orthophonique ou de soutien scolaire...) ont été mise en évidence.

Des anomalies du développement psychomoteur et linguistique (altération des fonctions cognitives, baisse du quotient intellectuel verbal, difficultés d'apprentissage, besoin accru d'orthophonie ou d'aide scolaire...) ont été observées au cours des deuxième et troisième trimestres, ainsi que tout au long de la période périnatale. [109]

-Le QI total des enfants exposés à l'acide valproïque in utero est inférieur d'environ 10 points à celui des enfants exposés aux autres anti-épileptiques.

-20 à 40% des enfants ont un QI verbal de 80

. D'autres répercussions ont été identifiées, notamment des anomalies envahissantes du développement, des troubles du comportement, de l'hyperactivité et des troubles du spectre autistique tels que le syndrome d'Asperger [110].

Le valproate, lorsqu'il est utilisé à terme, augmente la probabilité d'une détresse respiratoire et d'un mauvais score d'Apgar [20]. Un syndrome hémorragique et des hypoglycémies, fréquemment asymptomatiques peuvent se développer, nécessitant un bilan d'hémostase (numération plaquettaire, dosage du fibrinogène et temps de coagulation).

Un syndrome de sevrage (irritabilité, hypertonie, vomissements, voire convulsions) peut se développer 12 à 24 heures après l'accouchement et se prolonger jusqu'à 7 jours [111].

Enfin, de rares cas d'hépatite aiguë fulminante du nouveau-né ont été rapportés [112].

-Isotrétinoïne et rétinoïdes oraux

Selon les recherches l'isotrétinoïne par voie orale est un puissant tératogène chez l'homme, générant des fausses couches spontanées et un risque tératogène estimé entre de 18 à 37%. [113, 114]

Le syndrome polymalformatif se caractérise par les éléments suivants : anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, microcéphalie, agénésie cérébelleuse et hypoplasie...), anomalies crânio-faciales (aplasie du pavillon de l'oreille, atrésie ou sténose du conduit auditif externe...), dysmorphie faciale (micrognathie occiput proéminent,,

microphthalmie, fentes palpébrales étroites, hypertélorisme, dépression nasale, parfois fente palatine), front fuyant des anomalies cardiovasculaires (tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, communication interventriculaire, tronc artériel commun, artères sous-clavières aberrantes hypoplasie de l'aorte, du thymus (aplasie ou hypoplasie), du squelette et des membres (doigts, vertèbres, agénésie des membres). [115]

Certaines malformations graves (cécité, surdité, anomalies des paires crâniennes, etc.) peuvent ne pas être visibles à l'échographie. De plus, des déficits fonctionnels tels que le retard global de développement, les problèmes d'apprentissage et le déficit d'attention ont été identifiés. [116].

A ce jour, aucun dosage seuil n'a été établi. De même, la période essentielle d'exposition au cours du premier trimestre n'est pas bien définie, mais elle se trouve entre la deuxième et la cinquième semaine de grossesse.

Ces malformations poussent fréquemment les femmes concernées à interrompre leur grossesse. En considérant le temps d'élimination complet de l'isotrétinoïne et de ses métabolites (10 jours après son arrêt).

Dans une étude prospective sur les rétinoïdes topiques ayant inclus 132 grossesses dont 41 exposées à l'isotrétinoïne locale au 1er trimestre, l'incidence des avortements spontanés et des malformations n'était pas augmentée [117].

Dans une étude plus récente, l'incidence des malformations n'était pas augmentée pour les 235 grossesses exposées à un rétinoïde topique dont 52 à l'isotrétinoïne, par rapport aux témoins [118]. Si les données disponibles incitent à ne pas utiliser ces préparations pendant la grossesse, elles permettent d'être rassurant en cas d'exposition à dose thérapeutique lors d'une grossesse méconnue.

- Acitrétine

L'acitrétine est un rétinoïde ayant des effets tératogènes, avec de multiples cas de syndrome malformatif enregistrés suite à une exposition in utero ; des malformations du système nerveux central, ainsi que des tissus cranio-faciaux, cardiaques et thymiques, ont été signalées et regroupées sous le terme "embryopathie de l'acide rétinoïque" [119].

La prévalence des anomalies congénitales importantes (par exemple, tétralogie de Fallot, spina bilida) est d'environ 2,5 %. [120]

Il est bien connu que l'exposition pendant les trois premières semaines de la grossesse peut endommager l'embryon et provoquer une fausse couche spontanée. Il n'existe pas d'études ayant estimé l'augmentation du risque tératogène lié à l'acitrétine, mais il est similaire à celui de l'isotrétinoïne.

De plus, après l'arrêt du traitement, le risque de tératogénicité persiste environ 2 ans. Ceci s'explique par la demi-vie d'élimination longue de l'acitrétine et de son métabolite (4 mois) et notamment par sa transformation en cas de consommation d'alcool en étrétinate (demi-vie de 168 jours), qui est également tératogène et par son accumulation dans le tissu adipeux pendant des années avec libération dans la circulation. [121]

-Misoprostol

Des enquêtes ont prouvé le risque tératogène probable du misoprostol, qui a été mis en évidence pour la première fois au Brésil en 1991[122].

Il s'agit de malformations peu fréquentes avec une séquence de Möbius (paralysie de certains nerfs crâniens, le plus souvent les 6e et 7e paires), souvent liées à des anomalies des membres transversaux (anomalies réductionnelles, arthrogrypose, pied varus équin, etc.) et à des anomalies cranio-faciales. Des malformations du système nerveux central (hydrocéphalie, holoprosencéphalie) ont également été documentées [123].

Ce tableau a été rapportée pour des expositions qui se sont produites tout au long des trois premiers mois de la grossesse, indépendamment de la dose consommée, par voie orale ou vaginale et sans qu'il soit possible d'identifier une période à risque plus précise.

Il a surtout été décrit dans le cadre d'une utilisation à visée abortive, l'action utéro tonique et/ou vasoconstrictive du misoprostol peut provoquer une ischémie et des lésions hypoxiques dans le tronc cérébral embryonnaire [124].

L'évaluation du risque est donc importante en cas de prise accidentelle ou d'échec d'ITG (Interruption thérapeutique de grossesse) en début de grossesse.

D'après une méta-analyse d'études cas-témoins, le risque de séquence de Möbius est doublé de 25,3 et celui d'anomalies des membres transversaux de 11,9 [122].

Cependant, comme ces anomalies sont rares (environ 1/50 000 pour le syndrome de Möbius et 5/10 000 pour les anomalies de réduction des membres), le risque individuel

d'exposition au cours du premier trimestre est assez faible, de l'ordre de 1 % pour ce tableau spécifique.

De plus, des études prospectives incluant des personnes exposées en début de grossesse de façon ponctuelle ou récurrente ont rapporté une incidence d'anomalies significatives de 2 à 4 %, ce qui est comparable au taux prévu dans la population générale [125].

Enfin, une autre étude a confirmé que la prise de misoprostol en début de grossesse était associée à un risque relatif de mort fœtale. [126]

- Mycophénolate Mofétil

Des effets tératogènes (anophtalmie, agnathie, hydrocéphalie, malformations viscérales, etc.) ont été observés chez l'animal dans de nombreuses espèces et à des doses inférieures à celles utilisées dans le traitement humain.

Ce risque a été confirmé en pratique clinique par la publication d'une vingtaine de cas décrivant un tableau malformatif associant principalement des anomalies des oreilles (microtie, anotie, atrésie du conduit auditif externe), du visage (fente labiopalatine, micrognathie), des yeux (colobome) et des doigts (hypoplasie des ongles, absence de phalange). D'autres malformations notamment rénales, cardiaques, hernie diaphragmatique ou agénésie du corps calleux, sont parfois découvertes [127].

- La période de danger n'est pas précisée mais il faut noter que ces anomalies ont été découvertes chez des fœtus exposés avant 10 SA.

De plus, chez un nouveau-né présentant une microtie, une absence de canal auditif et un colobome unilatéral, l'exposition maternelle au MMF n'était que de 4 jours à la 7e SA, probable période de sensibilité maximale [128].

- La prévalence de ces anomalies est difficile à estimer. Elle a été évaluée à 23 % dans un registre de cas rétrospectif.

- Une analyse récente de 50 grossesses suivies prospectivement a permis de découvrir six incidences de déformation, reflétant une incidence de 21 % pour les nouveau-nés ou les fœtus évaluable, avec au moins trois cas compatibles avec le syndrome de la MMF. [129]

- L'exposition au mycophénolate pendant le premier trimestre de la grossesse augmente de 50 % le risque de fausse couche.

- Les quelques suivis publiés d'enfants malformés jusqu'à l'âge de 3,5 ans révèlent un développement staturo-pondéral et psychomoteur normal [130].

- Par ailleurs, une toxicité hématologique est envisageable, comme en témoigne l'observation d'un enfant prématuré exposé pendant la grossesse présentant une anémie sévère à l'accouchement et nécessitant des transfusions [131].

-L'immunosuppression induite par le traitement peut augmenter le risque d'infection materno-fœtale (en particulier le CMV).

-Méthotrexate

Cliniquement, au cours du premier trimestre d'exposition, le risque de FCS et de malformation augmente, ces anomalies sont liées à des déformations réductrices des membres, du système nerveux (spina bifida, anencéphalie...), du système cardiovasculaire, du crâne (craniosténose), du visage (fente palatine, dysmorphie) et du RCIU (retard de croissance intra-utérin) [134].

Il ne semble pas exister de dose seuil étant donné que des anomalies ont été documentées à faible dose dans des affections rhumatismales ou après échec du traitement médical d'une grossesse extra-utérine et que des exemples d'exposition sans malformation malgré une dose élevée ont été décrits en cancérologie.

La période à risque se situe entre la 8^e et la 10^e semaine de grossesse, cependant certaines femmes enceintes exposées à cette période ont donné naissance à des nouveau-nés sans malformation, alors que des expositions plus précoces ont entraîné des malformations liées à l'implication du méthotrexate [135].

Le risque tératogène a été considéré comme moins important dans une étude portant sur 28 personnes exposées à une faible dose avant la 8^e SA, un seul nouveau-né ayant présenté de légères anomalies. [135]

-Cyclophosphamide

Selon les rapports, il y a environ 30 grossesses exposées au lupus ou au cancer du sein au cours du premier trimestre dont 11 sont liées à des malformations sévères ou mineures: craniosténoses, microcéphalie, retard du développement, dysmorphies faciales, microtie, aplasie ou hypoplasie des doigts, des orteils ou du radius, anomalie des artères coronaires...), 17 cas de nouveau-né sans malformation et 2 cas de mort fœtale. [136, 137]

La fréquence d'occurrence de ce tableau ne peut être calculée car sa présentation ne repose que sur des cas isolés.

Une toxicité hématologique (anémie, pancytopenie, leucopénie) et une toxicité cardiaque (anomalies du rythme, insuffisance cardiaque) peuvent apparaître chez le nourrisson s'il est administré en fin de grossesse.

Plus le délai entre la dernière cure et la naissance est court, plus le risque hématologique néonatal est élevé.

-Fluconazole

Le fluconazole passe par le placenta.

En clinique, la description d'un tableau malformatif chez cinq bébés de femmes ayant suivi un traitement prolongé avec de fortes doses de fluconazole (400 à 800 mg/j) pour des infections fongiques sévères a montré un impact tératogène potentiel [138]. Ce tableau assimilé au syndrome autosomique récessif d'Antley-Bixler et il comprend une brachycéphalie, une dysplasie de l'oreille, une énorme fontanelle antérieure, une courbure du fémur et une synostose radiohumérale.

Ces cas sont cohérents avec les effets du fluconazole car l'exposition implique toujours au moins l'embryogenèse et certaines des anomalies décrites sont inhabituelles dans le syndrome d'Antley-Bixler, mais similaires à celles observées chez le rat.

Enfin, trois nouveau-nés présentaient des caryotypes normaux. En revanche, plusieurs études prospectives ne sont pas en faveur de ce risque pour des doses faibles et/ou des traitements de courte durée [139, 140].

Elles totalisent plus de 1700 expositions au fluconazole au premier trimestre (dose cumulée de plus que 300 mg chez la majorité des patientes), sans augmentation du risque de DSC, de malformation, de prématurité, de faible poids de naissance ou de mortalité.

De plus, dans l'étude la plus importante la distribution des anomalies était comparable à celle de la population de référence. [140]

-Lithium

Après la naissance, les concentrations du lithium du nouveau-né sont comparables à celles de la mère avec un risque d'imprégnation fœtale et néonatale.

Parmi 225 nourrissons exposés au cours du premier trimestre, un ancien registre a rapporté 18 occurrences de malformations, dont six cas de maladie d'Ebstein (anomalie de l'insertion de la valve tricuspide avec hypoplasie ventriculaire droite). [141]

Depuis, de nombreuses études prospectives incluant environ 550 grossesses ont retrouvé soit un excès de malformations majeures, notamment cardiaques (5,1 % et 6,8 % dans deux cohortes) [142,143], soit une absence d'augmentation de risque d'anomalies majeures ou cardiaques [141, 144].

Cependant, nous pouvons tirer de ces enquêtes trois exemples de maladie d'Ebstein, ce qui est bien plus que l'incidence estimée dans la population générale (1/20 000). Par ailleurs, plusieurs études cas-témoins n'ont révélé aucun lien entre l'utilisation du lithium et les anomalies cardiaques, notamment la maladie d'Ebstein [145].

Globalement, le risque de malformation significative pourrait être doublé, avec un risque de malformation cardiaque allant de 1 % (similaire à la population normale) à 7 %, selon la recherche et un risque de cardiopathie d'Ebstein d'environ 1 % [145].

Le lithium peut produire un hydramnios au cours des deuxième et troisième trimestres, à la suite d'un diabète insipide fœtal néphrogénique, ce qui conduit à un contrôle du lithium maternel et, si nécessaire, à une réduction des doses, ainsi qu'à des anomalies thyroïdiennes [146, 147]. Des cas de prématurité et d'augmentation du poids à la naissance ont été signalés. [145, 148].

Les manifestations néonatales possibles sont : cardiaques à type de troubles du rythme (tachycardie, bradycardie, flutter), d'insuffisance cardiaque ou d'hypotension ; respiratoires (dépression respiratoire, cyanose) neurologiques (hypotonie, diminution des réflexes); ou biologiques (diabète insipide, hypoglycémie, hyperbilirubinémie, hypothyroïdie avec ou sans goût) [147,149].

Ces anomalies réapparaissent dans les 10 jours environ suivant le traitement symptomatique. L'excrétion du lithium étant plus longue chez le nouveau-né que chez l'adulte par voie rénale et on estime que sa demi-vie chez les nouveau-nés à terme est d'environ 3 à 4 jours.

Si le taux de lithium sanguin du nouveau-né est supérieur à 0,64 mEq/L au moment de l'accouchement, une analyse du sang du cordon peut être effectuée, car le risque de

complications et la durée de surveillance sont accrus [85]. Jusqu'à présent, les données sur le développement neurocomportemental des nourrissons exposés au lithium in utero sont assez limitées mais ne montrent pas d'implications négatives [150].

-Cotrimoxazole

Le risque de malformations multiples y compris principalement des anomalies cardiovasculaires et des voies urinaires, a augmenté de manière significative, par un traitement maternel au cotrimoxazole au cours du deuxième ou du troisième mois de la grossesse, alors que le risque d'anomalies du tube neural était augmenté par une exposition au cours du premier mois [151].

Deux autres études cas-témoins ont indiqué un lien entre l'exposition au premier trimestre à des médicaments antifoliques (y compris le triméthoprim) et un risque plus élevé de fente palatine et d'anomalies cardiaques [152], tandis qu'un risque élevé d'anomalie de fermeture du tube neural était particulièrement lié au cotrimoxazole [153].

Enfin, l'exposition à un sulfamide a été liée à un risque accru de nombreuses malformations, notamment l'anencéphalie, l'hypoplasie du cœur gauche, la coarctation aortique et l'atrésie des choanes [154].

La carence en acide folique induite par la triméthoprim pourrait expliquer ces malformations, Cependant, il faut noter que si l'augmentation du risque malformatif est de 2 à 5, le risque individuel pour une grossesse reste minime puisque ces anomalies spécifiques sont extrêmement rares dans la population générale. Un seul cas de neutropénie chez un nouveau-né d'une femme traitée en fin de grossesse a été enregistré [155].

Les cas d'hyperbilirubinémie ou d'ictère néonatal imputés à la prise de certains sulfamides en raison du déplacement de la bilirubine de son siège de fixation sur l'albumine [156] semblent être particuliers aux sulfamides antibactériens dont la demi-vie d'élimination est longue, ce qui ne correspond pas au sulfaméthoxazole avec lequel cet effet n'a jamais été rapporté, cependant, l'hémolyse néonatale est toujours possible dans les situations de déficit congénital en G6PD [157].

-Carbimazol

Le carbimazole est rapidement métabolisé en méthimazole, métabolite actif qui traverse le placenta [158].

Au cours des trois premiers mois, sur la base d'une cinquantaine de cas isolés, même à faibles doses, des malformations spécifiques ont été attribuées au carbimazole [159]. Cela inclut un aplasia cutis congénital (agénésie partielle du cuir chevelu rarement associé à un déficit osseux sous-jacent), une atrésie des choanes pouvant toucher les choanes osseux et/ou membraneux (parfois bilatérale et responsable de détresse respiratoire néonatale) et une dysmorphie faciale (ensellure nasale large, fentes palpébrales obliques en haut, front haut et bombé, narines antéversées).

Les formes unilatérales d'atrésie des choanes les plus courantes, doit être systématiquement évalué à la naissance car il peut passer inaperçu.

Des anomalies de fermeture de la paroi abdominale antérieure (omphalocèle ou laparoschisis), une atrésie de l'œsophage, une fistule trachéo-œsophagienne, des anomalies du mamelon (absence, hypoplasie ou mamelon surnuméraire), un colobome de la rétine ou de l'iris et des malformations cardiaques ou aortiques ont également été documentés.

Ces malformations s'intègrent parfois dans un syndrome polymalformatif évocateur, qui comprend une atrésie des choanes et/ou de l'oesophage, un syndrome dysmorphique et un retard de développement [160].

En raison de la variété des malformations, il est impossible d'établir une période de risque qui semble englober les deux premiers mois de la grossesse.

Une fonction particulière de l'hyperthyroïdie maternelle a également été évoquée, car plusieurs de ces anomalies ont été identifiées en cas d'hyperthyroïdie maternelle non traitée [161].

Cependant, l'extrême rareté des diverses anomalies, ainsi que le fait que de nombreuses occurrences ont été détectées chez des individus euthyroïdiens, suggèrent que le carbimazole pourrait jouer un rôle [159].

En outre, des études cas-témoins récentes ont révélé un lien substantiel entre l'exposition au carbimazole et l'incidence de l'atrésie des choanes ou de l'omphalocèle. [162, 163]. La fréquence de ces anomalies est inconnue à l'heure actuelle et le risque individuel est faible.

Ainsi, chez 483 bébés exposés au premier trimestre, trois études (une cohorte prospective et deux cohortes rétrospectives) n'ont signalé aucune augmentation de la prévalence globale des anomalies significatives [164, 165, 166].

Mais l'étude prospective a trouvé un cas d'atrésie choanale et un cas d'atrésie œsophagienne parmi les 204 nouveau-nés [165].

-Les AVK

Les AVK traversent le placenta et sont tératogènes.

Bien que la grande majorité des cas d'embryopathie liée aux AVK aient été enregistrés avec la warfarine, l'extrapolation aux autres AVK est acceptable car leurs effets tératogènes ou fœtaux sont liés à leur mécanisme d'action commun sur l'inhibition de la vitamine K époxyde réductase [168].

- Avant 6 semaines d'aménorrhée

Aucun effet malformatif n'a été rapporté lors de la prise d'AVK

Entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée

Le tableau malformatif présenté, dénommé " embryopathie antivitamine K ", généralement associé à des malformations faciales touchant l'étage moyen de la face (hypoplasie nasale, parfois associée à une sténose ou une atrésie des choanes, effondrement de l'ensellure nasale, hypertélorisme, micrognathie, visage aplati) et des anomalies squelettiques (dysplasie épiphysaire et plus rarement, hypoplasie distale des membres et anomalies de la courbure rachidienne) [169]

Des anomalies structurales majeures du système nerveux central (atrophie corticale agénésie du corps calleux, schizencépalie, méningocèle, malformation de DandyWalker, cérébelleuse ou optique) sont parfois présentes.

Certaines anomalies neurologiques centrales peuvent survenir plus tard au cours de la grossesse à la suite d'événements hémorragiques.

Des malformations cardiovasculaires, pulmonaires ou rénales ont été enregistrées et la fonction unique des AVK dans ces circonstances ne peut être établie.

Enfin, de nombreuses études ont rapporté une incidence plus élevée de FSC (22-25%), qui pourrait être due à l'élimination d'un embryon déformé ou à la gravité de la maladie vasculaire sous-jacente. [170]

Selon des revues systématiques ou de grandes études prospectives [169, 170], l'incidence de malformations significatives, dont l'embryopathie AVK, est évaluée entre 4 et 10 %, l'incidence la plus élevée étant rapportée chez les personnes ayant une valve mécanique [171]. La majorité des auteurs estiment que la période la plus risquée se situe entre 8 et 12 semaines de gestation.

Ainsi, une analyse prospective de 666 patientes traitées par AVK a mis en évidence un taux de malformation comparable à celui de la population générale chez les femmes ayant arrêté ce médicament avant la huitième semaine de grossesse [170].

Enfin, une recherche a découvert un lien entre le risque de problème embryo-fœtal, à savoir le FCS et une dose de warfarine supérieure à 5 mg. [172]

Le risque de perte fœtale, de prématurité et d'hémorragie fœtale ou placentaire demeure tout au long de la grossesse, au cours des deuxième et troisième trimestres, ainsi qu'en période prénatale [169].

Cela est dû à la capacité limitée du foie du fœtus à produire des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K et à l'absence de substances pro coagulantes maternelles passant par le placenta. Le risque de microhémorragies, qui peuvent provoquer des anomalies neurologiques centrales (microcéphalie, hydrocéphalie, atrophie cérébrale, etc.) est également élevé et des cas d'hémorragie intracrânienne importante ont été décrits.

Globalement, le risque d'hémorragie est estimé à environ 1% [169].

L'influence potentielle sur le développement neurocomportemental à long terme est encore discutable. La plus grande recherche prospective était basée sur l'examen d'un groupe de 291 enfants âgés de 7,5 à 15 ans qui avaient été exposés aux AVK in utero [173].

La grande majorité n'avait été exposée qu'au cours des deuxième et troisième trimestres, pendant 16 semaines en moyenne. Il n'y a pas eu d'effet sur la taille, la croissance, les capacités d'apprentissage scolaire ou le quotient intellectuel (QI) moyen, mais les auteurs ont découvert un peu plus d'enfants ayant un $QI < 80$ dans le groupe AVK que dans le groupe témoin (4 % contre 1 %), en précisant que les 11 enfants concernés avaient tous été exposés exclusivement après 9 semaines d'aménorrhée.

Les mêmes auteurs ont également noté que les anomalies neurocomportementales légères étaient plus fréquentes dans le groupe exposé (principalement syndromes de Dandy-

Walker, agénésie du corps calleux, microcéphalie, hydrocéphalie et atrophies corticales, cérébelleuses ou optiques). Un risque d'hémorragie fœtale ou néonatale est à redouter en fin de grossesse. [173]

-Primidone

La primidone est rapidement dégradée en phénobarbital et en phényléthylmalonamide.

Les rares études spécifiques à la primidone, qui n'est guère utilisée en monothérapie, montrent un risque malformatif équivalent à celui du phénobarbital [174] et quelques études impliquent une réduction du développement cognitif. [175]

Les dangers dans la période néonatale et le traitement du nouveau-né sont les mêmes que ceux suggérés pour le phénobarbital.

-Topiramate

- Dans deux études portant sur 255 femmes traitées en début de grossesse, quatre nouveau-nés (4 %) ont présenté des anomalies chez les 99 femmes traitées par monothérapie et 14 (9 %) chez les 156 femmes traitées par polythérapie [176, 177].

Les fentes faciales et les hypospadias étaient les anomalies congénitales les plus fréquentes.

Des données récentes provenant d'un registre nord-américain montrent cependant que le topiramate est associé à une incidence plus élevée de fentes labiales et palatines (1,4 %) par rapport à d'autres médicaments antiépileptiques (0,38-0,55 %) et à l'absence de traitement (0,07 %) [178].

- Chez deux enfants d'une même Fratrie exposés en fin de grossesse, une hypocalcémie néonatale avec convulsions attribuable à une hypoparathyroïdie a été observée [179].

- De plus, les effets indésirables reconnus de ce médicament, tels que la somnolence, l'acidose métabolique et la myopie, sont théoriquement envisageables chez le nouveau-né. Enfin, les concentrations sériques de topiramate diminuant progressivement tout au long de la grossesse.

Une surveillance en continu et les ajustements posologiques sont conseillés.

- Des données cliniques limitées suggèrent une prévalence plus élevée de certaines malformations, dont la fente labiale et palatine. [180]

-le phénobarbital

- Outre le RCIU, les dysmorphies rapportées avec le phénobarbital comprennent l'épicanthus, l'hypertélorisme, l'ensellure nasale profonde avec nez retroussé, les lèvres larges et proéminentes et l'hypoplasie digitale. [181]

Plusieurs études ont démontré que le phénobarbital est lié à un risque accru de malformations congénitales, notamment d'anomalies cardiovasculaires et orofaciales (fentes), mais ce risque semble être minime par rapport à d'autres médicaments antiépileptiques. [182, 183]

Cependant, à des doses ≥ 150 mg/j, une étude récente a découvert un risque dose-dépendant avec un taux d'incidence d'anomalies significativement élevé (environ 14%). [184]

Enfin, bien qu'aucune malformation importante liée au phénobarbital n'ait été détectée, une incertitude demeure quant au risque de maladie cardiaque, malgré l'impossibilité de l'étayer ou de caractériser un type spécifique de malformation cardiaque.

- Au cours des 2e et 3e trimestres et pendant la période prénatale un ralentissement modéré du développement révélé par des tests psychométriques a été suggéré par certaines études, mais non confirmé par d'autres. [182].

- Une diminution du périmètre crânien et des difficultés d'apprentissage ont également été signalées, bien que les résultats soient difficiles à interpréter car le phénobarbital est souvent associé à d'autres médicaments antiépileptiques.

Le phénobarbital paraît avoir une influence plus importante sur le développement cognitif et intellectuel des enfants atteints de dysmorphie faciale.

Si le phénobarbital est administré jusqu'à l'accouchement, il existe un risque de somnolence, sédation, de dépression respiratoire et d'hypotonie.

- Dans les jours qui suivent l'accouchement, un syndrome de sevrage (hyperactivité, irritabilité et tremblements) est également possible [185].

Carbamazépine

Une méta-analyse de recherches anciennes a montré que la carbamazépine multipliait par 2 ou 3 l'incidence des malformations majeurs au cours du premier trimestre, en particulier le spina bifida (le risque est multiplié par 10), la fente palatine, l'hypospadias et la malformation cardiaque [186].

Lorsque la carbamazépine était couplée à l'acide valproïque ou au phénobarbital, la fréquence des anomalies significatives était très élevée.

Une mise à jour de ces résultats, basée sur une revue de huit études de cohorte récentes et complétée par une étude cas-témoins, montre cependant des résultats nettement plus rassurants avec la carbamazépine en monothérapie [187].

En conséquence, le taux de fréquence des malformations majeures calculé à partir d'études de cohorte n'est que de 3,3 %, ce qui n'est pas significativement différent de ce que l'on pourrait attendre dans la population générale. En outre, si l'étude cas-témoins indique un risque élevé de spina bifida, celui-ci est faible et considérablement inférieur à celui rapporté avec le valproate et aucune relation avec le risque de fente palatine, de hernie diaphragmatique ou d'hypospadias n'est trouvée. [187]

Les résultats de cette étude relatifs à une incidence accrue de ventricule unique et de malformation septale sont basés sur des idées exploratoires et reste à confirmer.

En revanche, lorsque les doses de carbamazépine sont ≥ 1 g/j, on observe une augmentation du risque global de malformation, avec un taux d'incidence d'environ 8 % [188].

Enfin, une dysmorphie (fentes palpébrales obliques, épicanthus, nez court, philtrum long, hypoplasie digitale et petit périmètre crânien) a été caractérisée par l'étude d'une équipe [189].

Pendant les deuxième et troisième trimestres, ainsi que pendant la période prénatale Malgré le fait qu'il existe un risque de retard de développement chez les nouveau-nés atteints de dysmorphie faciale, [189] de nombreuses études ultérieures n'ont trouvé aucune preuve d'un développement neurocomportemental anormal après une monothérapie in utero à la carbamazépine [190, 191, 192].

La carbamazépine étant un inducteur enzymatique, entraîne un risque hémorragique pour le nourrisson dans les premières heures de sa vie.

La carbamazépine accroît le risque de malformations importantes (en particulier de spina bifida et probablement de malformation cardiaque), mais de nouvelles études montrent que la monothérapie a une faible fréquence d'anomalies (incidence globale de 3,3 %).

***Médicaments
(CI, usage avec
précaution, à risque
néonataux)***

X. Médicaments (CI, usage avec précaution, à risque néonataux)

Tableau 1: Usage des médicaments teratogènes [79,85]

Classe pharmaceutique	Utilisation possible	Avec précaution	A risque néonataux	Déconseillé	Contre indiqué
Immunosuppresseur					
Mycophélonate	Si nécessaire	sa prescription pourra être envisagée après la fin du 1er trimestre	Un tableau malformatif associant principalement des anomalies rénales cardiaques des anomalies d'oreilles, des yeux visage		contre-indiqué chez les femmes enceintes et chez les femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace et adaptée.
Hormones sexuelles					
Danazol			une virilisation complète des organes génitaux externes : effet uniquement sur filles		Le Danazol doit clairement rester contre-indiqué pendant la grossesse.
Anti acnéique					
Alitrétinoïne					La grossesse est une contre-indication absolue
Isotrétinoïne			Le syndrome polymalformatif		formellement contre-indiqué par voie orale,
Acitretine			embryopathie d'acide rétinoïque		contre-indiquée pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace.

prostaglandines synthétiques					
Misoprostol			une séquence de Möbius Des anomalies des membres transversaux des anomalies craniofaciales. Des malformations du système nerveux central		formellement contre-indiqué au cours de la grossesse, en dehors d'indications obstétricales particulières
Antimitotique					
Méthotrexate			déformations réductrices des membres, du système nerveux et du système cardiovasculaire		Contre-indiqué chez la femme enceinte sauf indications maternelles incontournables (cancérologie) et de préférence après le 1er trimestre.
Cyclophosphamide			Une toxicité hématologique une toxicité cardiaque peut apparaître chez le nourrisson s'il est administré en fin de grossesse.		Le cyclophosphamide ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf pour des indications maternelles incontournables (cancérologie) et de préférence après le premier trimestre.
Antipsychotique.					
Lithium	Utilisé en seconde intention	Avant 10 Semaines Si aucune autre alternative n'est possible, le lithium doit être prescrit à la dose minimale efficace, si possible inférieure à 900 mg/jour, au	Le lithium est responsable de malformations qui touchent essentiellement la sphère cardiaque		

		cours de la période d'organogenèse cardiaque (J21-J50 après la conception)			
Antithyroïdien de synthèse					
Carbimazole	Aux 2ème et/ou 3ème trimestres l'utilisation du carbimazole est possible à la posologie la plus faible possible	Au 1er trimestre Si le traitement alternatif est inefficace ou mal toléré, l'utilisation du carbimazole (ou du thiamazole) peut être envisagée.	Un syndrome polymalformatif est décrit chez des enfants de mère traitée par carbimazole/thiamazole en début de grossesse.		
Avk					
Acenocumarol Warfine fluindione			Un risque d'hémorragie fœtale ou néonatale est à redouter en fin de grossesse		généralement proscrite pendant toute la grossesse
Antiepileptique					
Carbamazepine	En 2ème intention	Avant 10SA l'utilisation de la carbamazépine peut être envisagée, en l'absence d'alternative	susceptibles d'induire des risques de malformations		
Phenobarbital primidone	Après 10SA de grossesse un effet malformatif du phénobarbital n'est plus attendu	Avant 10 semaines l'utilisation du phénobarbital peut être envisagée, en absence d'alternative,	susceptibles d'induire des risques de malformations		

Topiramate			susceptibles d'induire des risques de malformations		
Acide valproïque			malformations notamment du cœur, du squelette, de l'appareil digestif ou du système nerveux.		l'acide valproïque/divalproate/ valpromide ne doit pas être utilisé, le traitement sera interrompu quel que soit l'âge de la grossesse
Antifongique					
Fluconazole	si l'indication le nécessite, le fluconazole à faible dose (≤ 300 mg en dose cumulée) peut être prescrit		À forte dose (> 300 mg/j) ou en cas d'utilisation prolongée, un effet malformatif est possible.	déconseillée si la posologie est > 300 mg (dose unique ou dose cumulée) au cours du 1er trimestre	
Antibiotique					
Cotrimoxazole Triméthoprine	Après 10 SA d'aménorrhée l'utilisation du triméthoprine est possible		risque d'une anencéphalie, une hypoplasie du cœur gauche, une coarctation aortique et l'atrésie des choanes	Déconseiller au premier trimestre	
Hormone de synthèse de la famille des estrogènes					
Diéthylstilbestrol			cancer du vagin, stérilité chez les filles notamment chez les garçons, des maladies graves ont également été constatées dans les années 50-70		Formellement contre-indiqué chez la femme

Alternatives

XI. Alternatives :

1. Alternatives de Fluconazole

- En cas de candidose vaginale, le traitement local est indiqué en première intention.
- traitement local :

Le clotrimazole, antifongique vulvovaginal le plus connu pendant la grossesse, est choisi idéal quelle que soit la durée de la grossesse.

Si cette alternative est inefficace, l'utilisation des antifongiques vulvovaginaux (éconazole fenticonazole- Sertaconazole - Tioconazole - Isoconazole) peut être explorée, en particulier après le premier trimestre.

- Traitement oral :

En cas d'échec des thérapies locales, l'utilisation du fluconazole (en dose unique de 150mg est autorisée (potentiellement renouvelable, quelle que soit la durée de la grossesse).

- En cas de candidose oropharyngée :

Quelle que soit la durée de la grossesse, le traitement antifongique local choisi en première intention est l'amphotéricine B en suspension orale ou le miconazole sous forme de comprimé buccolingival. [207]

2. Alternatives des rétinoïdes

La Société Française de Dermatologie suggère que seules les thérapies locales (émollients, dermocorticoïdes, dérivés de la vitamine D et kératolytiques) puissent être couplées à la photothérapie UVB si la femme désire une grossesse ou si elle est enceinte. [194]

Alitrétinoïne

Par voie cutanée, une autre option thérapeutique doit être privilégiée pendant la grossesse, notamment au premier trimestre. Des émollients plus ou moins liés à des dermocorticoïdes locaux peuvent être administrés dans l'eczéma chronique sévère des mains chez la femme enceinte ou dans les circonstances où une grossesse est recherchée [195]

D'une manière générale les alternatives des antis acnéiques :

- Le peroxyde de benzoyle : quel que soit le stade de la grossesse.
- Les antibactériens locaux tel que la clindamycine, érythromycine, acide azélaïque quelle que soit la durée de la grossesse.
- Le Zinc à partir du deuxième trimestre, en considérant les compléments en zinc déjà utilisés (notamment les compléments polyvitamines et oligo-éléments).
- Si un antibactérien oral est strictement exigé pendant la grossesse et que le traitement ne peut être repoussé jusqu'après la naissance, l'érythromycine ou l'azithromycine par voie orale peuvent être utilisées.

En générale la doxycycline et la lymécycline au long cours ainsi que Les rétinoïdes locaux l'adapalène, l'isotrétinoïne et la trétinoïne : par voie cutanée sont à éviter pendant la grossesse. [196]

3. alternatives de mycophénolate

Les préconisations actuelles sont de substituer la mycophénolate par l'azathioprine car, bien qu'elle soit tératogène chez l'animal, les données cliniques n'ont pas mis en évidence de malformations associées, le fœtus ne possédant pas, selon certains auteurs l'enzyme nécessaire à sa transformation en métabolite actif. [197,198]

Les corticostéroïdes et les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) peuvent être poursuivis en association avec l'azathioprine, souvent avec des ajustements posologiques pour maintenir les concentrations dans la fenêtre thérapeutique retenue.

Tout doit être mis en œuvre pour introduire rapidement un autre immunosuppresseur chez la femme enceinte en pratique, l'azathioprine est utilisée à la place du mycophénolate. Si le médecin estime que la poursuite du mycophénolate est nécessaire pour l'équilibre de la mère, il peut le prescrire à nouveau à la fin du premier trimestre. En raison des multiples effets secondaires associés à ce médicament, la mère et le nourrisson doivent faire l'objet d'un examen attentif pour détecter les infections et les problèmes hématologiques et gastriques [197,199].

4. alternatives de lithium

En raison des effets du lithium sur le cœur du fœtus, un autre thymorégulateur doit être utilisé si possible, pendant les deux premiers mois de la grossesse tel que la lamotrigine, la quétiapine l'olanzapine, l'aripiprazole ou la rispéridone

Si aucune autre option n'est disponible, le lithium doit être administré à la dose efficace la plus faible possible, de préférence moins de 900 mg/jour, pendant toute la durée de l'organogenèse cardiaque (de J 21 j à 50j post-conception).

Dans ce contexte, prévoyez une surveillance échographique prénatale axée sur le cœur. [200]

5. Alternatives de carbimazole

Il est préférable d'utiliser le propylthiouracile au premier trimestre.

- Si le propylthiouracile ne parvient pas à être efficace ou est mal toléré, le carbimazole (ou le thiamazole) peut être utilisé.
- Si le carbimazole (ou le thiamazole) est pris au cours du premier trimestre de la grossesse, une surveillance échographique de la face, du système digestif supérieur et de la paroi abdominale du fœtus doit être effectuée.
- Au cours des deuxième et/ou troisième trimestres le carbimazole peut être utilisé à la dose la plus faible possible. [201]

6. Alternatives d'AVK

- A l'exception de rares situations nécessitant la poursuite d'un AVK (prothèse valvulaire cardiaque, par exemple), un autre anticoagulant doit être administré chez la femme enceinte, quel que soit le terme de la grossesse : héparine fractionnée ou non fractionnée.

- Si la warfarine doit être poursuivie, envisager le rôle des doses journalières autant que possible en limitant la posologie à 5 mg/j). [202]

7. Alternatives d'antiépileptiques

7.1. Carbamazépine

En cas de douleur :

- Quel que soit le stade de la grossesse, le paracétamol (Antalgiques non opiacés du palier 1) est privilégié.

- Avant 24 semaines de grossesse : L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être pris occasionnellement pendant les cinq premiers mois de la grossesse (24 semaines d'aménorrhée).

Si possible, évitez de les utiliser de façon régulière pendant cette période.

Après 24 semaines de grossesse, l'aspirine 500 mg/j et les AINS, même à dose unique, sont formellement interdits jusqu'à l'accouchement.

- Antalgiques opioïdes faibles (palier 2) : Quel que soit le stade de la grossesse, l'utilisation de la codéine ou du tramadol est autorisée

- Analgésiques opioïdes mixtes ou puissants (niveau 3) : La morphine est privilégiée quelle que soit la durée de la grossesse.

Corticostéroïdes : Les corticostéroïdes peuvent être utilisés chez les femmes enceintes sans égard au mode d'administration, à la dose ou à l'âge gestationnel. [203]

En cas de trouble bipolaire

Avant 10 semaines d'aménorrhée (pendant la période d'organogenèse) :

Si possible, recourir un autre thymorégulateur au cours de cette période : rispéridone, lamotrigine, quétiapine, olanzapine, aripiprazole

Si aucune autre option n'est disponible, on peut administrer de la carbamazépine à la dose efficace la plus faible.

En cas d'échec de ces molécules ou de mauvaise tolérance, le Lithium peut être exploré en seconde intention (avec un risque d'anomalies cardiaques pour une exposition entre 5 et 9 semaines). [204]

En cas d'épilepsie : voir la partie de phénobarbital.

7.2. Phénobarbital -primidone

En cas d'épilepsie

La lamotrigine est l'anticonvulsivant qui a suscité le moins d'inquiétude chez les femmes enceintes à ce jour.

Viennent par la suite le lévétiracetam, l'oxcarbazépine, l'eslicarbazépine et comme par analogie l'oxcarbazépine, (dont elle est le métabolite actif).

- Bien que les anticonvulsivants suivants : La phénytoïne, La prégabaline, la gabapentine et La carbamazépine puissent être pris pendant la grossesse, leur examen conduit à les recommander après l'oxcarbazépine la lamotrigine, l'eslicarbazépine et le levetiracétam.

- Les benzodiazépines à usage antiépileptique peuvent être utilisées pendant la grossesse sont le clonazépam et clobazam

- Si les alternatives précédentes sont insuffisantes et que les médicaments antiépileptiques suivants ne peuvent être interrompus car ils pourraient nuire de manière significative à l'équilibre maternel, leur utilisation pendant la grossesse est autorisée après un examen au cas par cas :

L'ethosuximide, le zonisamide, le felbamate, la vigabatrine, le phénobarbital, le lacosamide, la tiagabine et le Topiramate [205]

7.3. Topiramate

Alternative de migraine

Traitement de la crise :

Les antalgiques de palier 1 : Quel que soit le stade de la grossesse, le paracétamol est privilégié.

Avant 24 semaines de grossesse : L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être pris occasionnellement tout au long des cinq premiers mois de grossesse (24 semaines de gestation).

Dans la mesure du possible, évitez de les utiliser régulièrement pendant cette période

Après 24 semaines de gestation, les AINS et l'aspirine ≥ 500 mg/j et même à dose unique, sont strictement interdits jusqu'à l'accouchement.

Si un triptan est nécessaire et que son utilisation est vérifiée par un professionnel de santé (pas d'automédication), il est préférable d'utiliser le sumatriptan, triptan le plus connu et il doit être administré quelle que soit la durée de la grossesse.

L'utilisation du rizatriptan ou du zolmitriptan peut être envisagée si le sumatriptan est inefficace.

Pendant la grossesse, les dérivés de l'ergot de seigle (ergotamine et dihydroergotamine) doivent être évités.

Si les antiémétiques vomissements sont nécessaires, la doxylamine, le métoclopramide, la métopimazine ou la dompéridone sont préférables.

Traitement de fond

Si un traitement de fond doit être poursuivi, il est préférable d'utiliser le métoprolol, le propranolol ou l'amitriptyline.

Si ces choix sont inefficaces ou intolérables, une autre option thérapeutique telle que pizotifène ou oxétoone peut être envisagée pendant la grossesse au cas par cas. [205]

Alternative en cas d'épilepsies : voir phénobarbital

7.4. Acide valproïque :

Traitement alternatif des troubles bipolaires

Les thymorégulateurs les plus connus pendant la grossesse (très nombreuses données par ordre décroissant) :

Lamotrigine, la quétiapine, l'olanzapine, l'aripiprazole et le Risperdone

- En cas d'échec ou de mauvaise tolérance de ces molécules, les éléments suivants peuvent être envisagés en seconde intention.

Le lithium : en cas d'exposition entre 5 et 9 semaines d'aménorrhée, il existe un risque d'anomalies cardiaques.

La carbamazépine : risque de spina bifida si utilisé avant 10 semaines d'aménorrhée. [193]

Traitement alternatif d'épilepsies : voir partie de phénobarbital

8. Alternatives de : Trimethoprim -Cotrimoxazole

En cas de : colonisation urinaire gravidique

En 1ère intention : Amoxicilline pendant 7 jours

En 2ème intention : Pivmecillinam pendant 7 jours

En 3ème intention : Fosfomycine à dose unique [208]

En cas de Cystite aiguë

- En cas de cystite aiguë pendant la grossesse, un examen cytot bactériologique des urines (ECBU) doit être réalisé peu avant le début du traitement, suivi d'un contrôle 8 à 10 jours après la fin du traitement, puis d'un ECBU mensuel jusqu'à l'accouchement.

- L'Antibiothérapie probabiliste en Première intention est la Fosfomycine à dose unique

-En Deuxième intention Pivmecillinam pendant 7 jours.

Réévaluation sur la base de l'antibiogramme :

En 1ère intention : Amoxicilline pendant 7 jours. [209]

Conseil génétique

XII. Conseil génétique

1. Définition

Le conseil génétique est décrit comme une approche de communication qui aborde les difficultés humaines liées à l'existence ou au risque d'une maladie génétique dans une famille.

Il aide les patients à comprendre les données médicales, l'hérédité, le risque de récurrence et l'alternative disponible, à choisir le meilleur plan d'action pour eux et à gérer du mieux possible l'existence de la maladie et le risque de récurrence. [210]

2. Qui assure le conseil génétique ?

Les services de génétique médicaux sont organisés différemment dans chaque pays. Dans certains pays, les conseillers en génétique non médecins jouent un rôle clé dans le conseil génétique. Il s'agit de professionnels de la santé spécialement formés qui ont suivi une formation universitaire post-graduée et ils collaborent avec les généticiens médicaux.

Le parcours de cette formation est souvent constitué d'un master de deux ans qui comprend des cours théoriques et des stages pratiques. Cette formation comporte des volets génétiques et scientifiques, ainsi qu'un volet psychologique avec des conseils de base. La profession de conseiller en génétique est couramment pratiquée en Amérique du Nord et existe depuis une quinzaine d'années au Royaume-Uni.

Cette profession a été créée en France en 2004 dans le cadre de la loi de santé publique. À Marseille, un master professionnel " Conseil génétique et médecine prédictive. " a été mis en place. [211]

Dans certains centres, l'équipe est interdisciplinaire : médecins généticiens, conseillers en génétique, psychologues et médecins de différentes spécialités travaillent en étroite collaboration.

Le Département de Génétique Médicale de l'Institut National d'Hygiène de Rabat, fondé en 1989 et géré par le Professeur Abdelaziz SEFIANI, est un établissement intégré de génétique médicale au Maroc. Il est le centre de référence du Maroc en matière de génétique des maladies humaines.

Il fournit des consultations d'informations ainsi que des séances de conseil génétique. Il a acquis une expérience en dysmorphologie et réalise des investigations cytogénétiques postnatales constitutionnelles et médullaires, ainsi que des tests moléculaires pour l'identification de maladies héréditaires courantes chez les Marocains.

Suite à l'achat d'un séquenceur Ion Torrent PGM haut débit, le département peut désormais répondre à diverses demandes de séquençage, notamment pour le diagnostic et la recherche de maladies génétiques. [212]

3. Les principes éthiques suivants sous-tendent la pratique du conseil génétique.

3.1. Autonomie

En général, il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" décision en génétique. Les individus doivent être autorisés à prendre des décisions compatibles avec leurs convictions personnelles. L'objectif du conseil génétique est de fournir aux individus toutes les informations dont ils ont besoin pour prendre une décision libre et éclairée.

L'information doit être délivrée de manière aussi impartiale que possible. Cette approche non directive est un concept fondamental du conseil génétique. [213]

3.2. Confidentialité

Les informations médicales d'un individu lui appartiennent et le médecin n'a pas le droit de les transmettre à d'autres personnes sans l'accord du sujet.

La particularité de l'information génétique est qu'elle appartient à la personne qui a consulté, mais qu'elle peut avoir des conséquences pour sa famille, dans cette situation, la question de la confidentialité se pose quant au transfert d'informations à des membres de la famille potentiellement risqués.

Au cours du conseil génétique, le thème de l'information familiale doit être abordé et les apparentés à risque doivent être identifiés. Le consultant est chargé de diffuser l'information au sein de la famille. [214]

Toutefois, si le patient refuse de transmettre les informations à un apparenté à risque, le médecin peut être délié du secret médical.

En Suisse, la « Loi sur l'analyse génétique humaine » (LAGH), entrée en vigueur le 1^{er} avril 2007, protège les personnes contre toute forme de discrimination fondée sur leur origine génétique (voir tableau 2). [215]

Tableau 2: Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH) [215]

Art2	L'objectif de cette loi est de préserver la dignité et la personnalité de l'homme : éviter les analyses génétiques incorrectes et l'utilisation abusive des données génétiques ; assurer la qualité des analyses génétiques et l'interprétation de leurs résultats.
Art 3	Définitions Au sens de la présente loi : -Analyses génétiques : les analyses cytogénétiques et moléculaires réalisées sur l'homme pour déterminer les caractéristiques héréditaires ou acquises du patrimoine génétique pendant la phase embryonnaire, ainsi que toutes les autres analyses de laboratoire qui ont pour but d'obtenir directement les mêmes informations. - Analyses cytogénétiques : analyses réalisées pour déterminer le nombre des chromosomes et leurs structures. - Analyses prénatales : analyses génétiques prénatales et évaluations des risques prénatals - tests génétiques présymptomatiques : les analyses génétiques exécutées pour détecter une prédisposition à une maladie avant la manifestation de symptômes cliniques, mais ne comprennent pas les tests effectués uniquement pour établir les effets d'un traitement proposé.
Art4	Art. 4 : la discrimination est interdite : personne ne devrait être victime de discrimination en raison de son patrimoine génétique.
Art5	Consentement : - Une analyse génétique ou prénatale, notamment le dépistage, ne peut être pratiqué qu'avec l'autorisation libre et éclairé de la personne en cause. La législation fédérale se réserve le droit de faire des exceptions. - Si la personne concernée est incapable de discernement, le consentement doit être donné par son représentant légal. Dans le domaine médical, le consentement doit être donné selon les critères énoncés à l'art. 10, al.2. Le consentement peut être retiré en tout temps.
Art 11	Les tests prénatals sont interdits pour les raisons suivantes : tester des caractéristiques de l'embryon ou du fœtus qui n'influencent pas directement sa santé ou déterminer le sexe pour toute autre raison que le diagnostic.
Art 13	- Les tests génétiques ne peuvent être ordonnés ou supervisés que par un médecin autorisé à exercer de manière indépendante. Les tests génétiques pré symptomatiques, les tests génétiques prénatals ou les tests à des fins de planification familiale ne peuvent être prescrits que par un médecin ayant une formation post graduée appropriée ou par un médecin qui exerce sous la supervision d'un médecin ayant une formation post graduée appropriée dans le cadre de sa formation adéquate.
Art 14	Le médecin qui prescrit une analyse génétique doit garantir que le patient bénéficie d'un conseil génétique avant et après l'analyse. Une personne qualifiée fournit un conseil génétique non directif et l'entretien est documenté. Un temps de réflexion suffisant doit être prévu entre la thérapie et l'analyse
Art15	Si une anomalie incurable a été découverte, la mère doit également être informée des alternatives autres que l'avortement et sur la présence d'organisations de parents d'enfants handicapés et de groupes de soutien et d'entraide.
Art 16	Information sur les tests d'évaluation des risques prénatals Avant tout test de laboratoire visant à déterminer la probabilité d'une anomalie génétique chez l'embryon ou le fœtus, ainsi que tout test d'échographie prénatale ultra-sonographique, la mère doit être enseignée sur les points suivants : -l'objectif et la pertinence de l'étude ; la possibilité de résultats inattendus. -la possibilité d'éventuels autres tests et interventions -les bureaux d'information et de conseil décrits à l'art. 17

4. Conseil génétique dans le cadre du prénatal

Le prénatal est un domaine dans lequel les patients sont censés exercer leur droit à l'autonomie pour prendre des décisions. Dans ce cadre, le conseil génétique est très important.

4.1. Signes d'appel pour l'échographie

Lorsqu'une indication échographique est découverte, le conseil génétique est également recommandé. Si les résultats de l'échographie indiquent un risque élevé d'aneuploïdie (par exemple, une plus grande clarté nucale ou un hygroma coli), un conseil génétique sera fourni conformément aux directives indiquées ci-dessus. Si les résultats de l'échographie nécessitent des tests moléculaires (par exemple, un test de dépistage de la mucoviscidose en présence d'anses intestinales hyperéchogènes), le conseil génétique doit inclure des explications précises sur les tests prévus ainsi que sur les aspects génétiques et leurs conséquences.

Lors de cette consultation, les options disponibles sont également abordées. Si le couple décide d'effectuer un diagnostic prénatal, il sera planifié dès le début de la grossesse et une deuxième consultation leur sera proposée avant l'examen pour rediscuter de certains points.

4.2. Histoire familiale positive

Lorsqu'il existe une histoire familiale positive d'une maladie génétique, tel que la mucoviscidose, syndrome de l'X fragile, myopathies, un conseil génétique est nécessaire.

Dans ce cas, le conseil génétique doit être réalisé par étapes :

-La consultation initiale, idéalement avant la grossesse, permet de recueillir les antécédents familiaux précis, de confirmer le diagnostic dans le cas index et de prendre le temps d'entreprendre des tests génétiques sur le couple afin d'évaluer leur statut et de faire face aux dangers pour leur descendance.

Si le couple souhaite un diagnostic prénatal, celui-ci sera planifié au début de la grossesse et une deuxième consultation sera organisée avant l'examen pour aborder des sujets spécifiques.

Certaines analyses génétiques ne sont disponibles que dans quelques laboratoires.

L'intervalle entre la consultation initiale et l'examen permet d'établir une connexion avec le laboratoire adéquat et d'organiser les éléments pratiques. Lors d'une consultation, le

résultat est communiqué et les étapes suivantes de la thérapie sont planifiées. Parfois, la procédure de diagnostic prénatal nécessite une planification particulière. C'est le cas de la maladie liée au chromosome X.

4.3. Diagnostic prénatal de routine

Les couples qui ont été envoyés pour un diagnostic cytogénétique prénatal (caryotype) en vue d'un risque élevé de trisomie 21 bénéficient d'un conseil génétique

Dans ce cas, le conseil génétique consiste à aborder la justification du diagnostic prénatal, à expliquer l'examen et ses risques et à discuter des composantes génétiques (signification du caryotype et des résultats normaux ou pathologiques, résultats inattendus, etc.)

Les antécédents familiaux sont également recueillis afin de déterminer s'il est nécessaire de procéder à d'autres analyses moléculaires complémentaires. Un temps est alloué à l'écoute et à la prise de décision. Le résultat est présenté par le généticien ou le conseiller en génétique qui a suivi le couple.

En cas de résultat pathologique, la suite du traitement sera organisée en collaboration avec le gynécologue de la patiente et le service d'échographie et de médecine fœtale du centre hospitalier du CHUV.

4.4. Fausses couches à répétition

Des antécédents de fausses couches à répétition (plus de trois pertes) justifient un bilan, qui devrait inclure une demande de caryotype et, par conséquent, un conseil génétique. En effet, les fausses couches à répétition peuvent être expliquées par un remaniement chromosomique équilibré chez l'un des deux membres du couple. [216]

4.5. Infertilité

Les aneuploïdies des chromosomes sexuels (syndrome de Turner, syndrome de Klinefelter) ou les anomalies structurelles des autosomes, la ménopause prématurée chez les femmes présentant une permutation du chromosome X fragile, l'oligo ou l'azoospermie ou l'agénésie des canaux déférents chez certains hommes présentant des microdélétions du chromosome Y ou des mutations du gène CFTR sont autant de causes d'infertilité. Par conséquent, il est essentiel que les couples qui souhaitent bénéficier d'une assistance médicale à la procréation aient accès à un conseil génétique.

4.6. Consanguinité

Le conseil génétique devrait être mis à la disposition des couples ayant un lien de parenté.

Les conjoints consanguins ont plus de chances de produire un enfant atteint d'une maladie génétique récessive. Cela s'explique par le fait que les deux parents risquent d'être porteurs sains d'une mutation acquise auprès du même ancêtre commun.

Il est indispensable d'effectuer une anamnèse familiale bien précise. En outre, l'incidence des anomalies congénitales, qui est estimée à 2 % dans la population générale, est deux fois plus élevée dans une relation consanguine. La surveillance échographique de la grossesse est essentielle. [216,217] Enfin, certains couples consanguins sont plus à risque pour certaines maladies génétiques particulières en raison de leur origine géographique et/ou ethnique. Un dépistage spécifique est évoqué lors du conseil génétique.

4.7. Origine géographique/ethnique spécifique

Diverses maladies génétiques récessives sont plus fréquentes dans certaines populations. C'est le cas, par exemple, de la drépanocytose (ou anémie falciforme) chez les Africains ou de l'alpha et de la bêta-thalassémie chez les populations de la Méditerranée, d'Afrique et d'Asie. Contrairement à d'autres nations, la Suisse ne dispose pas d'un programme de dépistage systématique pour les couples issus de ces régions. Cependant, il est essentiel d'aborder ces préoccupations avant ou pendant la grossesse, ainsi que de fournir un conseil génétique.

-La maladie de l'alpha-thalassémie (également appelée α -thalassémie ou thalassémie alpha) est causée par un défaut génétique de l'hémoglobine, une substance présente dans les globules rouges qui transportent l'oxygène dans tout le corps. Il existe plusieurs types d'alpha-thalassémies qui n'ont pas toute la même sévérité. La majorité des formes ne produisent pas ou très peu de symptômes.

-La bêta-thalassémie (ou thalassémie bêta) est une maladie génétique affectant l'hémoglobine. La gravité des bêta-thalassémies est variable : certaines ne provoquent aucun symptôme, d'autres mettent la vie en danger. [219]

Pharmacovigilance

XIII Pharmacovigilance

1. Définition de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance (PV) est décrite par l'Organisation mondiale de la santé comme la science et les pratiques impliquées dans la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments ou d'autres problèmes éventuels liés aux médicaments. [220]

2. Définition de tératovigilance

La tératovigilance a été caractérisée comme une branche de la toxicologie clinique qui étudie les malformations morphologiques et physiologiques, ainsi que les problèmes comportementaux associés à la consommation de médicaments pendant la grossesse. [222]

La tératovigilance, à l'origine de la pharmacovigilance, est devenue une nouvelle science après la tragédie de la thalidomide, qui a mis en évidence le risque d'exposition à des médicaments exogènes pendant la grossesse.

Les facteurs tératogènes exogènes seraient responsables d'environ 12% des défauts de développement. Selon les chiffres de l'OMS, les anomalies congénitales ont été responsables de 260 000 décès dans le monde en 2004. (7 % des décès néonataux). [220]

La tératovigilance est essentielle car, les données évaluant le risque d'un nouveau produit sur le déroulement normal de la grossesse et le développement de l'embryon, du fœtus et du nouveau-né sont souvent indisponibles au moment de la commercialisation du produit. L'évaluation du risque tératogène chez l'homme sera donc basée sur la surveillance post-autorisation des cas d'exposition en utero, impliquant les différents professionnels de santé qui participent à la collecte et à l'évaluation des données (gynécologue, sage-femme, pédiatre, radiologue, embryologiste et centres de tératovigilance. [218]

3. Tératovigilance selon le centre antipoison et de Pharmacovigilance du au Maroc (CAPM)

3.1. Définition

La tératovigilance est une discipline médicale qui fait partie du système national de pharmacovigilance. Elle permet de surveiller en permanence l'effet sur la santé de l'utilisation

de produits de santé pendant la phase de préconception (chez le père et la mère), pendant la grossesse, pendant la période post-partum et pendant l'allaitement. [221]

3.2. Les objectifs

Ses objectifs sont d'accroître la sécurité d'utilisation des médicaments et autres produits de santé chez les femmes enceintes et allaitantes.

Identifier, évaluer et prévenir les conséquences tératogènes, foetotoxiques et/ou néonatales relatives à l'utilisation de produits de santé pendant la grossesse, ainsi que les effets indésirables liés à l'utilisation de produits de santé pendant l'allaitement

Déterminer l'incidence et la gravité des conséquences tératogènes foetotoxiques et/ou néonatales précédemment inconnues ou nouvellement découvertes.

Éviter une interruption abusive de grossesse.

Mieux faire connaître au public les risques de l'automédication chez les femmes enceintes et allaitantes.

Mener des actions préventives dans les médias et auprès du grand public pour décourager l'utilisation irrationnelle de certains produits de santé pendant la grossesse et l'allaitement ;

Assurer une formation et une information sur la tératovigilance à l'intention des professionnels de la santé et de la population en général.

3.3. Le fonctionnement de l'unité de Tératovigilance

L'unité de Tératovigilance du Centre National de Pharmacovigilance doit assurer dans son fonctionnement quotidien :

La réponse aux demandes d'informations de tératovigilance sur l'exposition aux biens de santé dans le but d'une évaluation des risques relative à une ancienne exposition (exposition rétrospective), à une exposition chronique à un traitement (évaluation préventive), à la planification d'une grossesse ou à une exposition future (évaluation prospective).

-L'évaluation de la relation cause à effet entre l'exposition aux produits de santé et l'issue défavorable de la grossesse.

-Le recueillement des notifications d'événements indésirables qui lui sont adressées par les professionnels de santé, les laboratoires fabriquant des produits de santé, le centre antipoison et le grand public, qui se présentent sous la forme d'effets indésirables maternels ou conséquences néfastes d'une grossesse dont on pense qu'ils sont causés par un médicament ou un autre produit de santé utilisé pendant la période périconceptionnelle ou pendant la grossesse.

-Évaluation du lien de causalité entre l'exposition aux produits de santé et les conséquences néfastes sur la grossesse.

-Une analyse et une évaluation statistique pour déterminer l'incidence et la gravité des effets tératogènes fœtaux et/ou néonataux connus ou nouvellement identifiés.

-Création d'une base de données nationale à partir des notifications reçues.

-La notification à l'unité de Tératovigilance est volontaire. Elle permet de générer un signal ou une alerte dans Tératovigilance.

-Un formulaire de notification de Tératovigilance est utilisé pour cette notification.
[221]

4. Surveillance de médicaments tératogènes

Diéthylstilbestrol

L'ANSM recommande de prendre les mesures suivantes lors du suivi de ces grossesses :

"Toute grossesse chez une femme exposée in utero au DES doit être reconnue a priori comme une grossesse à risque, même si elle se poursuit dans une proportion importante de cas de façon tout à fait normale."

Il est conseillé de sensibiliser ces femmes au risque accru de grossesse extra-utérine, d'avortements précoces et tardifs et de naissance prématurée, qui peuvent survenir sans la présence de contractions ressenties.

Toutes les deux semaines, il faut évaluer l'état intra-utérin de l'œuf et surveiller le col de l'utérus. La réduction des activités, le repos, l'arrêt de travail, le suivi à domicile par une sage-femme et l'hospitalisation probable seront modifiés en fonction des antécédents obstétricaux, des éventuelles anomalies utérines, de l'état du col et de son évolution.

En général, un repos précoce est recommandé car le potentiel de prématurité ou d'avortement tardif est équivalent à celui des grossesses gémellaires.

Le repos est un élément important dans la prévention des fausses couches et des prématurités. Le système de santé a élaboré une politique de congé de maternité unique pour les grossesses liées au Distilbène®. Dans certains cas, un cerclage du col de l'utérus peut être nécessaire. [223]

- Dérivé de vitamine A

Avant chaque prescription, un test de grossesse doit être réalisé chez les femmes en âge de procréer dans le cadre d'un programme de prévention des grossesses [224]. Une contraception efficace est nécessaire, comprenant au moins une méthode (stérilet pilule, implant, patch) et de préférence deux méthodes complémentaires, dont l'une doit être mécanique (par exemple le préservatif), car aucune méthode contraceptive n'est efficace à 100%.

La contraception doit être initiée un mois avant le début du traitement et poursuivie pendant un mois après la fin du traitement.

La prescription aux femmes en âge de procréer qui ont été averties du risque tératogène et qui en sont conscientes doit être limitée à 30 jours. La poursuite du traitement exige une nouvelle prescription, chaque fois sous réserve de la présentation d'un test sérologique de grossesse négatif, qui doit être effectué dans les trois jours qui précèdent la prescription.

L'isotrétinoïne doit être administrée dans les 7 jours suivant sa prescription.

Depuis 1996, des enquêtes françaises consécutives ont révélé la poursuite des grossesses après avoir été exposées à l'isotrétinoïne et même une augmentation (+30%) lors de la plus récente. [225]

Ces naissances sont pratiquement toujours évitables puisqu'elles résultent du non-respect des conditions de prescription et de délivrance.

Depuis 2009, les patientes doivent fournir une "carte de patient" à chaque consultation et à chaque délivrance [224].

La date et le résultat du test sérologique de grossesse, ainsi que la technique de contraception, doivent être indiqués sur la carte. La délivrance ne doit pas être accordée si ces conditions préalables ne sont pas remplies.

Un accord de soins et de contraception doit être lu, compris et signé par la patiente avant toute prescription à une femme en âge de procréer et une copie doit être conservée dans le "carnet- patient".

L'apparition d'une grossesse pendant ou dans le mois qui suit la fin du traitement par isotrétinoïne orale en dépit de la contraception, présente un risque très important de malformations congénitales graves. Le traitement doit être arrêté et la patiente doit être orientée vers un spécialiste ou un tératologue pour examen et recommandations. La surveillance prénatale portera sur le cœur, le système nerveux central et les oreilles du fœtus si la grossesse se poursuit. [226]

Rassurer la patiente sur le risque malformatif de l'isotrétinoïne par voie cutanée.

Si un traitement anti-acnéique doit être poursuivi, une autre alternative thérapeutique doit être privilégiée pendant la grossesse, notamment au cours du premier trimestre.

Acitrétine

La consommation d'alcool est absolument déconseillée pendant toute la durée du traitement ainsi que pendant les deux mois qui suivent son arrêt.

Si une grossesse est détectée pendant le traitement ou dans les 2 mois qui suivent son arrêt, un examen au cas par cas est prévu et une surveillance échographique méticuleuse est effectuée si la patiente décide de poursuivre sa grossesse.

Dans le cas d'une grossesse de plus de 2 mois mais moins de 2 ans après l'arrêt du traitement, le risque doit être déterminé en fonction de la présence ou de l'absence d'étrétinate dans la circulation et de l'existence de facteurs de risque (consommation d'alcool, masse grasse élevée, perte de graisse soudaine et récente...).

Le traitement doit alors être arrêté et la patiente doit être envoyée chez un spécialiste ou un tératologue pour examen et conseil.

Les risques d'une grossesse débutants moins de deux ans après l'arrêt du traitement doivent être évalués au cas par cas. [132]

Misoprostol

En cas Grossesse évolutive après la prise de médicament, il faut recommander une surveillance échographique fœtale des membres, de la mobilité du fœtus, du système nerveux central et du massif facial (rétrognathie, mouvements des yeux, difficultés de déglutition et absence de mimétisme).

Mycophénolate

En prévision d'une grossesse : Une consultation préconceptionnelle est conseillée.

-Arrêter le mycophénolate avant la conception et le remplacer par un autre traitement suffisamment à l'avance pour que le traitement de substitution soit efficace.

-Délai entre l'arrêt du mycophénolate et le début de la grossesse : la demi-vie d'élimination plasmatique du mycophénolate est de 18 heures.

Le mycophénolate est donc éliminé du compartiment plasmatique en 6 jours (7 demi-vies).

Par conséquent, la conception est possible 6 jours après la fin du traitement.

En cas de traitement d'une femme enceinte

Tout doit être fait pour instituer un autre immunosuppresseur chez une femme enceinte :

si le médecin estime que le mycophénolate est nécessaire à l'équilibre maternel, il peut être prescrit au-delà de la fin du premier trimestre.

L'immunosuppression induite par le traitement peut augmenter le risque d'infection materno-fœtale (notamment CMV).

Si le traitement est poursuivi jusqu'à la naissance, les soignants doivent être informés du profil d'effets indésirables du mycophénolate (infectieux, digestifs et hématologiques).

Si une grossesse est découverte en cours de traitement : Le risque de malformation est considérable si le mycophénolate est consommé au cours du premier trimestre.

Si la grossesse est prolongée, la surveillance prénatale doit porter sur les anomalies mentionnées (voir chapitre d'effet de mycophénolate sur embryon).

En l'absence d'alternatives, si le mycophénolate est nécessaire à l'équilibre maternel, son utilisation peut être explorée après la fin du premier trimestre, en prenant en considération un risque plus élevé d'infection materno-fœtale (en particulier CMV). [227]

Danazol

Le traitement par danazol doit être arrêté si une grossesse survient pendant le traitement. En cas de traitement prolongé au-delà de la différenciation sexuelle, une échographie doit être utilisée pour rechercher des symptômes de virilisation chez un fœtus de sexe féminin.

Le Danazol n'est pas recommandé au-delà de 8 semaines de grossesse. [228]

Les cliniciens recommandent aux patientes de commencer le traitement dès qu'elles ont un cycle menstruel régulier et d'utiliser une contraception de barrière ou non hormonale. [229]

Même une faible dose de danazol (200-400 mg par jour) peut induire une virilisation du fœtus (données du fabricant) et comme ces niveaux de dosage n'inhibent pas l'ovulation) il est possible que le danazol ne soit pas efficace, ne suppriment pas l'ovulation. [230]

Des conseils en matière de contraception sont particulièrement nécessaires.

Le traitement doit être soigneusement surveillé et interrompu avant 8 semaines de gestation en cas de grossesse afin de réduire le risque pour le fœtus. Cependant, même si l'exposition au danazol se prolonge au-delà de 8 semaines de gestation, il est possible d'être prudemment optimiste quant à l'issue de la grossesse.

En cas d'anomalies, il semblerait que le risque pour le fœtus ne soit pas en général un argument irréfutable en faveur de l'interruption de la grossesse en l'absence d'autres considérations.

À l'heure actuelle, il n'est pas possible d'obtenir une estimation plus précise du risque pour le fœtus, car les rapports se limitent presque exclusivement aux cas d'interruption de grossesse. Actuellement, les rapports se limitent à l'incidence d'effets indésirables.

De nombreux cliniciens accueilleraient favorablement un système de notification des résultats normaux ainsi que des effets indésirables.

Même si l'issue est favorable, tous les cas d'exposition au danazol pendant la grossesse devraient être déclarés et signalés par les voies actuellement disponibles.

Méthotrexate

Prescription chez la femme en âge de procréer

Les patientes sous traitement à long terme doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant les trois mois qui suivent son arrêt.

Informez la patiente des risques de grossesse liés au méthotrexate.

Rassurez la patiente sur la possibilité d'anomalies si la grossesse a été conçue après l'arrêt du méthotrexate, même si le délai est court (24 heures).

Si une grossesse a été découverte pendant le traitement, le traitement doit être interrompu le plus tôt possible.

L'évaluation du risque doit se faire au cas par cas, en tenant compte de la durée et de la dose du médicament.

Si la grossesse se poursuit, un dépistage prénatal des anomalies susmentionnées est nécessaire.

Le traitement maternel doit être communiqué aux personnes en charge du nouveau-né.

Si une grossesse se développe dans les 6 mois suivant l'arrêt du méthotrexate, une information médicale sur les dangers des effets nocifs du méthotrexate sur l'enfant doit être transmise aux parents.

Des examens échographiques doivent également être effectués pour s'assurer que le développement du fœtus est normal. [79]

Prendre soin d'une femme enceinte

Le méthotrexate ne doit pas être administré chez la femme enceinte, sauf pour des raisons maternelles incontournables (oncologie) et idéalement après le premier trimestre [85]

Cyclophosphamide :

En prévision d'une grossesse

Le cyclophosphamide a une demi-vie d'élimination plasmatique de 4 à 8 heures par conséquent, le cyclophosphamide est éliminé du compartiment plasmatique en 20 à 40 heures, la conception est donc possible deux jours après que le traitement ait pris fin.

En pratique, une contraception efficace doit être maintenue jusqu'à la fin de la thérapie et une grossesse est possible dès l'arrêt de la contraception.

Un délai plus long, de durée variable est parfois conseillé entre la fin de la thérapie et la conception cependant, il n'existe actuellement aucune preuve fiable permettant de déterminer si ce point de vue est justifié. [85]

Traitement de la femme enceinte

Sauf motif maternel inévitable (oncologie) et idéalement après le premier trimestre, le cyclophosphamide ne doit pas être administré chez la femme enceinte.

Le traitement maternel doit être communiqué aux personnes en charge de l'enfant.

Si une grossesse est découverte au cours du traitement, le cyclophosphamide doit être interrompu dès que possible.

L'évaluation du risque doit être faite au cas par cas, en tenant compte du moment de la thérapie.

Si la grossesse est poursuivie, un dépistage prénatal des anomalies susmentionnées est nécessaire. Les soignants qui s'occupent du nouveau-né doivent être informés du traitement maternel.

Carbimazole

Si le carbimazole (ou le thiamazole) est utilisé au cours du premier trimestre de la grossesse, une surveillance échographique de la face, du tube digestif supérieur et de la paroi abdominale du fœtus doit être envisagée.

La thyroïde du fœtus commence à fixer l'iode à 14 semaines de gestation, c'est pourquoi la présence d'un goitre fœtal doit être vérifiée lors d'une échographie obstétricale au cours des deuxième et troisième trimestres, ainsi qu'en période prénatale.

Les nouveau-nés peuvent également présenter des dysfonctionnements thyroïdiens fonctionnels et transitoires, tels que l'hypothyroïdie et le goitre, doivent être recherchés systématiquement [225]

Une meilleure prise en charge maternelle basée sur une surveillance biologique fréquente a permis de prévenir les goitres volumineux, autrefois responsables de difficultés respiratoires dues à une constriction trachéale ou à une hypothyroïdie sévère.

Enfin, aucune anomalie du développement physique ou mental n'a été observée chez les enfants ou adolescents exposés pendant tout ou partie de la grossesse [231,232].

Lithium

Découverte de grossesse pendant le traitement :

- Si une grossesse est identifiée avant 10 semaines de gestation (fin de l'organogenèse), il est préférable d'arrêter le traitement jusqu'à 10 semaines de gestation.

Si aucune autre alternative n'est envisageable qui doit être évaluée par un spécialiste, le lithium doit être poursuivi à la dose efficace la plus faible, de préférence inférieure à 900 mg/jour, pendant la période d'organogenèse cardiaque (J21-J50 après la conception) dans ce cas, l'objectif de la surveillance échographique fœtale planifiée est le cœur.

Après 10 semaines de gestation : si une grossesse est constatée, il sera inutile d'arrêter le traitement pour prévenir les malformations.

Traiter femme enceinte

Le lithium peut être utilisé ou repris à une dose efficace, si nécessaire supérieure à 900 mg/jour.

Le risque de malformation lié au lithium ne semble être que marginalement élevé et il semble être principalement lié à une augmentation du risque de malformation cardiaque, plus précisément la maladie d'Ebstein. Ce risque doit donc être considéré chez toute patiente exposée durant la période l'organogenèse cardiaque entre 5 et 9 semaines et nécessite une échocardiographie fœtale centrée sur le cœur.

Si aucune autre alternative n'est disponible, le lithium doit être administré à la dose efficace la plus faible, de préférence moins de 900 mg/jour, pendant toute l'organogenèse.

Après l'organogenèse, le lithium peut être introduit ou maintenu à une dose efficace, si nécessaire supérieure à 900 mg/jour. Comme la période à risque pour les malformations cardiaques est passée, il est nécessaire de suivre la lithémie maternelle (mensuelle, puis hebdomadaire le dernier mois de grossesse) et le volume du liquide amniotique [85]

La maladie d'Ebstein est une malformation congénitale rare et complexe de la valve tricuspide située au niveau du cœur, initialement décrite par Wilhelm Ebstein en 1866

En vue du risque de complications pour le nouveau-né, le lithium doit être arrêté 24 à 48 heures avant l'accouchement, selon le taux de lithémie maternel en fin de grossesse ou dès le début de l'accouchement.

L'hydratation de la mère doit être maintenue pendant le travail et le traitement doit être repris dès que possible après la délivrance du nouveau-né.

En cas d'accouchement sous lithium, il faut prévenir l'équipe de la maternité afin d'adapter l'accueil du nouveau-né.

Une surveillance de la fonction cardiaque (ECG), de la fonction thyroïdienne et une mesure du taux de lithium sanguin du nouveau-né sont également proposées. [133]

Suivi à long terme des enfants exposés.

Bien qu'il n'y ait pas eu de rapports particulièrement préoccupants sur le lithium jusqu'à présent, comme tout enfant qui a été longtemps exposé à des médicaments du système nerveux central au cours du développement intra-utérin, une attention doit être portée à l'évolution de son neurodéveloppement. [85]

Acide valproïque :

Tous les paramètres du programme de prévention de la grossesse doivent être respectés:

- La patiente doit être informée des dangers d'anomalies congénitales et de problèmes de développement neurologique, ainsi que des choix thérapeutiques.
- La patiente doit subir un test de grossesse avant le début du traitement et au besoin tout au long du traitement.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace sans interruption pendant toute la durée du traitement :

- o Un formulaire d'accord de soins doit être co-signé chaque année par le spécialiste et la patiente.
- o Le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an par le spécialiste, en particulier lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en cas d'urgence en cas de grossesse.
- o Le risque de grossesse doit être examiné au cas par cas, en incluant la patiente dans la conversation afin de s'assurer qu'elle connaît les dangers pour l'enfant à naître si le valproate est utilisé pendant la grossesse.
- o la patiente comprend la nécessité de consulter son médecin dès qu'elle envisage une grossesse et en urgence son médecin en cas de grossesse.

La prescription initiale annuelle est réservée aux psychiatres et nécessite le recueil d'un accord de soins après que la patiente ait été informée des risques liés à l'exposition au valproate pendant la grossesse ; le renouvellement peut être effectué par tout médecin dans un délai d'un an, au terme duquel le traitement doit être réévalué par le spécialiste. [133]

Acide valproïque en cas d'épilepsie

Chez une patiente traitée par valproate de sodium envisageant une grossesse

En vue de risque d'anomalies, de troubles neurocomportementaux ou de difficultés de développement intellectuel qui ne peuvent être diagnostiqués avant l'accouchement, il est important de réévaluer la prise en charge thérapeutique et de faire tout ce qui est nécessaire pour les substituer si une grossesse est prévue.

S'il n'y a pas d'autre alternative et que l'acide valproïque doit être conservé, il faut recommander la dose quotidienne minimale efficace et de recourir de préférence à une forme à libération prolongée ou à défaut de diviser la dose en plusieurs prises pour minimiser les pics plasmatiques. Une supplémentation en acide folique (5 mg/j, 1 mois avant et 2 mois après la conception) doit être recommandée.

La supplémentation en acide folique est inefficace dans la prévention des malformations tératogènes liées aux anticonvulsivants, quelle que soit la posologie (0,4 ou 5 mg/j) et quelle que soit la maladie maternelle (épilepsie ou non), y compris ceux responsables d'anomalies de fermeture du tube neural (carbamazépine et acide valproïque). Ce constat ne remet pas en cause l'intérêt pour la population générale d'une supplémentation périconceptionnelle en acide folique (0,4 mg/j) ou de la prévention d'une récurrence familiale d'anomalie de fermeture du tube neural (5 mg/j.). [133]

En cas de grossesse accidentelle chez une patiente traitée par valproate de sodium

Une équipe pluridisciplinaire est nécessaire pour prendre en charge la grossesse.

- Mettre en place un suivi gynéco-obstétrical dès le début de la grossesse pour découvrir les malformations fœtales le plus tôt possible (échographie supplémentaire à 18 SA) :

Le suivi prénatal portera sur le tube neural, le cœur, la face, le crâne, les reins, les organes génitaux et le squelette pendant le premier trimestre de la grossesse.

Après le premier trimestre, le suivi prénatal portera sur le crâne.

Organisez le suivi à long terme de l'enfant après l'accouchement.

Si l'acide valproïque est maintenu jusqu'à l'accouchement, il faut envisager un test d'hémostase chez la mère avant l'accouchement (plaquettes, fibrinogène, TCA, temps de saignement).

En cas de trouble bipolaire

Compte tenu des risques pendant la grossesse, il faut éviter de prendre d'acide valproïque/divalproate/valpromide et arrêter le traitement quel que soit l'âge de la grossesse. Pensez aux alternatives thérapeutiques.

-Si le traitement thymorégulateur a été interrompu en raison de la grossesse, il doit être repris dès que possible après l'accouchement à la posologie antérieure en raison du danger de décompensation dans le post-partum. [85]

Topiramate

En cas de prévision de grossesse

Une consultation pré-conceptionnelle est recommandée, en particulier pour informer la patiente des effets décrits avec le topiramate pendant la grossesse et pour planifier l'arrêt du topiramate avant la conception et son remplacement par un autre antiépileptique.

En théorie, 5 jours après l'arrêt du topiramate est un délai suffisant pour pouvoir envisager une grossesse.

En pratique, il est nécessaire de s'assurer que la pathologie est bien équilibrée avant la conception.

Grossesse découverte pendant le traitement

Si la patiente est exposée avant 10 semaines d'aménorrhée, il conviendra de lui rappeler les conséquences potentielles et de lui proposer une surveillance échographique de la face fœtale.

Si possible, le topiramate doit être remplacé par un autre antiépileptique, en particulier au cours du premier trimestre de la grossesse.

Si, sur avis d'un spécialiste, le topiramate est indispensable car son arrêt risque de compromettre gravement l'équilibre maternel.

Sa poursuite peut être envisagée, notamment au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse en tenant compte de la diminution éventuelle des concentrations plasmatiques maternelles (surveillance clinique, plasmatique, adaptation de posologie), en surveillant l'évolution du fœtus et en alertant les responsables impliquées dans les soins du nouveau-né après l'accouchement (poids, sédation). [85]

La carbamazépine

La carbamazépine expose le nouveau-né à un risque hémorragique dans les premières heures de vie. Une prévention par vitamine K1 (10 à 20 mg/j per os chez la mère dans le mois précédant l'accouchement) et un apport adapté chez le nouveau-né à la naissance (1 à 10 mg en IV) sont donc nécessaires.

Des perturbations du métabolisme phosphocalcique sont également possibles et justifient une supplémentation en vitamine D au 3e trimestre afin de prévenir le risque d'hypocalcémie néonatale. Enfin, selon certains auteurs, une surveillance plus fréquente des concentrations plasmatiques maternelles peut être proposée au 3eme trimestre [234].

• En cas d'épilepsie

En prévision d'une grossesse

Une consultation préconceptionnelle est recommandée pour évaluer la pathologie et les options thérapeutiques en vue d'une future grossesse.

Un autre médicament antiépileptique doit être administré avant la grossesse si cela est possible.

Si aucune autre option n'est disponible, la carbamazépine peut être utilisée.

Traiter une femme enceinte

Si une grossesse est envisagée, le traitement thérapeutique doit être évalué afin de substituer la carbamazépine.

Si la carbamazépine doit être poursuivie, il faut prévoir une supplémentation en acide folique (5 mg/j, 1 mois avant et 2 mois après la conception) et un diagnostic prénatal.

Avant 10 semaines d'aménorrhée (pendant la période d'organogenèse) :

Si possible, un autre médicament antiépileptique doit être administré pendant cette période.

Si aucune autre option n'est disponible, la carbamazépine à la dose efficace la plus faible peut être administrée.

Si la carbamazépine est administrée avant 10 semaines de gestation, la surveillance prénatale doit se concentrer sur le tube neural. [85]

Si la carbamazépine est poursuivie jusqu'à la naissance, il est prévu de donner à la mère de la vitamine K1 à la dose de 10 mg/j par voie orale au cours des 15 derniers jours de la grossesse. En salle d'accouchement, administrer 1 mg de vitamine K1 par voie intraveineuse ou intra musculaire au nouveau-né : dose pour les enfants à haut risque d'hémorragie.

La carbamazépine peut être prise après 10 heures du matin.

Si la carbamazépine est maintenue jusqu'à la naissance du bébé :

Prévoir de donner à la mère de la vitamine K1 à la dose de 10 mg/j par voie orale pendant les 15 derniers jours de sa grossesse.

Administrer 1 mg IM ou IV lente de vitamine K1 au bébé en salle de naissance : dose de l'enfant avec un risque hémorragique plus important (ANSM septembre 2014).

La carbamazépine peut être utilisée à partir de 10 semaines.

Dans le cas où la carbamazépine est maintenue jusqu'à la naissance du nourrisson, il est prévu de donner à la mère de la vitamine K1 à la dose de 10 mg/j par voie orale. Durant les 15 derniers jours de la grossesse.

En salle de naissance, donner au nourrisson 1 mg IM ou IV de vitamine K1 lente : dose d'enfant en cas de risque hémorragique plus important (ANSM septembre 2014).

Bien que l'efficacité d'une supplémentation en acide folique sous carbamazépine ne soit pas encore démontrée, elle peut être recommandée à la dose de 5 mg/jour 1 mois avant et 2 mois après la conception [230].

Suivi à long terme de l'enfant :

Même si aucune cause spécifique d'inquiétude n'ait été établie avec la carbamazépine comme pour tout enfant exposé de façon persistante à un médicament du système nerveux central pendant le développement intra-utérin, il convient par principe de prêter attention à l'évolution neurodéveloppementale de l'enfant.

Si une grossesse découverte pendant le traitement :

Avant 10 semaines, la suspension du traitement par carbamazépine est recommandée avec l'accord du spécialiste jusqu'à 10 semaines de gestation, fin de la phase d'organogenèse.

Si aucune autre option n'est disponible, la carbamazépine peut être poursuivie à la dose efficace la plus faible si cela est jugé nécessaire. Le tube neural doit être surveillé pendant la grossesse. Informer la patiente enceinte des effets secondaires de la carbamazépine.

Si la carbamazépine est maintenue jusqu'à la naissance du nourrisson :

Après 10 SA, Si une grossesse est détectée après 10 SA, l'arrêt de la carbamazépine à ce stade n'est pas nécessaire pour prévenir la déformation.

La carbamazépine peut être poursuivi si le médecin le juge indispensable.

En cas de troubles bipolaires

-Prise en charge d'une femme enceinte

Avant 10 semaines d'aménorrhée (pendant la période d'organogenèse) :

Si la situation le permet, un autre thymorégulateur doit être utilisé mais s'il n'y a pas d'autre option, la carbamazépine à la dose efficace la plus faible peut être utilisée.

Informez la patiente enceinte des effets secondaires de la carbamazépine.

En cas de douleur

- Prise en charge d'une femme enceinte

Avant 10 semaines d'aménorrhée (pendant la phase d'organogenèse) : si possible, un traitement alternatif de la douleur doit être pris pendant cette période. S'il n'y a pas d'autres options, la carbamazépine à la dose efficace la plus faible peut être administrée.

- Après 10 semaines de gestation, la carbamazépine peut être prise.

- Découverte d'une grossesse en cours de traitement

Le spécialiste conseille de suspendre la prise de carbamazépine jusqu'à 10 semaines après la fin de la phase d'organogenèse. S'il n'y a pas d'autre option, il peut continuer à prendre de la carbamazépine à la dose efficace la plus faible s'il estime que c'est indispensable. La surveillance prénatale portera en particulier sur le tube neural. [85]

Phenobarbital-primidone

Une consultation préconceptionnelle est recommandée pour examiner la pathologie et son traitement en vue d'une future grossesse.

En cas de grossesse, un autre médicament antiépileptique doit être pris si la situation le permet.

Si aucune autre option n'est possible, le phénobarbital peut être utilisé.

Comme il est prévu que les concentrations plasmatiques de phénobarbital diminuent pendant la grossesse, une dose plasmatique de référence de phénobarbital est recommandée avant le début d'une grossesse

Découverte d'une grossesse pendant le traitement

Pendant la période d'organogenèse : Avant 10 SA d'aménorrhée

Prévenir la patiente enceinte des effets du phénobarbital.

La surveillance prénatale se concentrera sur le cœur, le visage et les organes génitaux externes.

La suspension du traitement par phénobarbital est recommandée avec l'accord du spécialiste, au moins jusqu'à 10 SA.

Après 10 semaines de grossesse :

Si une grossesse est détectée après la période d'organogenèse, le phénobarbital n'empêchera plus le développement d'une malformation.

Informez la patiente enceinte des conséquences du phénobarbital pendant la grossesse si tout ou partie de l'exposition au phénobarbital a eu lieu pendant les 10 premières semaines d'aménorrhée.

Le cœur, le visage et les organes génitaux externes doivent être surveillés tout au long de la grossesse.

Traiter une femme enceinte

Avant 10 SA de gestation

Si aucune autre option n'est disponible, le phénobarbital à la dose efficace la plus faible peut être utilisée.

La surveillance prénatale doit porter sur le cœur, le visage et les organes génitaux externes si le phénobarbital est administré avant 10 SA.

Après 10 SA de grossesse

Un effet malformatif du phénobarbital n'est plus à craindre à ce stade de la grossesse et il est donc possible d'utiliser le phénobarbital.

La croissance fœtale sera évaluée si le phénobarbital est poursuivi, en particulier au cours du troisième trimestre.

Si le phénobarbital est maintenu jusqu'à l'accouchement, il faut envisager la possibilité d'une diminution des concentrations plasmatiques maternelles de phénobarbital tout au long de la grossesse (surveillance clinique et plasmatique) et augmenter la posologie si nécessaire.

Pendant les 15 derniers jours de la grossesse, la mère doit recevoir 10 mg/j de vitamine K1 par voie orale. [85]

Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né.

Une supplémentation de la mère en vitamine D au cours du 3^e trimestre semble pouvoir prévenir des perturbations du métabolisme phosphocalcique et de la minéralisation osseuse [79]

Le suivi de l'enfant à long terme :

Un suivi rapproché du développement neuro-comportemental de l'enfant est à instaurer et une prise en charge adaptée doit être mise en place au plus tôt en cas de nécessité. [85]

-AVK

Lors de la prévision d'une grossesse

Prévoir un rendez-vous pré-conceptionnel pour réévaluer le plan thérapeutique à la vue de la possibilité de prendre des AVK pendant la grossesse et proposer un autre traitement.

S'il n'y a pas d'autre option, maintenir la dose à 5mg/j si possible.

Si un traitement par AVK doit être pris à long terme, tout doit être mis en œuvre pour planifier la grossesse de manière à pouvoir le remplacer par un anti thrombotique plus approprié avant la conception.

-Si une grossesse est détectée pendant le traitement, elle doit être interrompue le plus rapidement possible (avant 8 semaines de gestation).

Rassurer la patiente en cas de Découverte de la grossesse avant 6 semaines d'aménorrhée.

Entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée

La surveillance prénatale se concentrera sur le visage, le squelette et le développement fœtal (embryopathie des AVK)

Si le médicament est arrêté avant 8 semaines de grossesse, le risque de malformation est comparable à celui rapporté dans la population générale. Si les AVK sont poursuivis après cette date, le risque serait de 6 à 10 %.

L'échographie fœtale doit ensuite se concentrer sur le massif facial et le squelette, ainsi que sur une évaluation de la croissance fœtale.

Si le médicament est prolongé ou repris au-delà du premier trimestre, il est raisonnable de suggérer une surveillance fœtale du système nerveux central. (Échographie ou même IRM). [85]

Cotrimoxazole

En préparation d'une grossesse

Éviter d'utiliser le cotrimoxazole pendant les 10 premières semaines d'aménorrhée en raison d'une augmentation probable de certaines anomalies avec ce médicament.

Pendant cette période, envisager une thérapie alternative. Si nécessaire, contacter le CRAT.

S'il n'y a pas d'autre option, informer la patiente des effets secondaires.

Il est théoriquement rationnel de fournir des suppléments d'acide folique au moins 1 mois avant et pendant les deux premiers mois de la grossesse.

En l'absence d'essais, aucune dose ne peut être donnée, bien que l'on puisse proposer 5 mg/j sur la base de la comparabilité avec d'autres cas.

Grossesse découverte pendant le traitement

En cas d'utilisation du cotrimoxazole après les 10 premières semaines d'aménorrhée :

Assurer la patiente que le cotrimoxazole présente un risque malformatif.

Le cotrimoxazole peut être maintenu pendant la durée estimée si nécessaire.

- Prise en charge d'une femme enceinte

Avant 10 semaines d'aménorrhée : un autre antibiotique est proposé en raison de l'augmentation possible de certaines anomalies par le cotrimoxazole.

Si aucune autre option n'est disponible, il est possible de prendre un complément d'acide folique 5mg par jour

Informez le patient des effets secondaires susmentionnés et le préparer à la surveillance échographique

Le cotrimoxazole peut être utilisé après 10 semaines d'aménorrhée. [85]

Fluconazole :

Rassurer la patiente en cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement

Envisager une alternative thérapeutique dans les candidoses vaginales et candidoses oro-pharyngées

En cas d'échec des remèdes locaux, contactez le CRAT.

***Le pharmacien
d'officine et les molécules
térogènes***

XIV Le pharmacien d'officine et les molécules tératogènes

Renseigner et orienter la femme enceinte au comptoir de l'officine n'est pas un acte simple. Il nécessite en effet une excellente expertise pharmacologique et physiologique, ainsi qu'une coopération efficace avec d'autres experts de la santé. Il est également essentiel de disposer de sources crédibles et actualisées pour analyser une ordonnance et répondre de manière appropriée à une demande spontanée. Après l'accouchement, les conseils de l'équipe officinale constituent une ressource cruciale dans le processus d'apprentissage des nouveaux parents.

1. Les sources d'informations disponibles :

L'équipe de pharmacie doit assurer une prise en charge optimale des femmes enceintes à l'officine.

Pour se faire, les bases de données comme celle du CRAT, du Vidal, les recommandations de la HAS et la mise en place de CRPV permettent des conseils plus adaptés à la grossesse.

1.1. Le Vidal

Le Groupe Vidal est une entreprise européenne qui occupe une position de leader dans le domaine de l'informatique et des systèmes d'information liés à la santé sur la base de référentiels validés. L'organisation fournit des informations sur les produits de santé à tous via le dictionnaire annuel Vidal, Internet et même une application pour smartphone.

Pour chaque spécialité, VIDAL utilise le RCP (Résumé des caractéristiques du produit) établi par le laboratoire où le produit est commercialisé. Le RCP est constitué de l'ensemble des informations scientifiques et techniques requises par les autorités de santé avant toute autorisation de mise sur le marché. [235]

1.2. L'ANSM

Le RCP est librement accessible sur le site de l'ANSM et constitue une source d'informations de référence pour les pharmaciens. Ceci est le texte officiel reconnu par les autorités sanitaires.

En effet, elle comporte une section intitulée " Grossesse et allaitement ", qui traite des risques potentiels pour l'enfant à naître suite à une exposition in utero, en tenant compte des preuves animales et cliniques disponibles. Cependant, les informations contenues dans cette partie sont courtes, succinctes et peu informatives en termes d'évaluation des risques, elles doivent donc être complétées par des informations provenant d'autres sources plus compétentes en la matière, telles que le CRAT et le CRPV). [236]

1.3. Le CRAT

Est un service de tératovigilance qui a été créé en 1975 dans le laboratoire de cytogénétique et d'embryologie pathologique du Professeur Taillemite (Hôpital Trousseau, CHU Saint-Antoine). Son financement est entièrement public et sans lien avec les firmes pharmaceutiques. Son but principal est de fournir des informations sur les risques des xénobiotiques pendant la grossesse (médicaments, infections, radiations...) exclusivement au corps médical (médecins, pharmaciens, sages-femmes...). [237]

Cet établissement est doté d'une équipe médicale composée de quatre médecins et deux pharmaciens spécialistes de l'ANSM et de l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Le CRAT travaille sur les risques tératogènes ou foetotoxiques de différents agents pendant la grossesse, les risques d'exposition pendant l'allaitement, les ramifications de l'exposition paternelle, les risques sur la fertilité féminine ou masculine via internet et un service hospitalier exclusivement réservé aux médecins, pharmaciens et sages-femmes. [238]

Le CRAT dispose des ressources nécessaires pour compiler les bibliographies les plus complètes sur chaque exposition : données animales, données cliniques publiées et non publiées, Après examen de ces données, le demandeur reçoit une synthèse adaptée à chaque situation clinique individuelle. Cela nécessite de prendre en compte plusieurs aspects pour chaque patient (dates d'exposition et doses précises, contexte pathologique, antécédents personnels et familiaux, etc.)

La réponse finale rassemblera des éléments d'évaluation du risque, mais aussi des éléments de surveillance éventuelle pendant la grossesse et à la naissance (diagnostic

anténatal, suivi biologique...) et tiendra compte d'un paramètre fondamental souvent négligé : le bénéfice attendu de la thérapie notamment dans le cadre de pathologies chroniques (épilepsie, troubles psychiatriques...). [237]

1.4. Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

Au niveau régional, la France a créé 31 centres. Le Centre de Pharmacovigilance de la Région Nord a été créé en 1983 est situé au Centre de Recherche du CHRU à Lille. Chaque CRPV est composé de médecins et de pharmaciens spécialisés en pharmacologie. [239]

Selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance, le CRPV doit enregistrer toutes les informations relatives à l'utilisation des médicaments pendant la grossesse et assurer le suivi des patientes. [240] le CRPV aide à diagnostiquer les effets indésirables chez les patients. Fournir aux femmes enceintes les données nécessaires pour des prescriptions appropriées. [239]

1.5. Le centre marocain de pharmacovigilance :

Le Centre National de Pharmacovigilance (CNP) a été créé en 1989, en collaboration avec le centre antipoison, dans le but d'assurer la sécurité sanitaire par la collecte exhaustive des notifications des effets indésirables des produits de santé. Une circulaire ministérielle (N° 2 DR/10) a été publiée en 1991, reconnaissant le Centre Marocain de Pharmacovigilance (CMPV) et incitant les professionnels de santé et le secteur pharmaceutique à déclarer les effets indésirables des médicaments.

La première version des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance a été publiée en 2003, avec la coopération de l'OMS, en tant que document officiel et avec l'accord du Ministère de la Santé. [289]

2. Des mesures visant à améliorer la sécurité de la délivrance de ces molécules

En vue de réduire les dangers liés à l'utilisation des médicaments à base d'acide valproïque et de ses dérivés, **les autorités sanitaires françaises** ont pris la décision de rendre obligatoire l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de la spécialité concernée à compter du 1er mars 2017.

En France, Un décret (n° 2017-550) publié au Journal Officiel le 16 avril 2017, étend cette mise en garde illustrée à tous les médicaments pour lesquels les risques tératogènes ou fœtotoxiques sont indiqués dans le RCP du produit. [167]

Trois modèles de pictogrammes sont fournis (figures : 55,56,57):



Figure 55 : Pictogramme « danger » réservé aux femmes enceintes [240]

Le premier modèle comprend un triangle rouge sur fond blanc dans lequel figure la silhouette d'une femme enceinte en noir accompagnée de la mention : "NOM DE LA SPÉCIALITÉ + GROSSESSE = DANGER" et du message "Ne pas utiliser chez (mentionner les personnes concernées) à moins qu'il n'existe aucune alternative thérapeutique".

La décision d'utiliser le médicament relève de la responsabilité du prescripteur, qui doit évaluer le rapport bénéfice/risque.



Figure 56 : Pictogramme « interdit » réservé aux femmes enceintes [241]

Le deuxième modèle comprend un cercle rouge sur fond blanc dans lequel figure une silhouette de femme enceinte en noir parcourue d'un trait rouge, accompagné de la mention : "NOM DE LA SPÉCIALITÉ + GROSSESSE = INTERDIT" et du message "Ne pas utiliser en (mentionner les noms des personnes concernées)".

Il sera apposé sur l'emballage des médicaments qui sont formellement contre-indiqués chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer sans contraception.



Figure 57 : pictogramme valproate de sodium et grossesses [242]

Le troisième modèle est consacré aux spécialités à base d'acide valproïque exclusivement indiquées dans le traitement de l'épilepsie. Il comporte un triangle rouge sur fond blanc renfermant la silhouette d'une femme enceinte en noir accompagnée de la mention "NOM DE LA SPÉCIALITÉ + GROSSESSE = DANGER" et du message "Ne pas utiliser chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer sauf en cas d'échec des autres traitements". Ce message est compatible avec l'AMM de ces spécialités, qui prévoit de ne les utiliser qu'en dernier recours chez les femmes enceintes en âge de procréer.

2.1. Réactions à la mise en place des pictogrammes de grossesse

Les pictogrammes "Danger" et "Interdit" s'appliquent à environ 60% des médicaments. Un tiers est concerné par le pictogramme "interdit", tandis que deux tiers sont concernés par le pictogramme "danger", cette mesure a suscité de nombreuses réactions.

La CRAT et l'Académie de médecine ont toutes les deux publié des déclarations contre l'utilisation de ces pictogrammes.

L'inquiétude la plus sérieuse est celle de l'arrêt brutal d'un traitement chronique sans assistance médicale. [243]

2.1.1. Réaction du CRAT

Comme le suggère le titre de l'article, « L'intention est bonne, le résultat est calamiteux, le CRAT exprime son point de vue sur la loi du 14 avril 2017. Après avoir informé les autorités sanitaires, l'organisme exprime son mécontentement.

Dans un premier temps, la CRAT rappelle qu'en réalité, 10% des médicaments mis sur le marché ont été démontrés comme étant tératogènes ou foeto-toxiques pour l'homme, or, aujourd'hui les pictogrammes couvrent désormais 60 à 70% des produits pharmaceutiques.

Le CRAT dénonce également le manque de précision quant aux produits de santé visés par cette mesure, le choix d'apposer le pictogramme étant réservé aux laboratoires, sans méthodologie précise, aucune distinction n'est faite entre les médicaments dont la toxicité est avérée et ceux dont les effets sont seulement évoqués mais non confirmés, ainsi que le fait que la toxicité a été démonstrative chez l'homme ou seulement chez l'animal.

Dans un des cas, les pictogrammes représentent un danger, tandis que dans l'autre, ils représentent une restriction. Pour le CRAT, cette distinction peut être mal comprise par les professionnels de la santé d'une part, mais surtout par les patients, car elle peut entraîner une perte de chance, puisque des patientes enceintes sous traitement peuvent l'interrompre sans avis médical, même si cela est nécessaire, en raison d'un pictogramme apposé sans fondement clinique.

Enfin, le CRAT souligne que l'organisation ne tiendra pas compte de ces pictogrammes et continuera à fonder sa démarche d'examen sur une étude du rapport bénéfice/risque des médicaments utilisés pendant la grossesse. [243]

Ainsi, le Maroc, comme la France, a suivi cette démarche basée sur des données et des méthodologies d'évaluation fondées sur l'examen du rapport bénéfice/risque des médicaments tératogène pris pendant la grossesse. Depuis que ce système d'évaluation a été mis en place, la sécurité des mères et de leurs nouveau-nés s'est améliorée.

La balance bénéfices/risques est une estimation des bénéfices pour la santé qu'un médicament donné peut apporter par rapport aux risques ou aux dommages potentiels que ce même médicament peut causer dans des circonstances d'utilisation spécifiques (par exemple, interactions avec d'autres médicaments) ou parce que son activité est associée à des effets indésirables sur certaines fonctions de l'organisme, plus ou moins fréquents et plus ou moins sévères. La valeur de la balance bénéfices/risques est déterminée principalement par la gravité et le pronostic de la pathologie à traiter, ainsi que par la toxicité du médicament. Plus la valeur est faible, moins l'état est grave.

Cette valeur doit être d'autant plus élevée que la maladie est bénigne. En effet, il est admis que les médicaments anticancéreux sont beaucoup plus toxiques que ceux destinés à soigner un simple rhume. Mais cette balance bénéfices/risques dépend aussi de la manière dont le médicament est utilisé.

En dehors des recommandations officielles, de l'usage légal et du bon usage, le médicament peut aussi entraîner des risques. [244]

2.1.2. Réaction de l'académie nationale de médecine

"Un objectif noble, des répercussions imprévisibles", l'Académie nationale des médecins s'inquiète également des effets de l'apposition de pictogrammes sur la grossesse et a publié un communiqué en février 2018. L'académie dénonce un manque de spécificité dans les termes de la loi, qui inciterait les entreprises à élargir leur champ d'apposition de pictogrammes pour se protéger. L'Académie nationale de médecine, comme le CRAT, déplore un manque de méthodologie : la notion de tératologie ou de fœto-toxicité doit-elle reposer sur des études humaines ou animales ? A la suite de l'application des pictogrammes, une véritable inquiétude, souvent injustifiée, peut placer les praticiens de santé dans une position délicate face aux préoccupations des femmes enceintes.

Les dangers de l'arrêt de médicaments critiques pendant la grossesse sont également abordés. L'Académie de médecine suggère de limiter l'utilisation du pictogramme "Interdit" aux médicaments dont la toxicité a été prouvée. Dans le cas des autres médicaments, l'Académie note que les échanges entre professionnels de la santé et patients fondés sur des bases de données fiables peuvent être suffisants. [245]

2.1.3. Réaction de l'ANSM

Le 22 novembre 2018, l'ANSM a publié un document destiné aux femmes enceintes intitulé "Médicaments pendant la grossesse : les bons réflexes." Ce livret évoque les dangers de médicaments sur le nouveau-né et propose "quatre règles d'or" :

- Discuter du désir de grossesse avec un spécialiste de la santé.
- Ne pas s'auto-médicamenter sans avoir reçu l'avis d'un professionnel de la santé.

- Informer tous les -prestataires de soins de santé de la grossesse et de l'utilisation probable de produits pharmaceutiques.
- Ne pas suspendre ou modifier un traitement sans avis médical.

L'ANSM rappelle la présence de pictogrammes de grossesse sur l'emballage de certains médicaments et conseille aux femmes enceintes de demander conseil à des professionnels de santé tels que les pharmaciens. [246]

3. L'officine face aux pictogrammes

L'utilisation de pictogrammes de grossesse peut susciter des inquiétudes chez les femmes enceintes.

Face à cette situation le site internet du Ministère des Solidarités et de la Santé a rendu accessible une page sur ces pictogrammes, mettant en garde les femmes enceintes qu'elles ne doivent en aucun cas interrompre leur traitement, même si elles ont pris un médicament portant l'un des trois pictogrammes. [247]

Le pharmacien doit être en mesure de répondre à ces patientes et de les rassurer en cas d'arrêt brutal de la médication ou de réduction de la posologie sans avis médical, parce qu'ils représentent un grand péril pour la santé de la femme enceinte ainsi que pour son fœtus. [247] Il est donc essentiel de communiquer aux patientes que la balance bénéfices/risques reste très majoritairement en faveur de la poursuite de ces médicaments et que leur arrêt brutal pourrait entraîner des dangers pour la mère et le fœtus.

Assurez aux futures mères que Lorsqu'un médecin prescrit un médicament, il en évalue les risques et les avantages potentiels. L'utilisation d'un médicament n'est justifiée que lorsque les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques encourus. De plus, les médecins envisagent les différentes conséquences qui résulteraient de l'arrêt des médicaments, les bénéfices et les risques potentiels ne peuvent jamais être déterminés avec une précision mathématique

Pour évaluer ces risques et ces bénéfices liés à la prescription d'un médicament, les médecins tiennent compte de la gravité du trouble et de son impact sur la qualité de vie des personnes concernées.

C'est pourquoi les professionnels de la santé recommandent de discuter des avantages et des risques du médicament en même temps que de sa prise, en expliquant de manière claire et détaillée les avantages d'une part et les risques d'autre part, afin d' éviter d'avoir des informations erronées et mal comprise.

En outre, les facteurs individuels de chaque patiente, qui peuvent influencer le rapport bénéfice/risque sont également expliqués. Cela permet de tendre vers une utilisation personnalisée des médicaments. [249]

Si une femme enceinte a pris une substance interdite pendant sa grossesse, elle doit immédiatement consulter un professionnel de la santé qui la conseillera ou la renverra à des spécialistes qui lui donneront des renseignements personnalisés.

L'étude de la situation doit se faire au cas par cas et nécessite des connaissances spécialisées qui tiennent compte de plusieurs critères (le médicament lui-même, la dose de médicament, la durée d'exposition pendant la grossesse etc... et qui peuvent conduire à un suivi adéquat de la grossesse

Dans le cas de grossesses prévues, les patientes pourraient recevoir un résumé succinct et facile à lire sur les avantages et les risques de médicament. Ainsi, lorsque la patiente rentre chez elle après sa consultation, elle aura toujours facilement accès aux données scientifiques sur le médicament et disposera de plus de temps pour prendre une décision éclairée sur leur choix de traitement

4. Le rôle du pharmacien dans la prévention du risque tératogène

Le plus grand risque de malformations fœtales se situe de la 3e à la 8e semaine après la conception. C'est donc une période pendant laquelle les patientes et les médecins prescripteurs peuvent encore ignorer la grossesse. Par conséquent, les pharmaciens doivent toujours envisager la possibilité d'une grossesse chez les femmes en âge de procréer [250].

Ainsi, en plus de se conformer aux exigences réglementaires spécifiques à certaines molécules, il s'assurera également d'être parfaitement conscient des risques liés à la grossesse lors de la libération de toute molécule tératogène et de la mise en place de mesures contraceptives efficaces. Le pharmacien ne doit pas oublier son rôle important dans la recommandation et le conseil en méthode de contraception

Le pharmacien est un interlocuteur privilégié qui offrira des informations sur les nombreux moyens actuels et vérifiera que la méthode choisie est suivie correctement, les conseillera également sur la manière d'éviter une exposition accidentelle à des substances chimiques tératogènes en leur rappelant de :

- Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne prenez jamais le médicament pour le donner à une autre personne.
- Rapportez tous les articles inutilisés ou endommagés à la pharmacie, puisque rien ne doit être jeté avec les médicaments.
- S'abstenir de donner son sang (ou son sperme dans le cas de molécules particulières) pendant toute la durée du traitement et, dans certains cas, pendant plusieurs mois après.
- Éviter d'écraser les comprimés et ouvrir les capsules et les gélules

En cas de contact direct avec le composant actif, il est indispensable de se laver les mains à l'eau et au savon.

Enfin, si une patiente prenant un médicament tératogène souhaite tomber enceinte, le pharmacien l'orientera vers le médecin prescripteur, qui réévaluera le traitement et envisagera de le remplacer par un médicament ne présentant pas de risque tératogène ou, le cas échéant, offrant le meilleur rapport bénéfice/risque pour la mère et l'enfant.

4.1. Conduite à tenir du pharmacien d'officine en cas d'exposition.

Dans le cadre de leur activité professionnelle, les pharmaciens peuvent être face à un médicament tératogène chez une femme enceinte. Cette exposition est la conséquence soit d'un manque de connaissance de la grossesse, soit d'un manque de conscience du danger parce que la femme a été mal informée et/ou a mal évalué le risque. Pour ce, toute exposition doit être révélée au médecin prescripteur.

Les dates de prise du médicament en rapport avec le déroulement de la grossesse doivent être vérifiées afin d'évaluer précisément l'influence de l'exposition sur l'embryogenèse. Le pharmacien sera en mesure de mieux informer le prescripteur à l'aide de

l'historique des délivrances ou du dossier pharmaceutique. Ensuite, une information détaillée sur les dangers reconnus de l'exposition pendant la grossesse sera nécessaire.

Grâce aux sources mentionnées ci-dessus, le pharmacien pourra appeler le médecin prescripteur pour lui donner des informations et peut-être lui recommander une option thérapeutique. Il pourra également le mettre en relation avec le centre régional de pharmacovigilance. Il sera également crucial d'envisager les répercussions de l'arrêt du médicament.

En effet, si la plupart des médicaments peuvent être interrompus sans danger, l'arrêt brutal de certains médicaments, tels que les antiépileptiques ou les immunosuppresseurs, pourrait mettre la mère face à des conséquences dangereuses comme la décompensation pathologique, exposant ainsi l'enfant à naître à un risque.

Le pharmacien doit donc avertir la patiente de ne pas interrompre son traitement sans consulter un médecin, même si une grossesse est constatée.

Si la patiente prend des médicaments tératogènes pendant la grossesse :

- Conseillez à la patiente de consulter son médecin dès que possible. Le médecin lui expliquera comment gérer et suivre sa grossesse. Il pourra demander des examens complémentaires et/ou l'orienter vers un spécialiste.
- Expliquez que le risque pour l'enfant est incertain. Cela dépendra de la durée et du moment d'exposition, des antécédents médicaux et sanitaires de la patiente, des risques inhérents à chaque médicament (fréquence des malformations, organes spécifiques, etc.). [250]

4.2. Conduite à tenir pendant la délivrance de quelque médicament tératogène

-rétinoïde

Les pharmaciens doivent respecter des directives spécifiques lorsqu'ils délivrent des rétinoïdes oraux à des femmes en âge de procréer.

Le pharmacien doit s'assurer que :

- la prescription initiale doit être rédigée par un dermatologue.
- Les renouvellements ne sont pas limités aux dermatologues, mais peuvent être rédigés par tout médecin : pour alitrétinone, le médecin peut renouveler les ordonnances à condition de ne pas dépasser 6 mois de traitement continu (5 renouvellements mensuels maximum) et pour l'acitrétine les renouvellements sont possibles à condition que le traitement ne dépasse pas un an, ensuite un nouveau rendez-vous dermatologique est nécessaire.
- Afin de garantir un suivi régulier, comprenant des tests de grossesse et une surveillance clinique et biologique par le médecin, la prescription et la délivrance doivent être limitées à 30 jours de traitement.
- Évaluer le degré de compréhension du patient.
- Lors de la prescription initiale : l'accord sur les soins et la contraception doit être signé.
- La délivrance doit être effectuée dans les 7 jours suivant la prescription.

Le pharmacien doit compléter la fiche- patiente en notant le nom de la spécialité délivrée, la date de la délivrance et la date du test de grossesse (plasma HCG).

- le pharmacien doit vérifier que la patiente a utilisé depuis au moins 1 mois une méthode de contraception hautement efficace (dont l'efficacité ne nécessite pas l'assiduité de l'utilisatrice, comme un dispositif intra-utérin ou un implant) ou deux méthodes de contraception complémentaires convenablement utilisables (si leur efficacité est dépendante de l'utilisatrice, comme les contraceptifs oraux et les préservatifs).
- Pour l'isostérone et l'alitretinoïne : Une contraception efficace est requise 1 mois avant le début du traitement et doit être maintenue tout au long du traitement et pendant au moins 1 mois après son arrêt.

-Pour l'acitretine elle est requise 1 mois avant le début du traitement et doit être prolongé pendant toute la durée du traitement et au moins 3 ans après la fin du traitement. [251]

-Avertissements à donner aux patients

-En raison du danger possible de l'isostérone et de l'alitrétine sur le fœtus, il est important d'éviter de donner du sang pendant la thérapie ou pendant 1 mois après l'arrêt du traitement.

Et avec l'acitrétine, il est nécessaire d'éviter de donner du sang pendant toute la durée du traitement et pendant trois ans après l'arrêt du traitement.

- la date de délivrance devra être précisée dans le dossier du patient.

-programme de prévention de la grossesse de l'AMM comporte :

Le programme de prévention de la grossesse de l'AMM contient un document de soins et d'accord sur la méthode de contraception un guide du médecin sur la prescription d'isotrétinoïne, une notice d'utilisation, une brochure de renseignements sur les moyens de contraception, une check-list pour la prescription d'isotrétinoïne, les instructions du pharmacien pour la délivrance d'isotrétinoïne ainsi qu'un carnet –patient [252]

-Acide valproïque

Une fiche patient a été élaborée comme document pédagogique dans la continuité des mesures de réduction des risques mises en place dans le cadre de l'exposition des femmes enceintes aux spécialités contenant du valproate de sodium ou un dérivé (génériques). Elle complète les trois documents précédemment accessibles aux professionnels de santé et aux patients (guide d'information pour les prescripteurs, livret d'information pour les patients et/ou leurs représentants et formulaire d'accord de soins). [254]

Le pharmacien doit :

Évaluez le besoin de conseils sur les méthodes contraceptives efficaces et orientez les patientes vers des spécialistes si nécessaire

S'assurer que la patiente ou son représentant a Compris les risques de l'utilisation du valproate pendant la grossesse pour l'enfant à naître, la nécessité de suivre une contraception efficace pendant le traitement et qu'il a obtenu la brochure d'information patiente.

S'assurer que le patient a reçu, rempli et signé le formulaire d'accord de soins (également rempli et signé par le médecin).

La copie signée doit être maintenu dans le dossier médical du patient. [253]

Une copie signée doit être fournie à la patiente et/ou à son représentant légal, en lui précisant qu'elle doit être conservée et remise au pharmacien comme condition de délivrance du médicament.

Demandez à la patiente de contacter le médecin si elle tombe enceinte ou si elle soupçonne qu'elle pourrait l'être, afin d'organiser un suivi approprié : suivi prénatal pour identifier tout problème de tube neural ou toute autre malformation et suivi postnatal de l'enfant.

S'assurer que l'ordonnance est rédigé par un spécialiste en neurologie, psychiatrie et ou pédiatrie

Le renouvellement doit être dans la limite d'un an, après lequel une réévaluation du traitement par un spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) est nécessaire.

Le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué régulièrement (au moins une fois par an) en particulier, en urgence en cas de grossesse, lorsqu'une femme envisage une grossesse ou lorsqu'une fille atteint la puberté. [255]

En l'absence des documents normalement exigés, l'agence de santé préconise aux pharmaciens de délivrer quand même le médicament et de prendre contact en urgence avec le prescripteur car l'arrêt du traitement ne doit pas être brutal, même si la patiente est enceinte ou envisage une grossesse. [256]

Mycophélonate

Le pharmacien peut exceptionnellement délivrer ce médicament en l'absence d'accord de soins et à condition d'avoir tenté de contacter le prescripteur et sous réserve que le rapport bénéfice/risque pour le patient reste en faveur de la délivrance.

Il doit alors :

- formaliser la dispensation en rédigeant une intervention pharmaceutique (IP) dans le dossier du patient.
- transmettre cette IP, de manière sécurisée de préférence, au praticien et la citer sur l'ordonnance.

Fournir un formulaire type d'accord de soins que la patiente présentera à son médecin, aussi bien qu'une brochure d'information.

Ces documents, l'accord de soins et la brochure, sont accessibles sur les sites de l'ANSM et du Cespharm. L'Ordre des pharmaciens fait remarquer que la responsabilité du pharmacien demeure engagée.

Trois documents ont été mis à jour pour réduire le risque d'exposition au mycophénolate mofétil pendant la grossesse : éditions 2018 du « Guide pour les patient », du « Guide du personnel de santé » et du « Formulaire d'accord de soins pour les patients en âge de procréer ».

Voir site de 3 documents [258]

Contraception pour les femmes en âge de procréer :

Pour les patientes susceptibles d'avoir des enfants, deux méthodes de contraception sont toujours recommandées, mais elles ne sont plus obligatoires : « Au moins une méthode de contraception efficace doit être utilisée avant, pendant et dans les 6 semaines suivant le traitement. [257]

Misoprostol

Les produits de spécialité MisoOne® et Gymiso® ne peuvent pas être distribués aux patients en pharmacie et sont réservés à un usage professionnel.

Si la patiente se présente à la pharmacie avec une prescription d'une de ces spécialités, il vous appartiendra de contacter le prescripteur pour assurer sa prise en charge thérapeutique. [259]

Méthotrexate

Après les signalements de plusieurs erreurs médicamenteuses ayant entraîné des conséquences graves voire mortelles, l'ANSM a publié un rappel sur les modalités de prise du méthotrexate.

Par conséquent, il est recommandé aux pharmaciens de s'assurer que le patient a compris les conditions de prise du médicament, en particulier la fréquence : une fois par semaine.

Afin d'éviter tout risque, la date d'e prise doit être précise sur la prescription et la boîte délivrée.

Le pharmacien doit également fournir au patient un formulaire précisant la date d'administration à chaque délivrance du médicament.

L'absence de grossesse doit être vérifiée par un test de grossesse avant la prise de méthotrexate.

Si des femmes en âge de procréer sont sous traitement, des mesures contraceptives efficaces doivent être prises pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. [79]

AVK

-La délivrance de plusieurs boîtes d'AVK pour la même patiente doit être signalée au pharmacien. Eviter la co-prescription de plusieurs antivitamines K pour la même patiente.

Encourager la patiente à compléter et à examiner son dossier pharmaceutique.

La vérification finale de l'ordonnance (concordance entre les traitements délivrés et la prescription).

Informez vos patientes de l'utilisation du carnet AVK.

Les patientes ne doivent pas hésiter à consulter leur pharmacien pour l'édition d'un plan de prise (voir tableau 3) ci-dessus :

Tableau 3: plan de prise des médicaments [260]

	Matin	Midi	Soir	Commentaire
Médicament A	1 comprimés		1 comprimé	
Médicament B	2 gélules			
Médicament C		1 sachet		A prendre avec un grand verre d'eau
Médicament D			2 comprimé	Si besoin

Le pharmacien doit s'assurer que la patiente est consciente de :

L'importance de son traitement, de la nécessité de respecter les modalités de suivi, des risques relatifs aux problèmes d'observance (les infirmières doivent signaler tout risque ou problème d'observance au médecin), des risques liés à l'automédication (inviter la patiente à se tourner systématiquement vers un professionnel de santé pour un conseil) et l'importance de son mode de vie (alimentation, tabagisme, sports déconseillés). [261]

Phénobarbital-Primidone -Topiramate

- Il convient de s'assurer que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte.
- Les patientes doivent être averties des risques associés à la prise de phénobarbital pendant la grossesse et de la nécessité de prévoir à l'avance une grossesse planifiée.
- Les femmes en âge de procréer doivent suivre une contraception efficace et continue pendant le traitement et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement).

Du fait que le phénobarbital est inducteur d'enzymes, il peut entraîner un dysfonctionnement des contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone. Si une association est nécessaire, il faut employer un autre type de contraception, comme la contraception mécanique.

-Si une femme envisage de devenir enceinte, Une visite pré-conventionnelle est recommandée par le pharmacien.

- Si une option thérapeutique moins tératogène n'est pas disponible, le traitement doit être interrompu.

- Le pharmacien doit informer la patiente des risques.

Lithium :

Analyses sanguines : assurez-vous que le médecin a recommandé des analyses sanguines régulières aux patientes au début du traitement, (lithiémie) car le fonctionnement du traitement repose sur la quantité de lithium dans le sang (lithiémie). Cette prise de sang doit toujours être effectuée à la même heure (avant la prise du médicament le matin) et si possible, par le même laboratoire. En cas de fièvre, de maladie, de diarrhée, de vomissements, de chaleur ou de déshydratation, la quantité de lithium dans le sang peut augmenter.

Prise de poids : Ce médicament a le potentiel d'induire une prise de poids. Pour éviter une prise de poids excessive, il faut demander à la patiente, dès le début du traitement, de mesurer fréquemment son poids (une fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois), d'éviter les boissons sucrées, les sucreries, de grignoter entre les repas et de mettre en pratique une ou plusieurs activités physiques. Après trois mois de thérapie, une augmentation de poids de plus de 5 kg nécessite une consultation nutritionnelle.

Mode de vie : conseillez à la patiente d'éviter les épisodes récurrents de privation de sommeil et l'utilisation de stimulants tels que le café, le thé, le cola et les narcotiques.

Alimentation : la quantité de sel dans l'alimentation peut affecter la quantité de lithium dans le sang, consulter au préalable son médecin.

La patiente ne doit pas entamer le régime alimentaire sans sel sans consulter préalablement son médecin.

Certains troubles peuvent modifier la quantité de sel dans l'organisme : nous perdons du sel lorsque nous transpirons excessivement ou lorsque nous avons de la fièvre, une maladie, des vomissements ou de la diarrhée. Il est essentiel de boire suffisamment d'eau.

Demandez à la patiente d'éviter de prendre tout médicament qui n'a pas été recommandé par son médecin sans l'avis du pharmacien, les interactions peuvent être dangereuses.

Demander à la patiente de prévenir son médecin en cas de désir de grossesse, dans la mesure où un suivi particulier est nécessaire. [263]

4.3. Quelques médicaments utilisables chez la femme enceinte :

La grossesse est une période à risque pour la prise de médicaments, en raison des effets potentiellement graves sur le futur nourrisson.

Cependant, de nombreux médicaments n'ont aucun effet négatif pendant la grossesse, ni sur la mère ni sur le nourrisson. Il s'agit de médicaments autorisés (si nécessaire), pour lesquels les données cliniques sont formelles.

(Le tableau 4) ci-dessous représente quelques médicaments autorisés pendant la grossesse chez la femme enceinte.

Tableau 4: Quelques médicaments utilisables pendant la grossesse [264]

Classe	Médicaments utilisables
Médicaments antispasmodiques et analgésiques	Antispasmodiques musculotropes : Phloroglucinol Morphine (en fin de grossesse, risque de dépression respiratoire chez le nouveau-né) Analgésiques purs : Paracétamol
Médicaments anti-infectieux	Pénicillines : pénicillines M (Isoxalolylpénicillines), pénicilline G et V, carboxypénicillines aminopénicillines, pivmécillinam Céphalosporines, streptogramines Macrolides : spiramycine, érythromycine, midécamycine, josamycine. Antituberculeux : éthambutol, isoniazide, rifampicine Antifongiques per os : nystatine, amphotéricine B, miconazole
Médicaments anti-inflammatoire	colchicine Corticoïdes
Médicaments utilisés en cardiologie	Antiarythmique : quinidine, striadyne Digitalique, furosémide(en cas d'urgence) Dérivés nitrés Antihypertenseurs : aténolol, labétalol, dihydropyridiques inhibiteurs calciques,
Médicaments utilisés en endocrinologie	Hormothérapie substitutives
Médicaments utilisés en gastro-entérologie	Antiemétisants : Métopimamide, métopimazine, odansétron Antiacides : inhibiteurs de la pompe à protons, hydroxyde de magnésium hydroxyde d'aluminium, phosphate d'aluminium Laxatifs : laxatifs mucilagineux, lactulose
Médicaments utilisés en hématologie	Antianémiques : acide folique, sels de fer, vitamine B12 Anticoagulants : héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire
Médicaments utilisés dans les troubles métaboliques	Antidiabétiques : insuline Divers : vitamine D, vitamine B1, chlorure de calcium ou de potassium
Médicaments utilisés en neurologie	Antiépileptique : benzodiazépines sans restriction, lamotigine
Médicaments utilisés en en obstétrique	Salbutamol Progestérone et didrogestérone
Médicaments utilisés en ophtalmologie	Acétazolamide par voie IV en urgence (glaucome aigu)
Médicaments utilisés en parasitologie	antipaludéens : chloroquine, proguanil, quinine Amœbicides de contact : tilbroquinol Anthelminthiques : pipérazine, Voire niciosamide
Médicaments utilisés en pneumologie	Bronchodilatateurs bêta-2stimulants : terbutaline salbutamol, cromoglycate disodique Antitussifs opiacés : codéthyline et codéine
Vaccins qui peuvent être administrés sans risque particulier chez les femmes enceintes	Vaccin antigrippal Vaccin antipoliomyélitique Vaccin antitétanique Vaccin antirabique Vaccin anti hépatique B Aucun vaccin vivant atténué

Conclusion

XV. Conclusion

Les anomalies congénitales sont l'une des principales causes de morbidité et de mortalité néonatales et infantiles dans le monde. Elles se définissent comme étant des anomalies de structure ou de fonction, y compris des troubles métaboliques qui se manifestent à la naissance.

Les anomalies congénitales ont une étiologie complexe qui est déterminée par la combinaison de variables génétiques et environnementales.

À travers ce document, nous avons voyagé au cœur de l'histoire de la tératologie, en assistant à la transition de la tératologie ancienne (mythes et légendes) à la tératologie moderne connue sous le nom de tératologie expérimentale, ainsi qu'à la controverse sur la thalidomide, le premier médicament tératogène.

Nous avons vu dans une autre partie les médicaments qui possèdent des effets tératogènes, retenus pour cette étude sur la base de données provenant de sources d'information telles que l'ANSM, Vidal...) et le Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT).

Cette thèse présente aborde les données précliniques et les malformations observées chez les nourrissons exposés à chacune de ces molécules, soumises à la pharmacovigilance après leur commercialisation, toujours dans le but de prévenir d'éventuelles conséquences nuisibles

Lors de la dispensation en pharmacie, les médicaments tératogènes (les rétinoïdes, l'acide valproïque et ses sels, mycophénolate ...) doivent être accompagnés d'un accord de soins et de contraception.

Par ailleurs, une conduite à tenir en cas d'exposition de la grossesse est proposée, ainsi que les alternatives thérapeutiques possibles en cas de découverte ou de désir de grossesse, afin d'éviter une interruption de traitement ou un changement brutal, qui pourrait entraîner des conséquences graves pour la mère et l'enfant à naître.

En dernier lieu, toutes les mesures de prévention du risque tératogène mises en place par les autorités sanitaires et notamment les conditions de prescription et délivrance sont évoquées et leur impact apprécié en fonction du nombre de grossesses encore exposées.

Sans passer sous silence la réalité du pharmacien qui peut se retrouver dans une situation délicate lorsqu'il délivre un médicament avec un pictogramme de femme enceinte, produisant une inquiétude injustifiée, voire une remise en cause du conseil. Pourtant, l'ANSM incite les femmes enceintes à se renseigner auprès des pharmaciens.

Résumés

Résumé

Titre : médicaments et tératogénie

Auteur : BOUTOTO RANIA

Mots clés : Grossesse — congénitales- tératovigilance- - Dispensation -Médicament

En dépit des croyances répandues, de nombreux médicaments sont susceptibles d'être utilisés pendant la grossesse. Le risque tératogène porte sur un nombre limité de médicaments. Ce risque rare et non systématique provoque des anomalies importantes, qui sont souvent fatales ou gravement débilitantes. Il est donc associé à une exposition au premier trimestre de la grossesse, ainsi que, au-delà du premier trimestre de la grossesse l'agression pharmacologique toxique peut affecter le développement du fœtus ou la croissance de certains organes.

Dans certaines circonstances, la poursuite du traitement avec un médicament considéré comme "dangereux pendant la grossesse" peut être bénéfique car l'arrêt du médicament peut avoir des répercussions plus importantes que la poursuite du traitement. Un suivi régulier est nécessaire dans ces circonstances.

Le pharmacien d'officine joue un rôle essentiel dans la délivrance des médicaments et doit pleinement assumer sa responsabilité envers la femme enceinte en étant un éducateur de santé.

Afin de conduire ses patientes vers l'option thérapeutique optimale, le pharmacien doit fréquemment rafraîchir ses connaissances sur les indications pharmacologiques des médicaments tératogènes à travers les publications de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) ou d'autres organismes de santé comme le CRAT.

Le pharmacien est responsable de chaque délivrance et doit être en mesure de rassurer ses patientes sur leurs préoccupations et leurs inquiétudes.

Abstract

Title : drugs and teratogenesis

Author : BOUTOTO RANIA

Keywords : Pregnancy -teratology- congenital- teratovigilance- dispensing- drugs

Despite common beliefs, many drugs can be used during pregnancy. The teratogenic risk relates to a limited number of drugs. This rare and non-systematic risk causes significant abnormalities, which are often fatal or severely debilitating. It is therefore associated with exposure in the first trimester of pregnancy, as well as, beyond the first trimester of pregnancy toxic pharmacological aggression may affect fetal development or the growth of certain organs.

In some circumstances, continued treatment with a drug considered "unsafe during pregnancy" may be beneficial because stopping the drug may have a greater impact than continuing treatment. Regular monitoring is necessary in these circumstances.

The dispensing pharmacist plays an essential role in the delivery of medications, and must fully assume his or her responsibility to the pregnant woman by being a health educator.

In order to lead their patients to the optimal therapeutic option, pharmacists must frequently refresh their knowledge of the pharmacological indications of teratogenic drugs through publications from the French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products (ANSM) or other health organizations such as the CRAT.

They are responsible for each delivery and must be able to reassure their patients about their concerns and worries.

ملخص

العنوان: الأدوية والتشوهات الخلقية

من طرف: بوطوطو رانية

الكلمات الأساسية: رقابة - حمل - صرف الأدوية - تشوهات خلقية - الأدوية

من المعتقدات الشائعة ان تناول الأدوية خلال فترة الحمل يلحق الازى بالجنين لكن الامر يتعلق فقط ببعض الادوية التي قد تؤدي الى تشوهات خلقية نادرة او جسيمة تكون في غالب الاحيان مستعصية العلاج او حتى قاتلة خاصة خلال مرحلة تكون الجنين مما يؤثر على نموه او نمو بعض اعضائه

ولكن في بعض الحالات الاستمرار في تناول بعض العقارات الغيرالأمنة أو الخطيرة خلال فترة الحمل قد يكون مفيدا و ذا فعالية

لان ايقاف الدواء قد تكون له تداعيات أكثر خطورة من الاستمرار باخذه وتبقى في هذه الحالة المراقبة المنتظمة ضرورية لضمان صحة الجنين وتفاذي اي تشوه خلقي.

اما عن الصبدلي فيبقى له الدور الاساسي في توصيل الادوية وعليه تحمل المسؤولية بالكامل اتجاه المرأة الحامل بحكم انه مرشد صحي يوجه مرضاه نحو الخيار العلاجي الامثل لذا عليه ان يجدد معرفته بشكل متكرر بالمؤشرات الدوائية ودواعي استعمال الادوية خاصة التي تشكل خطرا وذلك من خلال منشورات الوكالة الوطنية لسلامة الادوية والمنتجات الصحية (ANSM). أو المنظمات الصحية الاخرى مثل CRAT

أنه مسؤول عن كل عملية تسليم ويجب عليه أن يكون قادرا على طمئنة مرضاه بشأن مخاوفهم واهتماماتهم.

Références

- [1] T. W. Sadler, « Langman's Medical Embryology », 8Th Edition, 1 avril 2000, p. 482.
- [2] Développé par les Universités de Fribourg, Lausanne et Berne (Suisse) et sous l'égide du Campus Virtuel Suisse, « embryologie humaine ». [En ligne]. [Consulté le 10 juin 2021] Disponible sur <http://www.embryology.ch/francais/gnidation/resumenidation01.html> juin
- [3] William Larsen « Embryologie humaine. 3^{eme} édition », 9 août 2001 p.21 à 87
- [4] U. F. O. Themes, « Neural Crest », Basicmedical Key (blog), [en ligne]. [Consulté le 16 juillet 2021] disponible sur : <https://basicmedicalkey.com/neural-crest/>.
- [5] Kunze J, Nippert I. Genetics and malformations in art. Berlin: Grosse Verlag; 1986.
- [6] Bialostocki J, Dauzot PE, Senechal P. L'art du XVe siècle. Le Livre de Poche; 1993.
- [7] Kappler CC. Monstres, démons et merveilles à la fin du Moyen Age. Paris: Editions Payot; 1999. p. 348.
- [8] Wolff-Quenot MJ. Des monstres aux mythes. Paris: Trédaniel eds; 1996. p. 296.
- [9] Lascault G. Le monstre dans l'art occidental. Paris: Klincksieck; 2004.
- [10] Stahl A, Tourame P. [From teratology to mythology: ancient legends]. Arch Pediatr. déc 2010;17(12):1716-24.
- [11] Fischer JL. Monstres. Histoire du corps et de ses défauts. Paris: Syros/Alternatives; 1991.
- [12] Isidore Geoffroy Saint-Hilaire, Histoire générale et particulière des Anomalies de l'organisation chez l'homme et les animaux, ouvrage comprenant des recherches sur les caractères, les lois et les causes des Monstruosités de variété et des défauts de conformation, ou traité de Tératologie. Paris, Baillière, t. I. 1832 ; consulter l'introduction.
- [13] Jean-Louis Fischer, « L'Encyclopédie présente-t-elle une pré-science des monstres ? », *Recherches sur Diderot et sur l'Encyclopédie* 16, n° 1 (1994): 133-52, <https://doi.org/10.3406/rde.1994.1252>.
- [14] Fischer, J. L. "Le Concept Expérimental Dans L'œuvre Tératologique D'Etienne Geoffroy Saint-Hilaire." *Revue D'histoire Des Sciences* 25, no. 4 (1972): 347-64
- [15] Rostand Jean. Etienne Geoffroy Saint-Hilaire et la tératogenèse expérimentale. In: Revue d'histoire des sciences et de leurs applications, tome 17, n°1, 1964. pp. 41-50.
- [16] S. V. Rajkumar, "Thalidomide: tragic past and promising future," Mayo Clinic Proceedings, vol. 79, no. 7, pp. 899–903, 2004.
- [17] N. Vargesson, "Thalidomide-induced limb defects: resolving a 50-year-old puzzle," BioEssays, vol. 31, no. 12, pp. 1327–1336, 2009.
- [18] W. Lenz, "A short history of thalidomide embryopathy," Teratology, vol. 38, no. 3, pp. 203–215, 1988.
- [19] F. O. Kelsey, "Drug embryopathy: the thalidomide story," Maryland State Medical Journal, vol. 12, pp. 594–597, 1963
- [20] Uhl K, Cox E, Rogan R, Zeldis JB, Hixon D, Furlong L-A et al. Thalidomide use in the US : experience with pregnancy testing in the S.T.E.P.S. programme. Drug Saf. 2006;29(4):321-9.
- [21] Schuler-Faccini L, Soares RCF, de Sousa ACM, Maximino C, Luna E, Schwartz IVD et al. New cases of thalidomide embryopathy in Brazil. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. sept 2007;79(9):671-2.
- [22] F. ENCHA-RAZAVI. E. ESCUDIER. : Embryologie humaine. 4^{eme} édition, septembre 2008 ELSEVIER MASSON
- [23] De Chasse et Ussm Rieux-Théhillac, « P12 - ETAT CIVIL P12 - URBANISME P13 - DEFIBRILLATEUR P13 - CADEAU DE NAISSANCE P13 - LES 100 ANS DU PÈRE PONDARD », s. d. 28.

- [24] « Collège Français des Pathologistes (CoPath) pathologie de développement : malformations congénitales » [Consulté le 20juin2021]. Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_5/site/html/cours.pdf
- [25] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet : Agénésie des valves pulmonaires ». [en ligne] [Consulté le 24juin2021]https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=982
- [26] Sténose pylorique illustration de vecteur. Illustration de la douleur - 124505009 [Internet]. [Consulté le 24juin 2022]. Disponible sur : <https://fr.dreamstime.com/sténose-pylorique-image124505009>
- [27] « Anencéphalie », Neufmois.fr (blog), 28 octobre 2014, [Consulté le 24juin2021]<https://www.neufmois.fr/le-dictionnaire-de-la-grossesse/anencephalie>.
- [28] Myelodysplasia (myelomeningocele, spinal bifida) - Pediatrics - Orthobullets [Internet]. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur : <https://www.orthobullets.com/pediatrics/4085/myelodysplasia-myelomeningocele-spinal-bifida>
- [29] Malformation oculaire - Microphthalmie / Anophthalmie [Internet]. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur : <https://www.dcm-oculariste.ch/malformation-oculaire/>
- [30] Timothé est né avec une microtie majeure de l'oreille gauche : Ses parents cherchent des fonds pour financer une intervention | Jean-Marc Morandini [Internet]. [Cité 25 juin 2021]. Disponible sur : <https://www.morandinisante.com/article-sante-358503-timothe-est-ne-avec-une-microtie-majeure-de-l-oreille-gauche-ses-parents-cherchent-des-fonds-pour-financer-une-intervention.html>
- [31] Ostéopathe MH. Plagiocéphalie du nourrisson | Marina Hatziathanassiou - Ostéopathe D.O.F [Internet]. Marina Hatziathanassiou. 2018 [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.osteogobelins.com/plagiocephalie/>
- [32] Fondation Hopale - Pied bot varus équin [Internet]. [cité 25 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.fondation-hopale.org/Programmes/Enfant/Pied-bot-varus-equin>
- [33] Futura DS et. Définition | Syndactylie | Futura Santé [Internet]. Futura. [cité 30 déc 2021]. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-syndactylie-14456/>
- [34] Omphalocele (Organs outside of body) | Children's Wisconsin [Internet]. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur : <https://childrenswi.org/medical-care/fetal-concerns-center/conditions/infant-complications/omphalocele>
- [35] Gastroschisis | Pavilion for Women [Internet]. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: <https://women.texaschildrens.org/program/texas-childrens-fetal-center/conditions-we-treat/gastroschisis>
- [36] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet : Exstrophie de la vessie ». [Internet]. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=93930
- [37] Organisation mondiale de la santé, OMS, « Principaux repères sur les anomalies congénitales ». [Internet]. [cité 24 juin 2021]. disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies> (consulté le avr. 01, 2021).
- [38] Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M et al. Maternal and child undernutrition : global and regional exposures and health consequences. Lancet. 2008; 371(9608): 243-60. PubMed [Google Scholar]
- [39] Instat et ICF Marco. Enquête démographique et de santé Madagascar 2008-2009, Madagascar. 2010. Google Scholar
- [40] L. Ravaoarisoa, J. Rakotonirina, D. Andriamandrisoa, P. Humblet, et J. de Dieu, « Habitude alimentaire des mères pendant la grossesse et l'allaitement, région Amoron'i Mania Madagascar : étude qualitative », Pan Afr Med J, vol. 29, 2018, doi: 10.11604/pamj.2018.29.194.12873.
- [41] N. Ami, M. Bernstein, F. Boucher, M. Rieder, et L. Parker, « Le folate et les anomalies du tube neural : le rôle des suppléments et des aliments enrichis », Paediatr Child Health, vol. 21, no 3, p. 150-154, avr. 2016.

- [42] « OMS | La supplémentation en iode pendant la grossesse ». [Internet] (Consulté le avr. 28 novembre 2021). disponible sur : https://www.who.int/elena/titles/commentary/iodine_pregnancy/fr/
- [43] « CRÉTINISME : Définition de CRÉTINISME ». [Internet] (consulté le 28 novembre 2021). Disponible sur : <https://www.cnrtl.fr/definition/cr%C3%A9tinisme>
- [44] Iconographie [Internet]. [cité 1 déc 2021]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_5/site/html/iconographie2.htm
- [45] Rochefort M. Grâce à leurs cellules souches, des médecins ont pu rendre la vue à des enfants atteints de la cataracte [Internet]. Daily Geek Show. 2016 [cité 30 déc 2021]. Disponible sur : <https://dailygeekshow.com/cataracte-cellules-souches/>
- [46] HAS. Phénylcétonurie. Protocole national de diagnostic et de soins. [cité 2 sep 2021]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/ald_17_pnds_pcu_web.pdf, 4 mars 2013
- [47] Berrébi A. Phénylcétonurie. Maladies rares et grossesse de A à Z. Flammarion Médecine-Sciences ed. Paris ; 2008. p. 484-7.
- [48] ACOG Committee Opinion No.449 : Maternal phenylketonuria. Obstet Gynecol. 2009 ; 114:1432-3.
- [49] Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. N Engl J Med. 1980 ; 303:1202-8.
- [50] Hoeks MP, den Heijer M, Janssen MC. Adult issues in phenylketonuria. Neth J Med. 2009 ; 67:2-7.
- [51] Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy : pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. Am J Clin Nutr. 2012 ; 95:374-82.
- [52] Abadie V. Phénylcétonurie maternelle et reproduction : comment ne pas perdre les bénéfices du dépistage. Les dossiers de l'obstétrique. 2002 ; 310:25-9
- [53] N. Prabhu et al. « First trimester maternal tobacco smoking habits and fetal growth », Thorax, vol. 65, no 3, p. 235-240, mars 2010, doi : 10.1136/thx.2009.123232.
- [54] Jauniaux E, Gulbis B, Acharya G, Thiry P, Rodeck C. Maternal tobacco exposure and cotinine levels in fetal fluids in the first half of pregnancy. Obstet Gynecol. janv 1999 ; 93(1):25-9.
- [55] Information, National Center for Biotechnology, U. S. National Library of Medicine 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, et 20894 Usa. « Le Syndrome d'alcoolisme Foetal ». *Paediatrics & Child Health* 7, n° 3 (mars 2002) : 181.
- [56] Bingol N, Fuchs M, Diaz V, et al. Teratogenicity of cocaine in humans. J Pediatr. 1987 ; 110(1):93-96.
- [57] S. R. Snodgrass, « Cocaine babies : a result of multiple teratogenic influences », *J Child Neurol*, vol.9, n° 3, p. 227-233, juill. 1994, doi : 10.1177/088307389400900302.
- [58] Luteijn JM, Brown MJ, Dolk H. Influenza and congenital anomalies : a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. avr 2014 ; 29(4) :809-23.
- [59] Whittembury A, Galdos J, Lugo M, Suárez-Ognio L, Ortiz A, Cabezudo E, et al. Congenital Rubella Syndrome Surveillance as a Platform for Surveillance of Other Congenital Infections, Peru, 2004–2007. The Journal of Infectious Diseases. 1 sept 2011 ; 204(suppl_2) :S706-12.
- [60] Didier Armengaud, *Pédiatrie*, Paris, Estem, 2003, 562 p
- [61] Whitley RJ, Corey L, Arvin A, et al. Changing presentation of herpès simplex virus infection in neonates. J Infect Dis 1988 ; 158 :109e16.
- [62] American Academy of Pediatrics. In : Peter G, editor. 1997 Red Book : Report of the Committee on Infectious Diseases. 24e éd. Elk Grove Village, Ill : American Academy of Pediatrics ; 1997. p. 266e76.

- [63] 63- Guide des enfants en bonne santé,(internet) Vidal, 2006 « Varicelle et grossesse - VIDAL », consulté le 10 septembre 2021, <https://www.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/varicelle/grossesse.html>.
- [64] National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention (U.S.). Division of STD Prevention, « Sexually Transmitted Disease Surveillance 2018 » (CDC, septembre 2019), <https://doi.org/10.15620/cdc.79370>.
- [65] L'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) et Commission internationale de protection radiologique, « Grossesse et exposition aux rayonnements ionisants », Publication CIPR 105, 2011, 72.
- [66] Anger GJ, Miller PM. Pharmacokinetic studies in pregnant women. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 ; 83(1):184–187.
- [67] Watanabe O. Current evaluation of teratogenic and fetotoxic effects of psychotropic drugs. *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 2014 ; 116(12) :996–1004.
- [68] Walfisch A. Maternal depression and perception of teratogenicity. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2012 ; 19(3):e376–e379.
- [69] Lupattelli A, Picinardi M, Einarson A, et al. Health literacy and its association with perception of teratogenic risks and health behavior during pregnancy. *Patient Educ Couns.* 2014;96(2):171–178.
- [70] Daud AN, Bergman JE, Bakker MK, et al. Pharmacogenetics of drug-induced birth defects: the role of polymorphisms of placental transporter proteins. *Pharmacogenomics.* 2014 ; 15(7):1029–1041.
- [71] van Gelder MM, van Rooij IA, Miller RK, et al. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update.* 2010 ; 16(4):378–394.
- [72] Icenogle LM, Christopher NC, Blackwelder WP, et al. Behavioral alterations in adolescent and adult rats caused by a brief subtoxic exposure to chlorpyrifos during neurulation. *Neurotoxicol Teratol* 2004 ; 26:95-101.
- [73] Sanjarmoosavi N, Sanjarmoosavi N, Shahsavan M, et al. Teratogenic effects of sulfur mustard on mice fetuses. *Iran J Basic Med Sci.* 2012;15(3):853–859.
- [74] Drug use During Pregnancy and Breast-Feeding: A classification system for drug information - Berglund - 1984 - *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* - Wiley Online Library
- [75] Classification of drugs for teratogenic risk: An anachronistic way of counseling - Merlob - 2002 - *Teratology* - Wiley Online Library...
- [76] Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? *Drug Saf.* sept 2000;23(3):245-53.
- [77] Research C for DE and. Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule. FDA [Internet]. 3 mai 2021 [cité 30 septembre 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule>
- [78] ANSM. Dossier : médicaments et grossesse [Internet]. [cité 3 novembre 2021]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/(offset)/1)
- [79] VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin [Internet]. VIDAL. [cité 3 novembre 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/>
- [80] Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99:S160
- [81] Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol* 1996 ; 155:802
- [82] Definition of mycophenolate mofetil - NCI Drug Dictionary - National Cancer Institute [Internet]. 2011 [cité 3 novembre 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/mycophenolate-mofetil>

- [83] Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today*. juin 2015;105(2):140-56.
- [84] Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to danazol. *Br J Obstet Gynaecol*. mars 1992;99(3):212-5.
- [85] Le Crat, [Internet]. [Cité 4 novembre 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=742
- [86] Brouwers M, Feitz W, Roelofs L, Kiemeny L, de Gier R, Roeleveld N. Hypospadias: A transgenerational effect of diethylstilbestrol? *Human reproduction (Oxford, England)*. 1 avr 2006;21:666-9.
- [87] Autret-Leca E, Cissoko H, Jonville-Béra A-P. Chapitre 1 - Conséquences possibles d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse. In: Jonville-Béra A-P, Vial T, éditeurs. *Médicaments et Grossesse : Prescrire et évaluer le Risque* Paris: Elsevier Masson; 2011 [. p. 3-5.
- [88] Les grandes lignes du raisonnement [cité 5 novembre 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=24
- [89] W. Lenz, "A short history of thalidomide embryopathy," *Teratology*, vol. 38, no. 3, pp. 203–215, 1998
- [90] Orphanet: Embryopathie à la thalidomide [Internet]. [cité 6 novembre 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=3312
- [91] Ghoreishi K. Thalidomide. In: *Encyclopedia of Toxicology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 9 novembre 2021]. p. 523 6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123864543007910>
- [92] Lefrère J-J, Berche P. Les bébés du thalidomide. *Presse Médicale*. mars 2011;40(3):301 8.
- [93] Newbold, Retha R., Elizabeth Padilla-Banks, et Wendy N. Jefferson. « Adverse Effects of the Model Environmental Estrogen Diethylstilbestrol Are Transmitted to Subsequent Generations ». *Endocrinology* 147, n° 6 Suppl (juin 2006): S11-17. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1164>.
- [94] Sato, Tomomi, Yugo Fukazawa, Yasuhiko Ohta, et Taisen Iguchi. « Involvement of Growth Factors in Induction of Persistent Proliferation of Vaginal Epithelium of Mice Exposed Neonatally to Diethylstilbestrol ». *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 19, n° 1 (novembre 2004): 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2004.05.004>.
- [95] Pierik FH, Burdorf A, Nijman JM, de Muinck Keizer-Schrama SM, Juttman RE and Weber RF (2002) A high hypospadias rate in The Netherlands. *HumReprod* 17,1112–1115.
- [96] Klip H, Verloop J, van Gool JD, Koster ME, Burger CW and van Leeuwen FE (2002) Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet* 359,1102–1107
- [97] Giusti RM, Iwamoto K and Hatch EE (1995) Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. *Ann Intern Med* 122,778–788
- [98] Newbold RR, Hanson RB, Jefferson WN, Bullock BC, Haseman J and McLachlan JA (1998) Increased tumors but uncompromised fertility in the female descendants of mice exposed developmentally to diethylstilbestrol. *Carcinogenesis* 19,1655–1663
- [99] Newbold RR, Hanson RB, Jefferson WN, Bullock BC, Haseman J and McLachlan JA (2000) Proliferative lesions and reproductive tract tumors in male descendants of mice exposed developmentally to diethylstilbestrol. *Carcinogenesis* 21,1355–1363.
- [100] Chamness, G. C., Asch, R. H. & Paverstein, C. J.(1 980) Danazol binding and translocation of steroid receptors. *Am J Obstet Gynecol* 136,426-429.
- [101] Brouwers, Marijn, Wouter Feitz, Luc Roelofs, L Kiemeny, Robert de Gier, et Nel Roeleveld. « Hypospadias: A transgenerational effect of diethylstilbestrol? » *Human reproduction (Oxford, England)* 21 (1 avril 2006): 666-69. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei398>.
- [102] Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to danazol. *Br J Obstet Gynecol* 1992 ; 99 : 212–5.

- [103] Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2185–93
- [104] Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Cook M, Lander C, et al. The Australian registry of antiepileptic drugs in pregnancy : experience after 30 months. *J Clin Neurosci* 2003 ; 10 : 543–9.
- [105] DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJR. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet* 1984 ; 19 : 473–81.
- [106] Sharony R, Garber A, Viskochil D, Schreck R, Platt LD, Ward R, et al. Preaxial ray reduction defects as part of valproic acid embryofetopathy. *Prenat Diagn* 1993 ; 13 : 909–18.
- [107] Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, et al. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review) : II. teratogenesis and perinatal outcomes. *Epilepsia* 2009 ; 50 : 1237–46
- [108] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs : an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 609–617.
- [109] Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, ClaytonSmith J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; 75 : 1575–83.
- [110] Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008 ; 71 : 1923–4.
- [111] Koch S, Jager-Roman E, Losche G, Nau H, Rating D, Helge H. Antiepileptic drug treatment in pregnancy : drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Acta Pediatr* 1996 ; 85 : 739–46.
- [112] Legius E, Jaeken J, Eggermont E. Sodium valproate, pregnancy, and infantile liver failure. *Lancet* 1987 ; 2 : 1518–9
- [113] Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 599–606.
- [114] Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 837–41.
- [115] Guillonneau M, Jacqz-Aigrain E. Les effets tératogènes de la vitamine A et de ses dérivés. *Arch Pediatr* 1997 ; 4 : 867–74.
- [116] Adams J, Lammer EJ. Neurobehavioral teratology of isotretinoin. *Reprod Toxicol* 1993 ; 7 : 175–7.
- [117] Carlier P, Choulaka S, Dally S. Topical retinoids in pregnancy. Cooperative study from January 1992 to April 1997 : 132 cases and 94 with known pregnancy outcome (abstract). *Thérapie* 1998 ; 53 : 180.
- [118] Panchaud A, Stahl B, Schaefer C, Berlin M, De Santis M, Vial T, et al. Topical retinoids exposure during the first trimester of pregnancy. In : IXth World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. 27 juillet–1 août Québec; 2008 (Communication orale).
- [119] Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al: Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985;313: 837–841.
- [120] Czeizel AL, Rüdiger H, Modell B: What proportion of congenital abnormalities can be prevented? *Br Med J* 1993;306:499-503.
- [121] Maradit H, Geiger JM. Potential risk of birth defects after acitretin discontinuation. *Dermatology* 1999 ; 198 : 34.
- [122] Da Silva dal Pizzol T, Knop FP, Mengue SS. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies : systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2006 ; 22 : 666–71.

- [123] Pirmez R, Freitas MET, Gasparetto EL, Araujo APQC. Moebius syndrome and holoprosencephaly following exposure to misoprostol. *Pediatr Neurol* 2010 ; 43 : 371 : 3.
- [124] Shepard TH. Möbius syndrome after misoprostol : a possible teratogenic mechanism. *Lancet* 1995 ; 346 : 780.
- [125] Cournot MP, Vauzelle C, Beghin D, Elefant E. Birth defects after first trimester exposure to misoprostol. 20th annual meeting of the European Network of teratology information services, Florence; 29–31 mai 2009.
- [126] Da Silva dal Pizzol T, Tierling VL, Schüler-Faccin L, Sanseverino MTV, Mengue SS. Reproductive results associated with misoprostol and other substances utilized for interruption of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 2005 ; 61 : 71–2.
- [127] Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, Mitchell AA, Rasmussen SA. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen : case report and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2009 ; 149A : 1241–8.
- [128] Ang GS, Simpson SA, Reddy AR. Mycophenolate mofetil embryopathy may be dose and timing dependent. *Am J Med Genet A* 2008; 146A : 1963–6.
- [129] Hoeltzenbein M, Elefant E, Garayt C, Ornoy A, Clementi M, Manakova E, et al. Maternal exposure to mycophenolate mofetil in pregnancy--Results of the ENTIS collaborative study. *Reprod Toxicol* 2010; 30 : 228.
- [130] Merlob P, Stahl B, Klinger G. Tetrads of the possible mycophenolate mofetil embryopathy : a review. *Reprod Toxicol* 2009 ; 28 : 105–8.
- [131] Tjeertes IFA, Bastiaans DET, van Ganzewinkel C.J.L.M., Zegers SHJ. Neonatal anemia and hydrops fetalis after maternal mycophenolate mofetil use. *J Perinatol* 2007 ; 27 : 62–4
- [132] Jean-Pastor M-J, Jonville-Béra A-P. Chapitre 10 - Dermatologie. In: Jonville-Béra A-P, Vial T, éditeurs. *Médicaments et Grossesse : Prescrire et évaluer le Risque* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2012
- [133] Bernard N, Plazanet C, Schir E, Perrault-Pochat M-C, Vial T. Chapitre 21 - Psychiatrie. In: Jonville-Béra A-P, Vial T, éditeurs. *Médicaments et Grossesse : Prescrire et évaluer le Risque* [Internet]. Paris: Elsevier Masson;
- [134] Lloyd ME, Carr M, McElhatton P, Hall GM, Hughes RA. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *QJM* 1999; 92 : 551–63.
- [135] Lewden B, Vial T, Elefant E, Nelva A, Carlier P, Descotes J. Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy : results of French collaborative study. *J Rheumatol* 2004 ; 31 : 2360–5.
- [136] Matalon ST, Ornoy A, Lishner M. Review of the potential effects of three commonly used antineoplastic and immunosuppressive drugs (cyclophosphamide, azathioprine, doxorubicine) on the embryo and placenta. *Reprod Toxicol* 2004 ; 18 : 219–30.
- [137] Paskulin GA, Ricardo P, Zen G, Camargo Pinto LL, Rosa R, Graziadio C. Combined chemotherapy and teratogenicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005 ; 73 : 634–7.
- [138] Lopez-Rangel E, Van Allen MI. Prenatal exposure to fluconazole : an identifiable dysmorphic phenotype. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005 ; 73 : 919–23.
- [139] Buchaille L, Vial T, Eléfant E, von Tonningen M, Schaeffer C, Arnon J, et al. Outcome of pregnancy in 660 women after first trimester exposure to antifungals : a multicenter prospective study. *Fundam Clin Pharmacol* 2001 ; 15 (Suppl. 1) : 19.
- [140] Norgaard M, Pedersen L, Gislum M, Erichsen R, Sogaard KK, Schonheyder HC, et al. Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations : a Danish population-based cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2008 ; 62 : 172–6.
- [141] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to foetal and neonatal risk.* 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 437–8.

- [142] Reis M, Kallen B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol* 2008 ; 28 : 279–88cyclo
- [143] Kallen B, Tandberg A. Lithium and pregnancy. A cohort study on manic depressive women. *Acta Psychiatr Scand* 1983 ; 68 : 134–9.
- [144] Cuniff CM, Sahn DJ, Reed KL, Chambers CC, Johnson KA, Jones KL. Pregnancy outcome in women treated with lithium. *Teratology Society Abstracts* 1989 ; 39 : 447–8.
- [145] Yacobi S, Ornoy A. Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008 ; 45 : 95–106
- [146] Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN. Lithium placental passage and obstetrical outcome : implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry* 2005 ; 162 : 2162–70.
- [147] Pinelli JM, Symington AJ, Cunningham KA, Paes BA. Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 187 : 245–9.
- [148] Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, Kaur P, Sahn D, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992 ; 339 : 530–3. [89] Benoit R. Does lithium exposure warrant referral for fetal echocardiogram? *Am J Obstet Gynecol* 2004 ; 191 (Suppl. 6) : S127.
- [149] Kozma C. Neonatal toxicity and transient neurodevelopmental deficits following prenatal exposure to lithium : another clinical report and a review of the literature. *Am J Med Genet A* 2005 ; 132 (4) : 441–2.
- [150] Gentile S. Antipsychotics therapy during early and late pregnancy : a systematic review. *Schizophr Bull* 2010 ; 36 : 518–44.
- [151] Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides : a population based case-control study. *Reprod Toxicol* 2001 ; 15 : 637–46 [51] Czeizel AE. A case-control analysis of the teratogenic effects of co-trimoxazole. *Reprod Toxicol* 1990 ; 4 : 305–13.
- [152] Hernandez-Diaz S, Werler M, Walker A, Mitchell A. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1608–14.
- [153] Hernandez-Diaz S, Werler M, Walker A, Mitchell A. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001 ; 152 : 961–8.
- [154] Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009 ; 163 : 978–85i
- [155] Bruel H, Poinot J, Chabrolle JP. Leuconeutropénie chez un nouveau-né secondaire à la prise maternelle de sulfaméthoxazole-triméthoprime. *Arch Pediatr* 1999 ; 6 : 107–8.
- [156] Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. 8th ed. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins; 2008
- [157] Brown A, Cevik N. Hemolysis and jaundice in the newborn following maternal treatment with sulfamethoxypyridazine. *Paediatrics* 1965 ; 36 : 742–
- [158] Clark SM, Saade GR, Snodgrass WR, Hankins GD. Pharmacokinetic and pharmacotherapy of thionamides in pregnancy. *Ther Drug Monit* 2006; 28 : 477–3.
- [159] Bowman P, Osborne NJ, Sturley R, Vaidya B. Carbimazole embryopathy : implications for the choice of antithyroid drugs in pregnancy. *Q J Med* Jan 21 2011 ; [Epub ahead of print].
- [160] Diav-Citrin O, Omoy A. Teratogen update : antithyroid drugs – Methimazole, carbimazole and propylthiouracil. *Teratology* 2002 ; 65 : 38
- [161] Seoud M, Nassar A, Usta L, Mansour M, Salti I, Younes K. Gastrointestinal malformations in two infants born to women with hyperthyroidism untreated in the first trimester. *Am J Perinatol* 2003; 20 : 59–62.

- [162] Barbero P, Valdez R, Rodriguez H, Tiscornia C, Mansilla E, Allons A, et al. Choanal atresia associated with maternal hyperthyroidism treated with methimazole : a case control study. *Am J Med Genet A* 2008 ; 146A : 2390–95.
- [163] Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, Leonci E, Botto LD, Mastroiacovo P. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : E337–41. [
- [164] Momotani M, Kunihiro I, Hamada N, Ban Y, Nishikawa Y, Mimura T. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin Endocrinol* 1984 ; 20 : 695–700.
- [165] Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, Cournot MP, Benedicenti F, Reuvers M, et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology* 2001 ; 64 : 262–6.
- [166] Wing DA, Millar LK, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170 : 90–5.
- [167] Décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits. 2017-550 avr 14, 2017.
- [168] Howe AM, Webster WS. The warfarin embryopathy : a rat model showing maxillofacial hypoplasia and other skeletal disturbances. *Teratology* 1992 ; 46 : 379–90.
- [169] Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, Touwen BC, van der Veer E, Heymans H. Teratogen update : fetal effects after in utero exposure to coumarins. Overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology* 2002; 66 : 127–40.
- [170] Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, Paulus W, Vial T, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006 ; 95 : 949–57.
- [171] Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulant of pregnant women with mechanical heart valves. A systemic review of the literature. *Arch Int Med* 2000 ; 160 : 191–6.
- [172] Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, Romano G, Della Corte A, Renzulli A, et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002 ; 99 : 35–40.
- [173] Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJJ, van der Veer E, Touwen BCL, Smrkovsky M. In utero exposure to coumarins and cognition at 8 to 14 years old. *Pediatrics* 2001 ; 107 : 123–9
- [174] Rating D, Nau H, Jager-Roman E, Gopfert-Geyer I, Koch S, Beck-Mannagetta G, et al. Teratogenic and pharmacokinetic studies of primidone during pregnancy and in the offspring of epileptic women. *Acta Paediatr Scand* 1982 ; 71 : 301–11.
- [175] Koch S, Titze K, Zimmermann RB, Schroder M, Lehmkuhl U, Rauh H. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school age children and adolescents. *Epilepsia* 1999; 40 : 1237–43
- [176] Hunt S, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Topiramate in pregnancy. Preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2008; 71 : 272–6.
- [177] Ornoy A, Zvi N, Arnon J, Wajnberg R, Shechtman S, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following topiramate treatment : a study on 52 pregnancies. *Reprod Toxicol* 2008 ; 25 : 388–9.
- [178] Fitzgerald S. FDA warns that topiramate could cause birth defects : what to tell patients. *Neurology Today* 2011 ; 11 : 7–9.
- [179] Gorman MP, Soul JS. Neonatal hypocalcemic seizures in siblings exposed to topiramate in utero. *Pediatr Neurol* 2007 ; 36 : 274–6.
- [180] Robert-Gnansia E, Cissoko H, Polard E, Lacotte J, Colin F, Jonville-Béra A-P. Chapitre 17 - Neurologie. In: Jonville-Béra A-P, Vial T, éditeurs. *Médicaments et Grossesse : Prescrire et évaluer le Risque* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2012 [cité 10 novembre 2021]. p. 169-86. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229470624000009X>

- [181] Jones KL, Johnson KA, Chambers CC. Pregnancy outcome in women treated with phenobarbital monotherapy. *Teratology* 1992 ; 45 : 453–4.
- [182] Ornoy A. Neuroteratogens in man : an overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006 ; 22 : 214–26.
- [183] Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs : use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE). *Epilepsia* 2000 ; 41 : 1436–42.
- [184] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs : an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 609–617
- [185] Koch S, Jager-Roman E, Losche G, Nau H, Rating D, Helge H. Antiepileptic drug treatment in pregnancy : drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Acta Pediatr* 1996 ; 85 : 739–4
- [186] Matalon S, Shechtman S, Ornoy A. The teratogenic effects of carbamazepine : a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol* 2002; 16 : 9–17.
- [187] Jentink J, Dolk HD, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congeni
- [188] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs : an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 609–617
- [189] Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 1661–6.
- [190] Ornoy A. Neuroteratogens in man : an overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006 ; 22 : 214–26.
- [191] Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1597–6
- [192] Gaily E, Kantol-Sorsa E, Hiilesmaa V, Isoaho M, Matila R, Kotila M, et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004 ; 62 : 28–32.
- [193] Acide valproïque, [cité 25 novembre 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=932
- [194] Schmutz J-L, Bégon E, Parier J. Actus JDP: Traitements du psoriasis, quelles précautions pendant la grossesse ? [Internet]. 2014; Disponible sur: <http://www.sfdermato.org/media/image/uploadededitor/files/Traitement-du-psoriasis.pdf>
- [195] Netgen. Eczéma chronique des mains: traitements conventionnels et nouveautés [Internet]. *Rev. Médicale Suisse* [cité 9 juillet 2021]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS335/Eczema-chronique-des-mains-traitements-conventionnels-et-nouvea>
- [196] Anti acnéique, [cité 25 novembre 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=920
- [197] Hourmant M. La grossesse après une transplantation rénale [Internet]. Disponible sur: <http://socnephrologie.org/>
- [198] Saarikoski S, Seppälä M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115(8):1100 6.
- [199] Thervet E. Grossesses sous immunosuppresseurs : cinquante ans d'expérience. *Mini Rev Médecine Reprod Gynécologie Endocrinol* 2013;15(2):170 80.

- [200] Thymo-régulateurs ,[cité 27 novembre 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=886
- [201] Alternative de carbimazol[cité 27 novembre 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=296
- [202] Alternative d'AVK [cité 27 novembre 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=694
- [203] Alternative de carbamazépine en cas de douleur [cité 27 novembre 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=892
- [204] carbimazole en cas de trouble bipolaire[cité 27 novembre 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=646
- [205] Alternative de phenobarbitale [cité 27 novembre 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=652
- [206] Alternative de topiramate en cas de migraine [cité 27 novembre 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=852
- [207] la Crat, fluconazole [cité 27 novembre 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=496
- [208] infections-urinaires-grossesse-spilf-2015.pdf [Internet]. [cité 29 novembre 2021]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-grossesse-spilf-2015.pdf>
- [209] Laëtitia G. Femme enceinte : colonisation urinaire et cystite. : Haute autorité de santé, (consulté le 29 novembre 2021) disponible sur :https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/202108/fiche_memo_femme_enceinte_durees_antibiotherapies_.pdf
- [210] Ad Hoc Committee on genetic counseling american society for human genetics. Genetic counseling. Am J Hum Genet 1975;27:240-2.
- [211] Parcours : Conseil en génétique et médecine prédictive - PRABS5AE - Offre de formation d'Aix-Marseille Université 2021-2022 [Internet]. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://formations.univ-amu.fr/fr/master/5ABS/PRABS5AE>
- [212] Département Génétique Médicale | Institut National d'Hygiène [Internet]. [cité 1janv 2022]. Disponible sur: http://inh.ma/?page_id=163
- [213] Clarke A. The process of genetic counselling. Harper P, Clarke A. Genetics, society and clinical practice. Oxford: BIOS Scientific Publishers, 1997
- [214] Forrest LE, Delatycki MB, Skene L,Aitken M. Communicating genetic information in families-a review of guidelines and position papers. Eur J Hum Genet 2007; 15:612-8.
- [215] Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH) pdf, [cité 1 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.fedlex.admin.ch/filestore/fedlex.data.admin.ch/eli/fga/2004/991/fr/pdf-a/fedlex-data-admin-ch-eli-fga-2004-991-fr-pdf-a.pdf>
- [216] Skirton H,Patch C.Genetics for healthcare professionals. A lifestage approach. Bios Scientific Publishers, 2002. (cha p6 pregnancy and the perinatal period partie spontaneous abortion(miscarriage)
- [217] Modell B, Darr A. Genetic counselling and customary consanguineous marriage. Nat Rev Genet 2002; 3:225-9.
- [218] Beninger P. Pharmacovigilance: An Overview. Clin Ther. déc 2018;40(12):1991-2004.
- [219] BetaThalassemie-FRfrPub51.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51.pdf>
- [220] définition pharmacovigilance , [Internet]. [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr>

- [221] Tératovigilance - CAPM Plateforme [Internet]. [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.capm-sante.ma/pv-teratovigilance>
- [222] [bonnes_pratiques_de_pharmacovigilance.pdf](#) [Internet]. [cité 4 janv 2022]. Disponible sur: https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/bonnes_pratiques_de_pharmacovigilance.pdf
- [223] DISTILBÈNE (DES) TROIS GÉNÉRATIONS, GUIDE PRATIQUE POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ ET LES “FAMILLES DES” (internet), (consulté le 20 novembre 2021) disponible sur : file:///C:/Users/admin/Downloads/novembre2020-guide-pratique-distilbene-complet.pdf
- [224] Isotrétinoïne orale et «carnet-patiente». Renforcement du Programme de prévention des grossesses. Afssaps; 9 mars 2010.
- [225] Autret-Leca E, Kreft-Jais C, Elefant E, Cissoko H, Darrouzain F, et al. Isotretinoin exposure during pregnancy : assessment of spontaneous reports in France. *Drug Saf* 2010 ; 33 : 659–65....
- [226] isosteroïne. la crat [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=691
- [227] Micocephhalonate, disponible https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=423
- [228] Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to danazol. *Br J Obstet Gynaecol.* mars 1992;99(3):212-5.
- [229] Rosa F. W. (1984) Virilisation of the female fetus with maternal danazol exposure. *Am J Ohstet Gynecol* 149, 99- 100vidal
- [230] US Physicians Desk Reference (1983) (37th edition), 2126-2127. Wilkins L., Jones H. W., Holman G. H. & Stempfled R. S. (1958) Masculinization of the female fetus associated with administration of oral and intramuscular progestins during gestation : nonadrenal female pseudo-hermaphroditism. *J Clin Endocrinol Metab.* 18, 559-585.
- [231] Diav-Citrin O, Omoy A. Teratogen update : antithyroid drugs – Methimazole, carbimazole and propylthiouracil. *Teratology* 2002 ; 65 : 38
- [232] Azizi F, Khamseh ME, Bahreynian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of children of mothers taking methimazole during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2002 ; 25 : 586–9.
- [233] Hernandez-Diaz 2000, Meijer 2005, Kjaer 2008, Morrow 2008, Veiby 2009, Mawer 2010, Jentink 2010) etude le crat acide folique
- [234] Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, et al. Practice parameter update : management issues for women with epilepsy - focus on pregnancy (an evidence-based review) : vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding. *Neurology* 2009 ; 73 : 142–9
- [235] 69-Naves O, Deysson M, Buxeraud J. Le RCP, reflet de l’approche en matière de sécurité du médicament. *Actual Pharm.* févr 2016;55(553):27 31.
- [236] ANSM. Dossier : médicaments et grossesse [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/(offset)/1)
- [237] Elefant E, Vauzelle C, Beghin D. Le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) : une structure pionnière. *Thérapies.* 1 janv 2014;69(1):39-45.
- [238] Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. L’équipe du CRAT [Internet]. 2018 [cité 27 Dec 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/crat.php?id_article=35
- [239] Géniaux H, Laroche M-L. La pharmacovigilance, fonctionnement et missions. *Actual Pharm.* déc 2017;56(571):20 3.
- [240] Jacqz-Aigrain E, Lamarque V, Autret-Leca E, Becquemont L, Boutroy M-J, Carlier P, et al. Méthodes de surveillance et de gestion des risques des médicaments pour la future mère, l’embryon, le fœtus et le nouveau-né. *Thérapie.* juill 2006;61(4):287 95
- [241] Ministère des Solidarités et de la Santé. Questions-réponses sur le pictogramme « femmes enceintes » [Internet]. [cité 11 déc 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usagedes-medicaments/questions-reponses-sur-le-pictogramme-femmes-enceinte>

- [242] Pictogramme « valproate et grossesse » : évolutions - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Pictogramme-valproate-et-grossesse-evolutions>
- [243] CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Pictogrammes « Grossesse » sur les conditionnements extérieurs des médicaments. [Internet]. 2018 [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1034
- [244] Rapport bénéfice/risque des médicaments -]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 2 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/r%C3%A9actions-ind%C3%A9sirables-aux-m%C3%A9dicaments/rapport-b%C3%A9n%C3%A9fice-risque-des-m%C3%A9dicaments>
- [245] Élisabeth ELEFANT, Laurent MANDELBROT. Pictogrammes « Grossesse » sur les conditionnements de médicaments : une intention louable, des conséquences incertaines. COMMUNIQUÉ Académie Nationale de médecine; 2018.
- [246] Dossier thématique - Médicaments et grossesse - ANSM [Internet]. [cité 15 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse>
- [247] Ministère des Solidarités et de la Santé. Questions-réponses sur le pictogramme « femmes enceintes » [Internet]. [cité 11 déc 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usagedes-medicaments/questions-reponses-sur-le-pictogramme-femmes-enceint>
- [248] Jonville-Bera AP. Le pictogramme « médicament et grossesse » : de bonnes intentions mais des difficultés en perspective. Gynécologie Obstétrique Fertilité Sénologie. mai 2018;46(5):4557.
- [249] information-benefit-risk-medicines-patients-consumers-healthcare-professionals-expectations_en.pdf [Internet]. [cité 15 janv 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/information-benefit-risk-medicines-patients-consumers-healthcare-professionals-expectations_en.pdf
- [250] Vial T, Jonville-Béra A. Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque. Elsevier Masson; 2012.
- [251] dépliant-pharmaciens-web-2.pdf [Internet]. [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/06/01/depliant-pharmaciens-web-2.pdf>
- [252] isotretinoïne-guidepharmacien-v1-2018-12-2.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/19/isotretinoïne-guidepharmacien-v1-2018-12-2.pdf>
- [253] Gé C. MÉDICAMENTS CONTENANT DU VALPROATE ET DÉRIVÉS Gé 5 mg, capsule molle. :26. disponible sur : <https://www.sanofi.ma/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Africa-Middle-East/Sanofi-MA/fr/nous-connaître/solutions-de-santé/systeme-nerveux-central/PDF/PDF-3.pdf?la=fr&hash=603CC6A14F046A62C589A4CA3F0C475C86B9BF72>
- [254] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/%28offset%29/0>
- [255] Recommandation de l'ANSM sur la prescription de Valproate [Internet]. [cité 15 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/actualites/289-recommandation-de-l-ansm-sur-la-prescription-de-valproate>
- [256] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM [Internet]. [cité 17janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/%28offset%29/0>
- [257] Mycophénolate : les documents de réduction des risques actualisés - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Mycophenolate-les-documents-de-reduction-des-risques-actualises>

- [258] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM [Internet]. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/reduction-du-risque-lie-a-l'exposition-au-mycophenolate-au-cours-de-la-grossesse-mise-a-disposition-des-guides-et-du-formulaire-d'accord-de-soins-actualises%200101>
- [259] Délivrance des spécialités Gymiso® et MisoOne® suite à l'arrêt de commercialisation de Cytotec® - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Delivrance-des-specialites-Gymiso-R-et-MisoOne-R-suite-a-l-arret-de-commercialisation-de-Cytotec-R>
- [260] Planification et plan de prise des médicaments [Internet]. [cité 15 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmanity.com/services/planification-et-plan-de-prise-des-traitements-ser82>
- [261] Synthèse des recommandations régionales OMéDIT Centre :8. (Consulté le 16janvier2022) disponible sur : http://www.omeditcentre.fr/NEVEREVENTAVK_web_gen_web/res/synthese_des_recommandations_regionales.pdf
- [262] PubChem. Fluconazole [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3365>
- [263] carnet_lithium.pdf [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: https://www.reseau-pic.info/travaux/documents/carnet_lithium.pdf
- [264] D. Vital Durand ,C. Le Jeunne , Dorosz 2021Edition 40, septembre2020
- [265] Jamal TAOUFIK ,Précis chimie thérapeutique
- [266] PubChem. Acitretine ,[Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acitretin#section=Structures>
- [267] PubChem. Isotrétinoïne [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282379#section=Structures>
- [268] PubChem. Alitrétinoïne [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/449171#section=2D-Structure>
- [269] PubChem. diéthylstilbestrol [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/448537#section=Structures>
- [270] PubChem misoprostol. [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282381#section=Structures>
- [271] PubChem Micophénolate. [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281078#section=2D-Structure>
- [272] PubChem. Thalidomide. [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5426#section=Structures>
- [273] PubChem Testostérone... [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6013#section=2D-Structure>
- [274] PubChem. Danazol [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/28417#section=Structures>
- [275] PubChem. Méthotrexate [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/126941#section=Structures>
- [276] PubChem. Cyclophosphamide [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2907#section=Structures>
- [277] PubChem. lithium [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur : <https://www.analyticaltoxicology.com/toxicite-sels-lithium/>
- [278] PubChem. Carbimazole [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/31072#section=2D-Structure>

- [279] PubChem. Warfarine [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54678486#section=2D-Structure>
- [280] PubChem. Acenocoumarol [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54676537#section=2D-Structure>
- [281] PubChem. Fluindione [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/68942#section=2D-Structure>
- [282] PubChem. Carbamazepine [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2554#section=2D-Structure>
- [283] PubChem. Phénobarbital [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4763#section=2D-Structure>
- [284] primidone PubChem. [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4909#section=2D-Structure>
- [285] topi PubChem. Topiramate [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284627#section=2D-Structure>
- [286] PubChem. Trimetoprim [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5578#section=2D-Structure>
- [287] PubChem. Cotrimoxazole [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/358641#section=2D-Structure>
- [288] LE CENTRE MAROCAIN DE PHARMACOVIGILANCE.pdf [Internet]. [cité 4 janv 2022]. Disponible sur : <https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/cmpv.pdf>



Serment de Galien



Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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



قسم الصيدلي



بسم الله الرحمن الرحيم

قسم الصيدلي العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف

لهم بالجميل وأبقى دوما وفيًا لتعاليمهم.

- أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية،

وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته

الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب

السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء

القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق

أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف

زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد





المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 36

سنة: 2022

الأدوية والتشوهات الخلقية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيدة رانية بوطوطو

المزودة في 13 أبريل 1996 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : حمل؛ الأدوية؛ التشوهات؛ رقابة؛ صرف الأدوية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة مينة أيت القاضي

أستاذة في علم السموم

مشرف

السيد ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم

عضو

السيد جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

عضو

السيد جواد كواش

أستاذ في طب النساء والتوليد