

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2020

THESE 2020 TOU3 2025

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

PETIT-TCHOUBOUKOFF Alix

Risque malformatif des médicaments : détection et analyse de signaux à partir de la
base de données EFEMERIS

Date de soutenance
Vendredi 10 Juillet 2020

Directeur de thèse : Isabelle LACROIX

JURY

Président : Pr Daniel CUSSAC
1^{er} assesseur : Dr Isabelle LACROIX
2^{ème} assesseur : Dr Marie-Andrée THOMPSON-BOS
3^{ème} assesseur : Dr Béatrice GUYARD-BOILEAU



PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires	Universitaires
M. CESTAC P. (*)	Mme ARELLANO C. (*)
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Mme AUTHIER H.
M. PUISSET F.	M. BERGE M. (*)
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Mme BON C.
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	M. BOUJILA J. (*)
Mme THOMAS F. (*)	M. BROUILLET F.
	Mme CABOU C.
	Mme CAZALBOU S. (*)
	Mme CHAPUY-REGAUD S.
	Mme COLACIOS C.
	Mme COSTE A. (*)
	M. DELCOURT N.
	Mme DERAËVE C.
	Mme ECHINARD-DOUIN V.
	Mme EL GARAH F.
	Mme EL HAGE S.
	Mme FALLONE F.
	Mme FERNANDEZ-VIDAL A.
	Mme HALOVA-LAJOIE B.
	Mme JOUANJUS E.
	Mme LAJOIE-MAZENC I.
	Mme LEFEVRE L.
	Mme LE LAMER A-C.
	M. LEMARIE A.
	M. MARTI G.
	Mme MIREY G. (*)
	Mme MONFERRAN S.
	M. OLICHON A.
	Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)
	M. SAINTE-MARIE Y.
	M. STIGLIANI J-L.
	M. SUDOR J. (*)
	Mme TERRISSE A-D.
	Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)
	Mme VANSTEELANDT M.
	Mme WHITE-KONING M. (*)

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	Assistant Associé des Universités
Mme LARGEAUD L.	Mme MARTINI H
M. MOUMENI A.	Physiologie
M. METSU D.	
Mme PALUDETTO M.N.	
M. PAGES A.	
Mme SALABERT A.S	

REMERCIEMENTS :

A ma directrice de Thèse Docteur Isabelle LACROIX,

Pharmacologue, Praticien Hospitalier dans le service de Pharmacologie Médicale et Clinique du CHU de Toulouse

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté d'être ma directrice de Thèse, d'avoir été aussi présente, de m'avoir accordé votre confiance, de m'avoir prodigué d'excellents conseils.

A mon président de Thèse Monsieur le Vice-Doyen Daniel CUSSAC

Chef du service de physiologie humaine, Université Toulouse III

Vous m'avez honorée de votre présidence et je tenais à vous témoigner mon plus profond respect. Mon cursus universitaire à vos côtés a été l'élément déclencheur de ma vocation professionnelle au sein du corps pharmaceutique.

Au Docteur Marie-Andrée THOMPSON-BOS

Pharmacienne, Praticien Hospitalier au Centre Régional de Pharmacovigilance de Montpellier

Je vous remercie de votre réactivité pour être membre de mon jury malgré le caractère urgent.

Au Docteur Béatrice GUYARD-BOILEAU

Gynécologue-obstétricien, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury et de vous êtes rendue disponible de la meilleure façon qu'il soit.

A Madame Mélanie ARAUJO

Chargée d'études statistiques - Biostatisticienne

Je tiens à vous remercier pour vos données, votre aide à la rédaction de mon projet, vos corrections, et vos cours de soutien informatique si précieux.

A mon conjoint

De me soutenir depuis le début de mes études, d'être à mes côtés à chaque moment de ma vie, de supporter mes humeurs, d'avoir été patient tout ce temps, de ne jamais remettre en question mes choix, de m'aider à aller au bout de ceux-ci, de m'aider à réaliser mes rêves, à tous ces moments de rigolade et de m'aimer tant.

A mes parents,

Je vous remercie de votre soutien dans mes choix, de votre aide, de m'avoir poussé à faire des études. De ces appels pour me soutenir et ces pauses cafés. De votre amour et votre patience.

A mes beaux-parents,

Pour leur soutien, leur aide, leur amour, ces moments de rigolades, ces petites parties de jeu de carte.

A mes grands-parents, Jean-Claude et Hélène,

Pour m'avoir donné l'envie de travailler dans le corps médical, de m'avoir toujours soutenu et aidé.

A mes grands-parents, Wladimir et Nicole,

De leur présence, leur soutien, leur force, et d'avoir toujours été fier de moi.

A mon frère,

Beaucoup de disputes de frère et sœur, mais tant d'amour et de protection de ta part.

A l'ensemble de ma belle famille,

Pour tous ces bons moments passés ensemble, les petits cours de reconnaissance de champignons et ces moments de jeux.

A mes copines, Isaline, Elisa, Amélie, Marianne,

Pour cette belle rencontre à la Fac, toutes ces révisions passées ensemble, ces moments de rigolade, et d'être toujours là.

A mes copines de lycée,

D'avoir toujours été là, que même la distance ne nous sépare pas, et de votre soutien.

A Moon,

Pour ces révisions bercées de tes ronflements.

Table des matières

TABLE DES ILLUSTRATIONS : TABLEAUX	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS	8
INTRODUCTION	10
I. Description du réseau National REGARDS (REproduction Gestation And Risk of DrugS)	11
1. Genèse du réseau REGARDS	11
2. Objectif du réseau REGARDS	14
2.1. Surveillance de l'exposition aux médicaments pendant la grossesse	14
2.2. Détection de signaux.....	14
2.3. Confirmation / Infirmité du signal – quantification du risque.....	15
II. Méthodes de surveillance des médicaments pendant la grossesse	15
1. Les différents outils français permettant l'évaluation des risques tératogènes	16
1.1. Base de données EFEMERIS.....	16
1.2. Bases de données de pharmacovigilance	17
1.3. Centres d'informations sur les médicaments et la grossesse	18
1.4. Registres des firmes	19
1.5. Registres Français des anomalies congénitales.....	20
1.6. Bases de données hébergées par le Health Data Hub.....	20
2. Les types d'études	21
2.1. Les études d'utilisation des médicaments.....	21
2.2. Différents types d'études d'évaluation des risques	22
III. Risque malformatif des médicaments : Détection et analyse de signaux dans EFEMERIS	24
1. Introduction	24
2. Objectif	24
3. Méthode	24
3.1. Source de données utilisée.....	24
3.2. Population de l'étude et période.....	25
3.3. Données recueillies dans EFEMERIS.....	25
3.4. Critères d'évaluation	26

3.5. Détection et Validation du signal.....	27
4. Résultats.....	28
4.1. Description de la population.....	28
4.2. Détection des signaux.....	29
4.3. Validation des signaux.....	31
5. Discussion.....	69
5.1. Limites et forces de l'étude.....	69
5.2. Témoins positifs.....	71
5.3. Validation des signaux.....	71
CONCLUSION.....	77
BIBLIOGRAPHIE.....	78
Annexe 1 : Description des anomalies selon la classification ICD-10 et les critères de l'EUROCAT.....	90
Annexe 2 : Description des malformations des enfants/fœtus exposés au phloroglucinol, N = 22 679.....	91
Annexe 3 : Description des malformations des enfants/fœtus exposés à la progestérone, N = 6 123.....	96
Annexe 4 : Description des malformations des enfants/fœtus exposés à l'acide acétylsalicylique, N = 3 249.....	99
Annexe 5 : Description des malformations des enfants/fœtus exposés à la desloratadine, N = 2 071.....	101
Annexe 6 : Description des malformations des enfants/fœtus exposés à la povidone, N = 1 620.....	103

TABLE DES ILLUSTRATIONS : TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> Principes actifs les plus prescrits au cours de l'organogénèse (N = 135 576).....	28
<u>Tableau 2:</u> Médicaments avec un RR brut de malformations significatif (EFEMERIS)	30
<u>Tableau 3 :</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés au phloroglucinol selon le type de malformations, N = 22 679.	32
<u>Tableau 4 :</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à la progestérone selon le type de malformations, N = 6 123.	34
<u>Tableau 5 :</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à l'acide acétylsalicylique selon le type de malformations, N = 3 249.	36
<u>Tableau 6 :</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à la desloratadine selon le type de malformations, N = 2 071.	38
<u>Tableau 7 :</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à la povidone selon le type de malformations, N = 1 620.	39
<u>Tableau 8 :</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à l'immunoglobuline anti D selon le type de malformations, N = 995.	41
<u>Tableau 9 :</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à la caféine selon le type de malformations, N = 599.	43
<u>Tableau 10</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à l'artichaut selon le type de malformations, N = 65.	47
<u>Tableau 11</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à l'acide méfénamique selon le type de malformations, N = 93.....	48
<u>Tableau 12</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à la selon le type de malformations, N = 36.	50
<u>Tableau 13</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés au polysorbate selon le type de malformations, N = 36.	51
<u>Tableau 14</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à l'acébutolol selon le type de malformations, N = 55.	52
<u>Tableau 15</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés au bisoprolol selon le type de malformations, N = 72.	53
<u>Tableau 16</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à l'arginine selon le type de malformations, N = 71.	55

<u>Tableau 17</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à l'alimémazine selon le type de malformations, N = 50.	56
<u>Tableau 18</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés au cobalt selon le type de malformations, N = 38.	58
<u>Tableau 19</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à la térébenthine selon le type de malformations, N = 38.	60
<u>Tableau 20</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à la norethistérone selon le type de malformations, N = 37.....	61
<u>Tableau 21</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés au nickel selon le type de malformations, N = 36.	62
<u>Tableau 22</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à la céfatrizine selon le type de malformations, N = 34.	64
<u>Tableau 23</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés au clotiazépam selon le type de malformations, N = 33.	65
<u>Tableau 24</u> Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à l'apraclonidine selon le type de malformations, N = 8.	67

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : AntiCorps

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

CDA : données du Centre régional de Diagnostic Anténatal

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CPDPN : Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal

COX : CycloOXYgénases

CRPV : Centres Régionaux de PharmacoVigilance

DES : DiEthylStilbestrol

EFSA : Européenne Food Safety Authority = Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

EFEMERIS : Evaluation chez la Femme Enceinte des MEDicaments et de leurs RISques

EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

EMA : European Medicinis Agency = Agence Européenne des Médicaments

ENTIS : European Network of Teratology Information Services = Réseau Européen de Services de Tératologie

EUROCAT : European surveillance of congenital anomalies

FCS : Fausse Couche Spontanée

FDA : Food and Drug Administration

HTA : HyperTension Artérielle

IC : Intervalle de Confiance

ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection = Injection IntraCytoplasmique de Spermatozoïdes

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

IMT : Institut de Mathématiques de Toulouse

IRIT : Institut de Recherche en Informatique de Toulouse

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

MIU : Mort Intra-Utérine

PMI : données de Protection Maternelle et Infantile

PMSI : données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations

PVP : PolyVinylPyrrolidone

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

REGARDS : REproduction Gestation And Risk of DrugS

Rh : Rhésus

RHE31 : Registre des Handicaps de l'Enfant de la Haute-Garonne

RR : Risque Relatif

SNDS : Système National des Données de Santé

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

TED : Trouble Envahissant du Développement

TIS : Services d'Information Tératologique

TSA : Trouble du Spectre Autistique

INTRODUCTION

Il est établi que les médicaments pris pendant la grossesse peuvent avoir des effets délétères sur le déroulement de la grossesse, l'embryon ou le fœtus. Le cas de la Dépakine® (et de ses effets sur le développement psychomoteur) a mis en lumière la nécessité d'un système coordonné de veille et de surveillance rapprochée.

Plusieurs dispositifs ont été mis en place dans cet objectif en France. Le réseau, REGARDS (Reproduction Gestation And Risk of DrugS, projet porté par le service de pharmacologie du CHU de Toulouse) rassemble au niveau national des partenaires ayant des domaines de compétences différents et complémentaires tels que la Pharmacologie Médicale, l'évaluation de la balance bénéfico-risque lors de la prise de médicaments pendant la grossesse, l'épidémiologie, les mathématiques, statistiques et l'informatique. L'objectif de ce réseau est de renforcer la vigilance des risques à court et moyen terme, mais également à long terme, liés à l'exposition médicamenteuse au cours de la grossesse.

Le projet « REGARDS », est articulé sur 3 axes :

- la surveillance de l'exposition aux médicaments pendant la grossesse,
- la détection de signaux,
- la réalisation d'études épidémiologiques pour confirmer ou infirmer les signaux et les quantifier

Le travail mené dans le cadre de ma thèse, partie prenante de ce projet, est de contribuer à la détection de signaux à partir de la base de données EFEMERIS.

Ce document s'articule en 3 parties, une première décrivant le réseau National REGARDS, une deuxième détaillant les différents types d'outils et d'études permettant d'évaluer les risques des médicaments pendant la grossesse et enfin, dans un 3^{ème} chapitre le projet de détection de signaux dans EFEMERIS ayant fait l'objet de ma thèse.

I. Description du réseau National REGARDS (REproduction Gestation And Risk of DrugS)

1. Genèse du réseau REGARDS

Thalidomide, diéthylstilbestrol (Distilbène®), acide valproïque... Autant de médicaments au cœur de scandales sanitaires ayant abouti à la naissance de nouveaux systèmes d'alertes et de surveillance.

Mais pourquoi est-il nécessaire d'avoir une surveillance accrue des médicaments chez la femme enceinte ?

Premièrement, il y a une forte consommation de médicaments chez la femme enceinte. Plusieurs études ont montré qu'en France 25 à 99% des femmes prennent des médicaments pendant leur grossesse avec une moyenne de 16 principes actifs différents par femme [1].

Deuxièmement, les médicaments présentent des risques propres chez les femmes enceintes. On constate des effets tératogènes se traduisant par la survenue de malformations chez l'embryon lors de son développement. Ces effets sont principalement liés aux expositions en début de grossesse, au cours de l'organogenèse [2]. Les médicaments peuvent aussi avoir des effets fœtotoxiques se traduisant par un retentissement fœtal ou néonatal à type d'atteinte de la croissance, ou de la maturation histologique ou de la fonction des organes en place [2] et à long terme sur le développement psychomoteur. Jusqu'à présent, il a été démontré que peu de médicaments sont des tératogènes majeurs, mais le risque de tératogénicité mineure ou d'effets plus subtils sur le développement embryo-fœtal doit encore être déterminé pour la plupart d'entre eux. Le risque de malformations spécifiques lié aux médicaments est donc plutôt faible (1 sur 1 000 ou 10 000) [1]. Pour pouvoir étudier ce risque avec suffisamment de puissance statistique, il faut donc inclure dans les études une large population de femmes enceintes exposées au médicament d'intérêt.

Enfin, troisièmement, la plupart des médicaments sont mis sur le marché sans profil de sécurité établi durant la grossesse. Pour des raisons éthiques, l'inclusion des femmes enceintes n'est pas possible dans la grande majorité des essais cliniques menés avant la commercialisation (à moins que le produit ne soit spécifiquement destiné à être utilisé pendant la grossesse) [1]. Nous disposons juste des données animales pour les nouveaux médicaments. Or les études

expérimentales animales ne sont pas toujours extrapolables à l'Homme du fait d'une sensibilité aux effets tératogènes pouvant être différente d'une espèce à l'autre. Comme il est délicat d'extrapoler les résultats d'études sur des animaux aux grossesses humaines, les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de nombreux médicaments sont donc sujets à des avertissements («ne doit pas être utilisé», «n'est pas recommandé», «préférable d'éviter») ou contre-indications [1].

La forte exposition des femmes enceintes à des médicaments souvent mal évalués pendant la grossesse ou à risque d'effets malformatifs ou fœtotoxiques potentiels justifie donc une surveillance particulière.

De ce fait, des dispositifs ont été mis en place dans l'objectif de surveiller les effets délétères des médicaments pendant la grossesse.

D'abord au début des années 60, on a vu apparaître la mise en place de la pharmacovigilance suite à l'affaire du thalidomide qui était utilisé pour lutter contre les nausées chez la femme enceinte. Suite à l'utilisation de ce médicament, des malformations congénitales habituellement rares de type phocomélie ou agénésie des membres chez les nouveau-nés ont été rapportées. Plus de 12 000 cas de malformations, ne se limitant pas aux seules anomalies des membres, furent enregistrés [3]. La naissance de la pharmacovigilance, la mise en place d'agences nationales de surveillance des médicaments, ainsi que d'échanges internationaux concernant les effets indésirables médicamenteux ont fait suite à ce drame.

Dans les années 70, le diéthylstilbestrol (DES) largement utilisé dans la prévention des avortements spontanés, a été à l'origine d'un risque de cancer du vagin et de malformations de l'utérus et des trompes, favorisant chez ces femmes exposées *in utero* la stérilité, les grossesses extra-utérines et les avortements à répétition [3]. Ceci a contribué au développement des études pharmaco-épidémiologiques ainsi qu'à la mise en place de registres de malformations.

Depuis les années 80, le valproate de sodium est connu pour ces effets malformatifs notamment des anomalies du tube neural, des dysmorphies faciales caractéristiques ainsi que des cardiopathies, hypospadias, malformations rénales, malformations des membres. Ce n'est qu'en 1994 que des études ont mis en évidence un risque de retard du développement mental chez l'enfant et de syndrome du spectre autistique [4]. Mais ce ne sera que dans les années 2000 qu'une étude a

permis de faire un lien entre la prise de l'acide valproïque par les femmes enceintes et l'autisme chez leurs enfants [5].

Suite à l'affaire du « Valproate » l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé) a lancé un appel d'offres, pour mettre en place un réseau permettant de rassembler les différentes structures déjà impliqués dans la surveillance des médicaments pendant la grossesse afin de renforcer la vigilance quant aux risques liés à l'exposition médicamenteuse au cours de la grossesse. Le réseau REGARDS (REproduction Gestation And Risk of DrugS) coordonné par le Dr Isabelle Lacroix et l'unité « médicament, reproduction, grossesse et allaitement » du Service de Pharmacologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse a donc été créé.

Ce réseau réunit de nombreux partenaires :

- L'unité « **Médicaments, Reproduction, Grossesse et Allaitement** » de Toulouse
- **Le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)** qui recueille et analyse toutes les déclarations d'effets indésirables rapportées par des professionnels de santé et des patients, dont l'objectif est la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments.
- **Les Registres de malformations congénitales de Paris, Bretagne, Auvergne et de la Réunion**, dont l'objectif est de réaliser un recueil exhaustif des anomalies congénitales dans certains territoires français et de participer à de nombreux projets de recherche dans différentes régions de France.
- **Les Registres des Handicaps de l'Enfant de la Haute-Garonne (RHE31) et de l'Isère (RHEDP)**, assurent une surveillance continue des déficiences et handicaps de l'enfant (déficience motrice, sensorielle, intellectuelle ou un Trouble Envahissant du Développement (TED)) dans leur département.
- **Service de génétique de la Réunion**
- **Institut de Mathématiques de Toulouse (IMT)**
- **Institut de Recherche en Informatique de Toulouse (IRIT)**
- **Inserm UMR 1027 Ethique**

2. Objectif du réseau REGARDS

Ce réseau consiste à réunir les différents acteurs, dispositifs et outils de surveillance des médicaments chez la femme enceinte déjà en place en France afin de les coordonner et les optimiser. Il a pour objectif d'améliorer cette surveillance en France en faisant des études d'utilisation des médicaments chez la femme enceinte, de la détection de signaux et en réalisant des études de pharmaco-épidémiologie pour quantifier le risque.

2.1. Surveillance de l'exposition aux médicaments pendant la grossesse

La surveillance de l'exposition des femmes enceintes et des femmes en âge de procréer aux médicaments est incontournable. Elle permet l'identification des facteurs de risque et de réaliser des actions de prévention. Elle doit concerner l'exposition au cours de la grossesse mais également avant la grossesse (chez les femmes en âge de procréer). L'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires) et le SNIIRAM/PMSI (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie) sont les bases de données médico-administratives les plus adaptées à cette surveillance au niveau National. Elles sont gérées par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) et hébergées par la plateforme des données de santé Health Data Hub.

2.2. Détection de signaux

La détection de signaux est un élément important dans la surveillance et la prévention des effets indésirables des médicaments pendant la grossesse. Elle s'effectue à différents niveaux par : une veille bibliographique, une surveillance des cas marquants de pharmacovigilance et une recherche dans les bases de données adaptées (Registres des malformations, EFEMERIS (Evaluation chez la Femme Enceinte des MEDicaments et de leurs RISques) qui est une base croisant les prescriptions de médicaments durant la grossesse et les issues de celles-ci, ...).

La détection automatique de signal dans les bases de données (Registres, EFEMERIS) : les Registres de malformations réalisent une surveillance annuelle des anomalies congénitales en estimant la prévalence annuelle de ces dernières puis transmettent des données individuelles à EUROCAT (European surveillance of congenital anomalies). EUROCAT recueille des données de registres Européens permettant d'analyser les tendances et de détecter des clusters de malformations au niveau européen.

Il a été prévu de réaliser également une détection systématique de signal dans la base de données EFEMERIS. La pertinence des signaux détectés sera discutée entre les partenaires et des experts afin de déterminer s'il y a lieu de mener des études épidémiologiques pour confirmer ou infirmer le signal et pour le quantifier.

2.3. Confirmation / Infirmer du signal – quantification du risque

Des études Pharmacoépidémiologiques spécifiques de médicaments sont mises en place par le réseau REGARDS en fonction des priorités en matière de « produits de santé et grossesse » suite à la présence d'un signal ou en raison de l'absence de données humaines dans la littérature. Ces études peuvent se faire selon leurs objectifs dans différentes bases de données comme EFEMERIS ou les bases de données de l'Assurance Maladie (EGB, SNIIRAM).

Actuellement, EFEMERIS est la seule base de données française croisant les données de prescriptions de médicaments pendant la grossesse avec les issues de grossesse et l'état de santé des enfants, permettant l'étude du risque malformatif et fœtotoxique. Les données du SNDS sont, à ce jour, incomplètes pour renseigner de façon exhaustive les malformations (données provenant du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations)).

II. Méthodes de surveillance des médicaments pendant la grossesse

La prescription des médicaments au cours de la grossesse est courante. Or les données humaines sont insuffisantes pour la majorité des médicaments utilisés au cours de la grossesse, il est donc nécessaire d'évaluer le rapport bénéfice-risque d'un tel usage.

1. Les différents outils français permettant l'évaluation des risques tératogènes

Plusieurs sources de données françaises permettent l'étude des risques des médicaments chez la femme enceinte.

1.1. Base de données EFEMERIS

EFEMERIS inclut les médicaments prescrits aux femmes enceintes de Haute-Garonne et leurs issues de grossesses survenues entre 2004 et 2018.

La base de données EFEMERIS est constituée par le croisement de 4 sources de données médicales ou administratives en Haute-Garonne : base des assurés du régime général de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM), données de la Protection Maternelle et Infantile (PMI), données du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) et données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations (PMSI) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [6].

A partir du fichier central des assurés, l'âge des femmes, la date de début de grossesse et la date d'accouchement sont recueillis. Pour chaque acte de pharmacie de chaque patiente, la spécialité du prescripteur, le code identifiant de présentation des médicaments prescrits, délivrés ou remboursés, leur code selon la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC), leur forme et leur date de délivrance [6] sont également récupérés.

Pour chaque enfant, les certificats médicaux obligatoires transmis par la Protection Maternelle et Infantile (PMI) sont également inclus dans EFEMERIS. Le sexe de l'enfant, l'âge de l'enfant au moment de l'examen, son poids, sa taille et son périmètre crânien, le score APGAR (1^{er} certificat de santé à 8 jours), les éventuelles pathologies néonatales (1^{er} certificat de santé à 8 jours), anomalies congénitales (certificat de santé à 8 jours et à 9 mois), décès (âge au moment du décès), antécédents (certificat de santé à 9 et 24 mois), affections (certificats de santé à 9 et 24 mois), et des données sur le développement psychomoteur (certificat de santé à 9 et 24 mois) sont recueillis. Les cas de malformations sont classés selon la classification EUROCAT [6].

Les données du diagnostic anténatal du CHU de Toulouse (CPDPM) telles que les antécédents obstétricaux de la mère, le déroulement de la grossesse, les expositions médicamenteuses (nom, période de prise), les dates et causes

d'Interruption Médicale de Grossesse (IMG), et malformations (descriptions, résultats d'examens) sont recueillies et enregistrés dans EFEMERIS.

Enfin, les dates d'Interruption Volontaire de Grossesse (IVG), Fausse Couche Spontanée (FCS), IMG, Mort Intra-Utérine (MIU), naissance d'un enfant mort-né survenus pendant la période étudiée et pris en charge par le CHU de Toulouse [6] sont relevés auprès du PMSI.

EFEMERIS inclue actuellement plus de 135 000 femmes enceintes et est enrichie chaque année des grossesses survenues l'année précédente en Haute-Garonne (environ 10 000 grossesses par an).

1.2. Bases de données de pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments. Le système de pharmacovigilance repose au niveau national sur l'ANSM et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, au service des patients et des professionnels de santé. Ce réseau est constitué de 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance et d'information sur le médicament, et est animé par des pharmacologues.

La Base Nationale de PharmacoVigilance enregistre depuis 1984 les déclarations des professionnels de santé, des firmes et/ou des particuliers d'effets indésirables des médicaments. Tout professionnel de santé a l'obligation de signaler tout effet indésirable grave et/ou inattendu. Les 31 Centres Régionaux de PharmacoVigilance analysent, valident et enregistrent ces déclarations dans la base en précisant l'imputabilité des médicaments suspects.

VIGIBASE[®] est une base de données de pharmacovigilance de l'OMS existant depuis 1968 et qui répertorie plus de 16 millions de déclarations ou d'ICSR (Individual Case Safety Reports) émanant d'une centaine de pays. Les recherches et analyses sur VIGIBASE[®] s'effectuent grâce à un outil de recherche Vigilyze[™]. Cet outil permet de décrire et d'étudier à une échelle mondiale les effets indésirables des médicaments.

La déclaration spontanée des effets indésirables est une source importante d'informations sur la tératogénicité de médicaments. Elle a permis de détecter des signaux tels que les effets tératogènes du thalidomide, de l'isotrétinoïne et, plus récemment, du mycophénolate [7]–[10].

Néanmoins, la pharmacovigilance semble souvent insuffisante pour identifier l'ampleur du risque des médicaments pendant la grossesse en raison du biais de sous-déclaration. Ce qui est rapporté peut être considéré comme la pointe de l'iceberg. De plus, le nombre de femmes enceintes exposées au médicament fait défaut et le niveau de risque ne peut être quantifié.

Les notifications de cas d'effets indésirables servent à la détection de signaux qui doivent être confirmés plus tard dans les études pharmaco-épidémiologiques. Par conséquent, la pharmacovigilance précède souvent la pharmacoépidémiologie dans l'évaluation du risque médicamenteux pendant la grossesse [11].

1.3. Centres d'informations sur les médicaments et la grossesse

L'enregistrement des effets indésirables étant insuffisant pour déterminer leur prévalence, en 1970 des Services d'Information Tératologique (TIS) ont été mis en place afin de collecter les données issues de l'exposition aux médicaments pendant la grossesse [11]. En 1990, le Réseau Européen de Services de Tératologie (ENTIS) a été créé par la collaboration de plusieurs TIS afin d'harmoniser et d'optimiser les procédures d'évaluations des risques, de communications et de recommandations faites par les TIS aux professionnels de santé et aux patients [12]. En France, ce sont les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) qui sont centres de renseignements.

Les TIS enregistrent les questions des professionnels de santé ou des patients sur la prise des médicaments au cours grossesse ainsi que les issues de grossesse qui font l'objet de ces questions. Les personnes contactant les TIS sont motivées pour fournir les issues de grossesse suite aux réponses à leurs questions. Ceci constitue la force des TIS.

De nombreuses données sont collectées, y compris la consommation de médicaments en automédication et de nombreuses variables confusionnelles potentielles. Dans la plupart des cas, les demandes concernent des médicaments mal évalués pendant la grossesse, ce qui est un bon moyen de mieux les connaître. De plus, la collecte de données souvent prospectives minimise le biais de mémorisation. Les TIS constituent un outil précieux pour documenter l'évolution des grossesses sous médicaments rares ou suspectés d'être délétères pour le développement embryonnaire. Ces données peuvent donner lieu à des études

descriptives ou comparatives entre un groupe de femmes enceintes exposées à un médicament et un groupe non exposé [11].

Les limites des TIS sont d'abord l'absence d'informations sensibles que les patients ne souhaitent pas fournir par téléphone, comme par exemple la consommation d'alcool, le tabagisme, l'automédication, le niveau socio-économique. Deuxièmement, les TIS ne sont pas appropriés pour les études sur les effets à long terme. En effet, le plus souvent, le suivi se fait peu de temps après la naissance; période trop précoce pour diagnostiquer des déficits fonctionnels survenant plus tard dans l'enfance [11]. Par ailleurs les données des TIS ne concernent pas la population générale des femmes enceintes mais des femmes dont l'exposition aux médicaments a suscité question.

En France, le CRPV de Lyon a créé une base de données, TERAPPEL, qui enregistre depuis 1984 les questions des professionnels de santé et/ou des particuliers. Elle regroupe 19 Centres Régionaux de PharmacoVigilance et concerne les femmes exposées aux médicaments pendant la grossesse et l'allaitement. Pour chaque question, un suivi de la grossesse est réalisé et l'issue est enregistrée dans la base.

1.4. Registres des firmes

Les firmes pharmaceutiques mettent parfois en place des registres de grossesses afin de surveiller le risque de leurs médicaments chez les femmes enceintes. Par exemple, en 1989, le registre des grossesses sous antirétroviraux a été créé par de nombreuses firmes pharmaceutiques commercialisant ce type de médicaments dans l'objectif de surveiller ces médicaments lors d'utilisations prénatales. Ces dispositifs sont appelés à tort des registres puisqu'il s'agit d'un recueil des déclarations de grossesse des professionnels de santé ou patients et non d'une collecte exhaustive des grossesses exposées. La mise en place de ces registres est parfois recommandée par les agences de santé, comme l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) ou la Food and Drug Administration des Etats-Unis (FDA), lorsqu'un médicament nouvellement approuvé est susceptible d'être utilisé chez des femmes enceintes ou lorsque ces propriétés pharmacodynamiques laisse présager des effets tératogènes ou foetotoxiques.

La collecte des données dans les registres se fait, la plupart du temps, de manière prospective ou rétrospective. Les données des registres des firmes sont

analysées périodiquement pour détecter des signaux de malformations congénitales majeures [11].

1.5. Registres Français des anomalies congénitales

Suite au « scandale du thalidomide », des registres d'enfants nés avec des malformations congénitales ont été créés dans l'objectif de détecter le plus tôt possible des clusters de malformations et éventuellement le potentiel tératogène de nouveaux médicaments.

Ces registres assurent un recueil systématique des malformations congénitales dans des territoires bien définis afin de détecter des variations inexplicables de la fréquence de malformations. En France, il existe 6 registres qui couvrent environ 15% du territoire français. EUROCAT a été mis en place en 1979 pour développer un système de surveillance Européen des anomalies congénitales et rassemble 43 registres de malformations (dont 5 français) de 23 pays européens ce qui permet de couvrir 29% des naissances européennes [13].

C'est un outil puissant pour détecter des clusters de malformations mais sa principale limite est le manque d'information concernant certains facteurs de risque éventuels (environnementaux, médicamenteux...).

1.6. Bases de données hébergées par le Health Data Hub

Le Health Data Hub (ex SNDS) met à disposition des données de santé anonymes afin de contribuer à l'information sur la santé, à la surveillance des médicaments, et à la sécurité sanitaire. Le Health Data Hub rassemble et met à disposition les bases de données qui existaient préalablement. Il regroupe :

- Le SNIIRAM contenant les données de remboursement de soins de l'assurance maladie

Cette base de données médico-administrative nationale est à la fois constituée de données démographiques (âge, sexe, ...), de données de remboursement des soins de ville aux patients (médicaments, ...) issues des Données de Consommation Inter-Régimes (DCIR) mais également d'informations relatives aux hospitalisations des patients par le biais du PMSI et aux décès par le biais des données de l'INSEE. Les données du SNIIRAM peuvent être accessibles sur un historique des 3 années précédentes et de l'année en cours. Pour obtenir un recul plus important, il

est envisageable d'utiliser les données d'un échantillon au 1/97^{ème} des assurés de l'Assurance Maladie, l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB), retraçant l'historique médical des patients depuis 2005

- Le PMSI contenant les données issues de l'activité des établissements de santé
- CepiDC, gérée par l'INSERM, contenant les données sur les causes de décès
- Les données liées au handicap issues des maisons départementales des personnes handicapées

2. Les types d'études

Les différentes sources de données décrites ci-dessus peuvent être utilisées pour réaliser des études pharmaco-épidémiologiques au cours de la grossesse. Néanmoins ces sources présentent des forces et des faiblesses. On retrouve différents types d'études pharmaco-épidémiologiques pouvant être utilisés afin d'évaluer la sécurité des médicaments au cours de la grossesse.

2.1. Les études d'utilisation des médicaments

Les études sur l'utilisation des médicaments sont importantes car elles fournissent les données de dénominateur nécessaires en pharmacovigilance. Ils donnent également des informations sur l'utilisation des médicaments dans la vie réelle. Cependant, ces études sont descriptives et ne permettent pas d'identifier une association entre l'exposition aux médicaments et l'issue de la grossesse.

Des études de prescription de médicaments ont été réalisées en utilisant la base de données EFEMERIS. Par exemple, une étude sur les prescriptions de médicaments de l'asthme avant et pendant la grossesse a été publiée [14]. Un changement de médicaments de l'asthme pendant la grossesse a été mis en évidence avec une augmentation de la prescription des médicaments les mieux évalués. Néanmoins, cette étude a également montré que près d'un quart des femmes stoppent leur consommation de médicaments de l'asthme en tout début de grossesse. Ces observations ont guidé les recherches suivantes pour étudier l'impact potentiel de tels changements sur les fœtus et les nouveau-nés. Ces études de prescription peuvent aussi permettre de cibler les informations et alertes aux professionnels de la santé [1].

2.2. Différents types d'études d'évaluation des risques

Etudes cas / non cas : ces études peuvent être réalisées à l'aide de bases de données de Pharmacovigilance. Cette approche mesure la disproportion des combinaisons entre un médicament et un effet indésirable tel qu'une issue défavorable de la grossesse. Le principe des études cas-non cas réside dans la comparaison de l'exposition médicamenteuse de cas d'un effet indésirable d'intérêt avec celle de cas ayant présenté d'autres effets et appelés « non cas ». Leurs résultats sont présentés sous la forme de reporting odds ratio (ROR) dont l'interprétation permet de mettre en évidence des signaux de pharmacovigilance.

Une étude réalisée dans VigiBase® [15], la base de données mondiale de Pharmacovigilance de l'OMS, a évalué les risques de malformations congénitales associées à l'exposition aux antipsychotiques pendant la grossesse. Les auteurs ont trouvé une association significative entre anomalies congénitales gastro-intestinales et cette exposition.

La principale limite des études cas-non cas est la sous-notification des effets indésirables médicamenteux. C'est une limite importante à l'interprétation des résultats de ce type d'études qui servent à la détection de signaux. La quantification et confirmation du risque nécessite des études complémentaires de méthode différente [1].

Etudes cas-témoins : ce sont des études rétrospectives consistant à comparer deux groupes d'individus, un groupe présentant la pathologie ou l'effet indésirable et un groupe de sujets non atteints. Par exemple, on peut comparer un groupe d'enfants avec des malformations à un groupe sans malformations, puis comparer l'exposition aux médicaments in utero des 2 groupes. L'avantage de cette approche est la puissance statistique élevée, à condition que la taille de l'échantillon ainsi que la prévalence de l'exposition soit adéquates. Cela nécessite de prendre en compte le mieux possible les facteurs de confusion potentiels.

L'avantage de ce type d'étude est qu'elle permet de quantifier les risques. Parmi les limites de ces études, notons que les études cas-témoins réalisées à partir de questionnaires ou d'entretiens avec les parents sont soumises à un biais de déclaration et de mémorisation qui peut limiter l'interprétation des résultats. Il n'en va pas de même pour les études cas-témoins menées à l'aide de bases de données

médico-administratives telles que le SNIIRAM ou EFEMERIS. Les registres de malformations congénitales sont de bons outils pour effectuer des études cas-témoins [11]. Par exemple, une étude cas-témoins a été utilisée afin de déterminer si l'exposition *in utero* à la paroxétine était susceptible de conduire à des malformations cardiaques [16]. Les auteurs ont mis en évidence une association significative entre l'exposition à la paroxétine et le risque accru d'anomalies du septum de l'oreillette chez les enfants exposés *in utero* par rapport aux témoins.

Études de cohorte : ce sont des études le plus souvent prospectives qui consistent à comparer des groupes de femmes enceintes exposées et non exposées à un médicament et à comparer les effets indésirables d'intérêt. L'avantage de ce type d'étude est qu'elle permet de quantifier les risques et n'a pas de biais de mémorisation. Néanmoins, comme les études cas-témoins, les facteurs de confusion potentiels doivent être pris en compte pour mesurer le lien exact entre l'exposition et l'effet indésirable. De plus, une telle étude doit être menée sur un échantillon de grande taille pour étudier des événements rares comme le sont les malformations (2 à 3% de la population générale). Ces études sont aussi appropriées pour évaluer les effets à long terme de l'exposition *in utero* aux médicaments [11].

III. Risque malformatif des médicaments : Détection et analyse de signaux dans EFEMERIS

1. Introduction

La détection de signaux est un élément important dans la surveillance et surtout la prévention des effets indésirables des médicaments pendant la grossesse. Elle se situe en amont de la Pharmacologie-épidémiologie qui confirme et quantifie un risque suspecté.

Elle peut s'effectuer de différentes façons, par exemple:

- par une veille bibliographique,
- par une surveillance des cas marquants de Pharmacovigilance,
- par recherche automatique dans des bases de données adaptées.

Les différents systèmes de détection de signaux présentés précédemment possèdent tous leurs forces et leurs faiblesses.

2. Objectif

L'objectif principal de ce travail était de détecter les médicaments associés à un risque malformatif plus élevé qu'en population générale lors de l'utilisation au cours du premier trimestre de grossesse, à partir de la base de données EFEMERIS. L'objectif secondaire était d'analyser et de valider ou non les signaux.

3. Méthode

3.1. Source de données utilisée

La base EFEMERIS croise les données de prescription de médicaments pendant la grossesse et les issues de celle-ci. Cette base est constituée par le croisement de 4 sources de données médicales ou administratives en Haute-Garonne : base des assurés du régime général de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM), données de la Protection Maternelle et Infantile (PMI), données du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) et données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations (PMSI) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [6]. EFEMERIS a été mis en place dans l'objectif d'évaluer les risques potentiels des médicaments chez les femmes enceintes et sert

également d'observatoire des prescriptions de médicaments aux femmes enceintes [6].

3.2. Population de l'étude et période

La base de données EFEMERIS inclue à ce jour 137 653 femmes ayant eu une issue de grossesse entre 2004 et 2018 en Haute Garonne. L'âge moyen des femmes est de $30,6 \pm 5,1$ ans (13 à 63 ans). Pendant la grossesse, 95,1% des femmes ont reçu au moins une prescription et délivrance de médicaments.

Nous avons mis en place une détection systématique de signal dans la base de données EFEMERIS en sélectionnant les femmes ayant eu une grossesse entre 2004 et 2017 avec une issue telle que naissance vivante, mort fœtale ou IMG, issues pour lesquelles un diagnostic de malformation est possible.

3.3. Données recueillies dans EFEMERIS

A partir du fichier central des assurés, l'âge des femmes, la date de début de grossesse et la date d'accouchement sont recueillis. Pour chaque acte de pharmacie, la spécialité du prescripteur, le CIP des médicaments prescrits, délivrés ou remboursés, leurs codes selon la classification ATC, leurs formes, leurs dates de délivrance sont collectés [6].

Pour chaque enfant, les certificats médicaux obligatoires transmis par la Protection Maternelle et Infantile (PMI) sont également inclus dans EFEMERIS. Le sexe de l'enfant, l'âge au moment de l'examen, son poids, sa taille et son périmètre crânien, le score APGAR (1^{er} certificat à 8 jours), les éventuelles pathologies néonatales, anomalies congénitales (certificat à 8 jours et à 9 mois), décès (âge au moment du décès),), antécédents, affections pendant les 2 premières années de vie, et des données sur le développement psychomoteur (certificat à 9 et 24 mois) sont recueillis. Les cas de malformations sont classés selon la classification EUROCAT [6].

Les données du diagnostic anténatal du CHU de Toulouse, les antécédents obstétricaux de la mère, le déroulement de la grossesse, les expositions médicamenteuses (nom, période de prise), les dates et causes d'Interruption d'IMG, et malformations (description, résultats d'examens, sexe de l'enfant, poids, taille et périmètre crânien) sont recueillis et enregistrés dans EFEMERIS.

Enfin, les dates d'IVG, FCS, IMG, MIU, naissance d'un enfant mort-né survenus pendant la période étudiée et pris en charge par le CHU de Toulouse [6] sont relevées auprès du PMSI.

3.4. Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation retenu était le taux de malformations majeures. Les malformations ont été triées selon la classification EUROCAT. Nous avons calculé pour chaque médicament prescrit aux femmes enceintes, le taux de malformation de la façon suivante :

- Numérateur : nombre d'enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation majeure **et** ayant été exposés au médicament durant le 1^{er} trimestre de grossesse
- Dénominateur : nombre d'enfants/fœtus ayant été exposés au médicament durant le 1^{er} trimestre de grossesse

$$\frac{X \text{ enfant foetus ayant eu au moins une malformation majeure et étant exposés à une substance Y pendant le 1er trimestre de grossesse}}{X \text{ enfant foetus étant exposés à une substance Y pendant le 1er trimestre de grossesse}}$$

Nous avons comparé ce taux de malformation à celui de la population EFEMERIS non exposée et calculé un Risque Relatif (RR). Ce RR permet de mesurer le risque de survenue de malformation dans le groupe des enfants/fœtus exposés au médicament par rapport à ceux non exposés à ce même médicament avec un intervalle de confiance à 95%.

La période d'exposition médicamenteuse retenue a été le **premier trimestre** de grossesse car il s'agit de la période de formation des organes et donc à risque tératogène maximal (cf. figure 1).

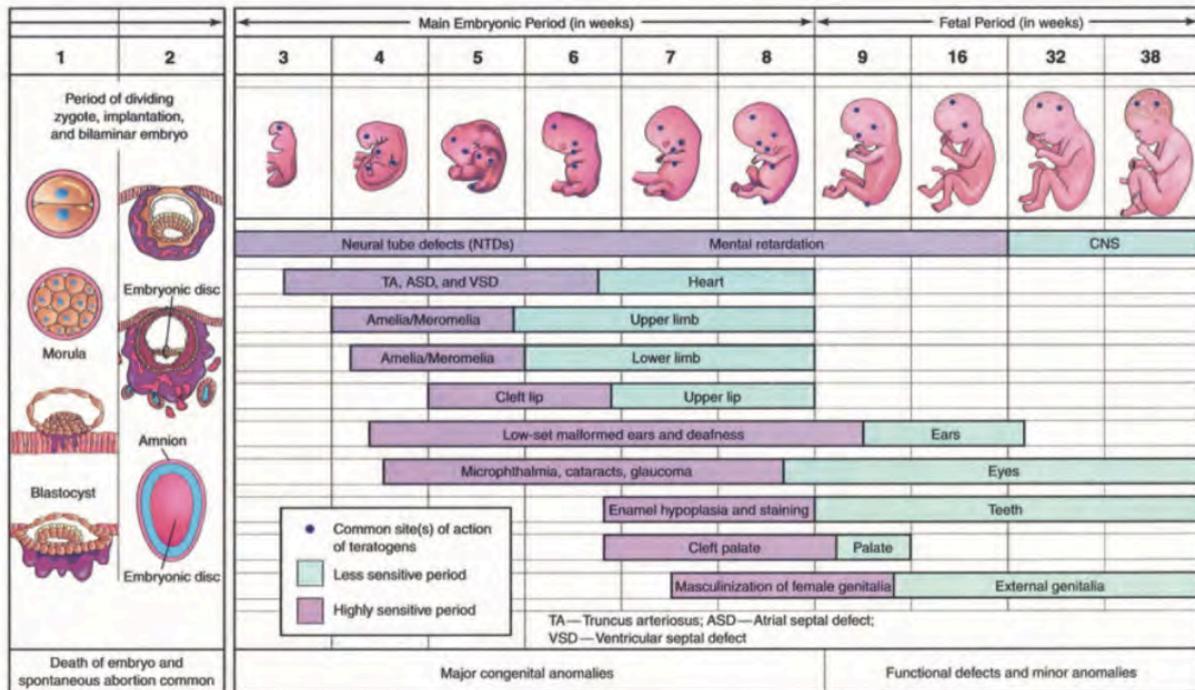


Figure 1 Les périodes sensibles du développement humain. Copyright Elsevier (1998)

3.5. Détection et Validation du signal

Un signal est défini comme un paramètre s'écartant de ce qui était attendu ou admis. Dans notre cas, nous avons considéré la présence d'un signal lorsque le Risque Relatif (RR) brut était significativement augmenté et qu'il y avait au moins 3 malformations identiques.

Pour tout signal détecté, nous avons réalisé une analyse des données de tératogénèse animales et humaines de la littérature médicale. Les différentes sources utilisées pour la validation de ce signal ont été le RCP des médicaments, les différentes études disponibles sur Pubmed (recherche avec les mots clés suivants : nom du médicament + pregnancy ou teratogenicity), ainsi que les données issues de la base REPROTOX® (base de données américaine sur les médicaments et grossesse mise à jour tous les 3 mois).

4. Résultats

4.1. Description de la population

Sur 137 653 couples « femme – issue de grossesse », **128 948 femmes** (soit 93,7%) ont été exposées à au moins une prescription et délivrance de médicaments au cours de la grossesse. Le nombre moyen de principes actifs différents prescrits et délivrés aux mères au cours de la grossesse est de $9,1 \pm 6,6$ [min = 0 ; max = 79].

Le nombre de femmes enceintes exposées à au moins un médicament au cours du premier trimestre était de 102 256.

Le top 20 des principes actifs les plus prescrits et délivrés aux mères au cours de l'organogénèse est le suivant :

Tableau 1 Principes actifs les plus prescrits au cours de l'organogénèse (N = 135 576)

Principes actifs	Effectif	%	Rang
PARACETAMOL	34 700	25,6	1
ACIDE FOLIQUE	32 941	24,3	2
PHLOROGLUCINOL	16 010	11,8	3
METOCLOPRAMIDE	14 351	10,6	4
AMOXICILLINE	8 639	6,4	5
DOMPERIDONE	8 281	6,1	6
LEVOTHYROXINE SODIQUE	7 377	5,4	7
FER	6 670	4,9	8
METOPIMAZINE	6 313	4,7	9
HELICIDINE	5 576	4,1	10
PROGESTERONE	5 410	4,0	11
CHLORHEXIDINE	5 369	4,0	12
TIXOCORTOL	5 245	3,9	13
BICARBONATE DE SODIUM	4 870	3,6	14
PREDNISOLONE	4 449	3,3	15
IBUPROFENE	4 441	3,3	16
ECONAZOLE	4 180	3,1	17
ALGINATE DE SODIUM	4 009	3,0	18
MAGNESIUM	3 705	2,7	19
DIOSMECTITE	3 325	2,5	20

Le taux moyen de malformations majeures est de 2,3% (N = 3 019) et parmi les femmes exposées au 1^{er} trimestre de grossesse, de 2,5% (N = 2 506).

La description des anomalies congénitales des nouveau-nés a été réalisée suivant la Classification Internationale des Maladies (CIM-10, en anglais *ICD-10*) adaptée par les critères de l'European Registration of Congenital Anomalies (EUROCAT). Celle-ci ne prend en compte que les malformations majeures (malformations mineures exclues). La description des anomalies selon la classification ICD-10 et les critères d'EUROCAT sont en annexe 1.

4.2. Détection des signaux

Nous présentons, dans le tableau 2, les médicaments pour lesquels nous avons retrouvé un risque relatif brut de malformations significativement supérieur à la population générale EFEMERIS (risque relatif supérieur à 1 avec un intervalle de confiance à 95% n'incluant pas la valeur 1) lors d'exposition au cours du premier trimestre de grossesse. Nous avons comparé le risque de survenue de malformation dans le groupe des enfants/foetus exposés au médicament d'intérêt par rapport à ceux non exposés à ce même médicament avec un intervalle de confiance à 95%.

Sur les 1 067 médicaments (principes actifs) différents prescrits aux femmes enceintes et recueillis dans EFEMERIS, nous avons détecté 30 médicaments pour lesquels il existe une association significative entre l'exposition au 1^{er} trimestre de grossesse et la survenue de malformations.

Sur ces 30 médicaments, 7 médicaments ont été exclus en raison d'un nombre de malformations inférieur à 3. Au final, 23 médicaments ont retenu notre attention.

Pour 5 de ces médicaments, plus de 1 000 femmes enceintes ont été exposées, pour 3 médicaments entre 100 et 1 000 femmes et pour les 15 restants moins de 100 femmes.

Tableau 2: Médicaments avec un RR brut de malformations significatif (EFEMERIS)

Principes actifs	PENDANT LE 1 ^{ER} TRIMESTRE DE GROSSESSE 2004-2017			
	Total exposées	Total malformations	Total malfo/100	RR (IC 95%)
PHLOROGLUCINOL	22679	642	2,8	1,2 (1,09-1,31)
PROGESTÉRONNE	6123	184	3,0	1,24 (1,06-1,44)
ACIDE ACETYLSALICYLIQUE	3249	103	3,2	1,3 (1,06-1,59)
DESLORATADINE	2071	68	3,3	1,34 (1,05-1,72)
POVIDONE	1620	63	3,9	1,61 (1,24-2,07)
IMMUNOGLOBULINE ANTI-D (RH)	995	48	4,8	2,01 (1,5-2,7)
CAFÉINE	599	23	3,8	1,57 (1,04-2,39)
ACIDE VALPROÏQUE	113	7	6,2	2,6 (1,21-5,59)
ARTICHAUT	65	6	9,2	4 (1,73-9,28)
ACIDE MEFENAMIQUE	93	6	6,5	2,72 (1,19-6,22)
MEGLUMINE	36	4	11,1	4,92 (1,74-13,92)
POLYSORBATE	36	4	11,1	4,92 (1,74-13,92)
ACEBUTOLOL	55	5	9,1	3,94 (1,17-13,19)
BISOPROLOL	72	5	6,9	2,94 (1,18-7,29)
ARGININE	71	5	7,0	2,98 (1,2-7,41)
ALIMEMAZINE	50	4	8,0	3,43 (1,23-9,51)
COBALT	38	3	7,9	3,37 (1,04-10,97)
TEREBENTHINE	38	3	7,9	3,37 (1,04-10,97)
NORETHISTERONE	37	3	8,1	3,47 (1,07-11,31)
NICKEL	36	3	8,3	3,58 (1,1-11,67)
CEFATRIZINE	34	3	8,8	3,81 (1,16-12,46)
CLOTIAZEPAM	33	3	9,1	3,93 (1,2-12,9)
IOPROMIDE	18	2	11,1	4,92 (1,13-21,4)
NAFTIFROFURYL	17	2	11,8	5,24 (1,2-22,95)
FLUINDIONE	15	2	13,3	6,05 (1,36-26,83)
TENOFOVIR DISOPROXIL	15	2	13,3	6,05 (1,36-26,83)
ENALAPRIL	14	2	14,3	6,56 (1,47-29,31)
VACCIN HÉPATITE A	14	2	14,3	6,56 (1,47-29,31)
EFAVIRENZ	12	2	16,7	7,87 (1,72-35,92)
APRACLONIDINE	8	3	37,5	23,61 (3,6-155,03)

4.3. Validation des signaux

Nous avons considéré la présence d'un signal lorsqu'au moins trois cas de malformations étaient retrouvés. Cela concerne donc 23 médicaments. Pour chacun des médicaments ayant un risque augmenté de malformations, nous présentons ci-dessous le détail des malformations retrouvées dans EFEMERIS ainsi que les données animales et humaines de la littérature médicale.

a) Phloroglucinol

Le phloroglucinol possède une activité antispasmodique musculotrope, il lève le spasme des fibres musculaires lisses et permet de calmer la douleur d'origine viscérale.

Dans EFEMERIS

Nous avons retrouvé 642 enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation sur les 22 679 exposés, soit 2,8% de malformations avec un RR de 1,2 (IC : 1,09-1,31). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/fœtus exposés *in utero* au phloroglucinol sont décrites ci-dessous (cf. tableau 3). La description plus précise des malformations est présentée en annexe 2.

Tableau 3 : Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés au phloroglucinol selon le type de malformations, N = 22 679.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	642 (2,8%)	2,4%
Système nerveux	49 (0,2)	0,2%
Œil	18 (0,1)	0,1%
Oreille, visage et cou	4 (0,02)	0,01%
Cardiaque	112 (0,5)	0,4%
Respiratoire	7 (0,03)	0,02%
Fente oro-faciale	29 (0,1)	0,1%
Système digestif	29 (0,1)	0,1%
Anomalie de la paroi abdominale	15 (0,1)	0,04%
Urinaire	118 (0,5)	0,5%
Génitale	59 (0,3)	0,2%
Squelettique	98 (0,4)	0,3%
Autres anomalies / syndromes	52 (0,2)	0,2%
Chromosomique	93 (0,4)	0,3%

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

Un résumé de l'EMA a indiqué que le phloroglucinol n'augmentait pas les malformations chez le rat et le lapin avec des doses respectives allant jusqu'à 400 mg / kg / jour et 800 mg / kg / jour [17]. L'administration dans l'alimentation de rats mâles et femelles sur trois générations n'a pas modifié les organes reproducteurs ni la santé de la progéniture jusqu'à une concentration alimentaire de 0,62%.

Données humaines

Le phloroglucinol est largement utilisé en obstétrique pour diminuer les contractions utérines. Des auteurs évoquent son innocuité, même si peu d'études l'ont démontré [18], [19]. Une étude sur la base de données EFEMERIS réalisée en 2011 a identifié 5 132 expositions au premier trimestre de la grossesse au phloroglucinol entre 2004 et 2008 avec une prévalence de malformation congénitale de 2,5% (N = 126), contre 2,3% dans le groupe témoin (N = 804) (OR = 1,1 [0,9 ; 1,3]). La puissance de cette étude, portant sur plus de 5 000 femmes exposées, permettait d'écartier un risque multiplié par 1,3 de malformations lors d'exposition au phloroglucinol au cours du premier trimestre [20].

b) Progestérone

La progestérone est une hormone naturelle produite par le corps jaune et le placenta au cours de la grossesse. Certaines femmes peuvent être exposées à la progestérone en début de grossesse pour le traitement de l'infertilité ou des avortements à répétition.

Dans EFEMERIS

Nous avons retrouvé 184 enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation sur les 6 123 exposés, soit 3,0% de malformations avec un RR de 1,24 (IC : 1,06-1,44). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/fœtus exposés *in utero* à la progestérone sont décrites ci-dessous (cf tableau 4). La description plus précise des malformations est présentée en annexe 3.

Tableau 4 : Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à la progestérone selon le type de malformations, N = 6 123.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	184 (3,0%)	2,4%
Système nerveux	22 (0,4)	0,2%
Œil	5 (0,1)	0,1%
Oreille, visage et cou	1 (0,02)	0,01%
Cardiaque	34 (0,6)	0,4%
Respiratoire	2 (0,03)	0,02%
Fente oro-faciale	8 (0,1)	0,1%
Système digestif	9 (0,1)	0,1%
Anomalie de la paroi abdominale	5 (0,1)	0,04%
Urinaire	32 (0,5)	0,5%
Génitale	12 (0,2)	0,2%
Squelettique	26 (0,4)	0,3%
Autres anomalies / syndromes	16 (0,3)	0,2%
Chromosomique	30 (0,5)	0,3%

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

Il a été démontré que la progestérone à concentrations élevées (10 à 50 fois celles trouvées chez les femmes enceintes) inhibe le développement embryonnaire précoce chez la souris et la lapine [21]–[23]. Les études de tératogénicité chez le rat [24], [25] et le singe [26] n'ont pas montré d'augmentation des anomalies congénitales suite à un traitement à la progestérone.

Données humaines

Le Collaborative Perinatal Project a inclus plus de 500 grossesses exposées à la progestérone et n'a pas montré de relation entre ce médicament et des malformations congénitales [27], [28]. Une étude Allemande incluant 186 femmes exposées à la progestérone n'a pas non plus identifié une augmentation des malformations congénitales avec son utilisation [29]. D'autres études cliniques ont montré une absence d'augmentation des malformations congénitales parmi les grossesses exposées à la progestérone [30]–[33].

c) Acide acétylsalicylique

L'acide acétylsalicylique est utilisé comme antipyrétique, antalgique, et anti-inflammatoire à fortes doses (3 grammes par jour), et comme fluidifiant sanguin à faibles doses (75 à 300 mg par jour). C'est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), agissant principalement en inhibant la synthèse des prostaglandines par son activité sur les cyclo-oxygénases (COX). C'est un inhibiteur irréversible et non sélectif des COX.

Dans EFEMERIS

Nous avons retrouvé 103 enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation sur les 3 249 exposés, soit 3,2% de malformations avec un RR de 1,3 (IC : 1,06-1,59). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/fœtus exposés *in utero* à l'acide acétylsalicylique sont décrites ci-dessous (cf. tableau 5). La description plus précise des malformations est présentée en annexe 4.

Tableau 5 : Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à l'acide acétylsalicylique selon le type de malformations, N = 3 249.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	103 (3,2)	2,4%
Système nerveux	6 (0,2)	0,2%
Œil	1 (0)	0,1%
Oreille, visage et cou	1 (0)	0,01%
Cardiaque	24 (0,7)	0,4%
Respiratoire	3 (0,1)	0,02%
Fente oro-faciale	3 (0,1)	0,1%
Système digestif	5 (0,2)	0,1%
Anomalie de la paroi abdominale	2 (0,1)	0,04%
Urinaire	25 (0,8)	0,5%
Génitale	10 (0,3)	0,2%
Squelettique	11 (0,3)	0,3%
Autres anomalies / syndromes	8 (0,2)	0,2%
Chromosomique	15 (0,5)	0,3%

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

A des doses très élevées, l'acide acétylsalicylique est tératogène chez les rongeurs. Des anomalies crâniennes, du tube neural et des anomalies cardiaques ont été observées [34]–[37]. Une revue de 2003 des études animales expérimentales a retrouvé une association entre hernie diaphragmatique, anomalie du septum ventriculaire ou de la ligne médiane et la prise de ce médicament ou d'autres AINS [36]. Chez le rat, l'administration en bolus de la dose maximale tolérée en acide acétylsalicylique, ainsi que de certains inhibiteurs de COX-1 réversibles, produirait systématiquement des anomalies médianes et cardiaques [36], [37].

Données humaines

Une étude faisant état d'une augmentation du risque de fentes palatines chez les enfants exposés *in utero* à l'aspirine a été publiée en 1975 [38]. D'autres études rapportent une mortalité accrue ainsi qu'une réduction du poids à la naissance mais pas d'augmentation de malformation congénitale pour un usage intermittent durant la grossesse [39]. Une méta-analyse de 2002 n'a pas révélé d'augmentation globale du risque d'anomalies congénitales associée à l'utilisation de cet AINS au cours du premier trimestre. Cependant, en tenant compte uniquement des 5 études cas-témoins incluses dans cette méta-analyse, les auteurs constatent une augmentation significative du risque de gastroschisis (Odds Ratio 2,37, IC 95%, 1.44-3.88) [40]. Une étude de 2012 a recueilli rétrospectivement des cas d'anencéphalie, de craniorachischisis, de micro-ophtalmies, et de fentes palatines [41]. Une étude rétrospective cas-témoins a suggéré que l'utilisation d'aspirine pendant la grossesse pourrait augmenter le risque de certaines malformations cardiaques [42]. Cependant 3 autres études cas-témoins portant sur des enfants atteints de malformations cardiaques congénitales n'ont révélé aucune association entre ces anomalies et l'utilisation d'aspirine par la mère durant la grossesse [43]–[45].

Un suivi d'enfants exposés à l'acide acétylsalicylique à faible dose durant leur conception n'a pas montré que cette utilisation augmentait les malformations ou altérait le développement des enfants à 18 mois [46].

d) Desloratadine

La desloratadine est un antihistaminique indiqué dans les manifestations allergiques. La desloratadine est un métabolite majeur de la loratadine après métabolisation par le cytochrome 3A4.

Dans EFEMERIS

Nous avons retrouvé 68 enfants/foetus ayant eu au moins une malformation sur les 2 071 exposés, soit 3,3% de malformations avec un RR de 1,34 (IC : 1,05-1,72). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/foetus exposés *in utero* à la desloratadine sont décrites ci-dessous (cf. tableau 6). La description plus précise des malformations est présentée en annexe 5.

Tableau 6 : Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à la desloratadine selon le type de malformations, N = 2 071.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	68 (3,3%)	2,4%
Système nerveux	3 (0,1)	0,2%
Œil	2 (0,1)	0,1%
Cardiaque	10 (0,5)	0,4%
Respiratoire	2 (0,1)	0,02%
Fente oro-faciale	1 (0,1)	0,1%
Système digestif	4 (0,2)	0,1%
Anomalie de la paroi abdominale	1 (0,1)	0,04%
Urinaire	19 (0,9)	0,5%
Génitale	7 (0,3)	0,2%
Squelettique	8 (0,4)	0,3%
Autres anomalies / syndromes	8 (0,4)	0,2%
Chromosomique	11 (0,5)	0,3%

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

D'après le RCP, les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction.

Données humaines

Une étude suédoise incluant 292 femmes exposées à la loratadine au cours de la grossesse, a montré qu'il n'y avait pas d'augmentation de risque de malformations majeures [47]. Une autre étude, incluant 161 femmes exposées au cours du premier trimestre à la loratadine *versus* un groupe témoin non exposé du même nombre de femmes, a suggéré que l'utilisation de la loratadine pendant la grossesse n'était pas associée à un risque plus élevé de malformations majeures [48].

e) Povidone

La povidone (PolyVinylPyrrolidone, PVP), a été utilisée comme agent de suspension et véhicule pharmaceutique, comme lubrifiant dans certaines formulations de gouttes oculaires, comme additif alimentaire et dans la vitrification des ovocytes [49]. Dans la base EFEMERIS, les spécialités retrouvées sont BETADINE[®], POVIDONE[®], REFRESH[®], NUTRIVISC[®], FLUIDABAK[®], UNIFLUID[®] et DULCILARMES[®] ; soit 2 antiseptiques topiques et 5 collyres utilisés dans le cadre du syndrome sec de l'œil.

Dans EFEMERIS

Nous avons retrouvé 63 enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation sur les 1 620 exposés, soit 3,9% malformations avec un RR de 1,61 (IC : 1,24-2,07). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/fœtus exposés *in utero* à la povidone sont décrites ci-dessous (cf. tableau 7). La description plus précise des malformations est présentée en annexe 6.

Tableau 7 : Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à la povidone selon le type de malformations, N = 1 620.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	63 (3,9%)	2,4%
Système nerveux	3 (0,2)	0,2%
Œil	1 (0,1)	0,1%
Cardiaque	7 (0,4)	0,4%
Fente oro-faciale	2 (0,1)	0,1%
Système digestif	3 (0,2)	0,1%
Anomalie de la paroi abdominale	4 (0,2)	0,04%
Urinaire	12 (0,7)	0,5%
Génital	5 (0,3)	0,2%
Squelettique	8 (0,5)	0,3%
Autres anomalies / syndromes	4 (0,2)	0,2%
<i>Anomalies de perturbation vasculaire</i>	<i>2 (0,1)</i>	<i>0,1%</i>
<i>Syndromes génétiques + microdélétions</i>	<i>2 (0,1)</i>	<i>0,1%</i>
Chromosomique	19 (1,2)	0,3%

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

Les études chez le lapin ne révèlent pas d'effet tératogène de ce médicament par injection directe dans le sac vitellin de l'embryon [50].

Données humaines

On retrouve de la povidone sur des particules de silices colloïdales permettant de fractionner des échantillons de sperme dans le cadre de fécondation *in vitro*. L'utilisation de la PVP en tant que milieu pour le sperme lors d'une Injection IntraCytoplasmique de Spermatozoïdes (ICSI) a fait l'objet de débats, certains chercheurs ayant exprimé des préoccupations quant à la toxicité possible de cet agent sur le sperme ou les ovocytes. Néanmoins, le processus n'a pas été associé à une augmentation significative de l'incidence des malformations congénitales majeures ou mineures chez les enfants nés après ICSI [51].

Une étude *in vitro* a été réalisée pour évaluer le caractère génotoxique du PVP [52]. Celle-ci a montré que le PVP induisait directement des bris de brins sur diverses molécules d'ADN, impliquant une activité de clivage ; de plus elle a montré une activité de dépurination sélective sur deux bases puriques, la guanine et l'adénine.

f) Immunoglobuline anti D (RH)

L'immunoglobuline anti-D est généralement administrée au cours de la grossesse à 28 et 34 semaines pour réduire l'immunisation Rhésus (Rh) des femmes dont le groupe sanguin est Rhésus négatif, et qui portent un enfant pouvant être Rh +. Néanmoins, dans certaines circonstances (menace de fausse couche, métrorragies, amniocentèse, traumatisme abdominale...) chez des femmes rhésus négatif dont le partenaire est rhésus positif, l'immunoglobuline anti-D peut être administrée au 1^{er} trimestre.

Dans EFEMERIS

Nous avons retrouvé 48 enfants/foetus ayant eu au moins une malformation pour les 995 exposés, soit 4,8% de malformations avec un RR de 2,01 (IC : 1,5-2,7). Les grandes classes de malformations retrouvées dans EFEMERIS sont décrites ci-dessous.

Tableau 8 : Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à l'immunoglobuline anti D selon le type de malformations, N = 995.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	48 (4,8)	2,4%
Système nerveux	7 (0,7)	0,2%
<i>Anencéphalie</i>	4	
<i>Hydrocéphalie congénitale, sans précision</i>	1	
<i>Malformations congénitales du corps calleux</i>	3	
<i>Autres malformations congénitales précisées de l'encéphale</i>	1	
<i>Syndrome d'Arnold-Chiari</i>	1	
Œil	2 (0,2)	0,1%
<i>Ptosis congénital</i>	1	
<i>Cataracte congénitale</i>	1	
Cardiaque	11 (1,1)	0,4%
<i>Ventricule à double issue</i>	1	
<i>Communication interventriculaire</i>	3	
<i>Communication interauriculaire</i>	1	
<i>Atrésie de la valve pulmonaire</i>	1	
<i>Hypoplasie du coeur gauche</i>	2	
<i>Malformation cardiaque congénitale, sans précision</i>	3	
Fente oro-faciale	1 (0,1)	0,1%
<i>Fente du palais, sans précision</i>	1	
Système digestif	2 (0,2)	0,1%
<i>Atrésie de l'oesophage, (sans fistule)</i>	1	
<i>Absence, atrésie et sténose congénitales de l'anus, (sans fistule)</i>	1	
Anomalie de la paroi abdominale	2 (0,2)	0,04%
<i>Exomphale</i>	1	
<i>Gastroschisis</i>	1	
Urinaire	4 (0,4)	0,5%
<i>Hydronéphrose congénitale</i>	1	
<i>Malformation congénitale de l'appareil urinaire, sans précision</i>	3	
Squelettique	7 (0,7)	0,3%
<i>Luxation congénitale de la hanche, sans précision</i>	1	
<i>Autres malformations congénitales de la hanche</i>	1	
<i>Pied bot varus équin</i>	1	
<i>Anomalie morphologique congénitale des muscles sterno-cléido-mastoïdiens</i>	1	
<i>Syndactylie, sans précision</i>	1	
<i>Raccourcissement (congénital) longitudinal du radius</i>	2	
<i>Arthrogrypose congénitale multiple</i>	1	

Autres anomalies / syndromes	3 (0,3)	0,2%
<i>Anomalies de latéralité</i>	1 (0,1)	0,01%
<i>Syndromes tératogènes avec malformations</i>	1 (0,1)	0,1%
<i>Infections maternelles entraînant malformations</i>	1 (0,1)	0,1%
Chromosomique	9 (0,9)	0,3%
<i>Syndrome de Down, sans précision</i>	8	
<i>Autres anomalies précisées des chromosomes</i>	1	

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

Les animaux ont un système de groupe sanguin différent des humains. De ce fait, aucune donnée n'est disponible sur la tératogénicité animale des immunoglobulines anti-D.

Données humaines

Dans une étude incluant 147 femmes exposées à 150 microgrammes d'immunoglobuline anti-Rh, comparées au même nombre de femmes témoins ; l'administration d'immunoglobulines anti-Rh au deuxième trimestre n'a pas entraîné d'augmentation de la mortalité des nouveaux nés, d'accouchements prématurés, d'insuffisance pondérale à la naissance ou de mort *in utero* [53].

D'autres études ont évoqué des préoccupations concernant le thimérosal (contenu dans la formulation d'immunoglobuline) et la survenue de troubles du neuro-développement et de Troubles du Spectre Autistique (TSA) chez les enfants exposés avant la naissance. Mais des études cas/témoins de grande envergure ont réfuté l'existence d'un lien entre l'exposition prénatale de la mère à des immunoglobuline Rh contenant du thimérosal et le TSA [54].

g) Caféine

La caféine (1,3,7-triméthylxanthine, famille des méthylxanthines), inhibiteur des phosphodiésterases et antagoniste des récepteurs à l'adénosine, est utilisée comme stimulant. C'est une molécule que l'on retrouve aussi bien dans notre alimentation (une tasse de café équivaut à 100 mg de caféine), que dans des médicaments ou des compléments alimentaires. Les spécialités dans EFEMERIS contenant de la caféine sont : ALEPSAL[®], CLARADOL CAFÉINE[®], GYNERGENE CAFÉINE[®], LAMALINE[®] et PROPOFAN[®].

Dans EFEMERIS

Vingt-trois enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation ont été retrouvés pour 599 exposés, soit 3,8% de malformations avec un RR de 1,57 (IC : 1,04-2,39). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/fœtus exposés *in utero* à la caféine sont décrites ci-dessous.

Tableau 9 : Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à la caféine selon le type de malformations, N = 599.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	23 (3,8)	2,4%
Système nerveux	1 (0,2)	0,2%
<i>Autres anomalies localisées du développement de l'encéphale</i>	1	
Œil	1 (0,2)	0,1%
<i>Colobome (de l'iris)</i>	1	
Cardiaque	6 (1)	0,4%
<i>Communication interventriculaire</i>	1	
<i>Communication interauriculaire</i>	1	
<i>Sténose congénitale de la valve pulmonaire</i>	2	
<i>Hypoplasie du coeur gauche</i>	1	
<i>Malformation cardiaque congénitale, sans précision</i>	2	
Respiratoire	1 (0,2)	0,02%
<i>Atrésie des choanes</i>	1	
Fente oro-faciale	3 (0,5)	0,1%
<i>Fente labiale bilatérale</i>	1	
<i>Fente labiale (unilatérale)</i>	1	
<i>Fente labiale unilatérale avec fente palatine, sans précision</i>	1	
Système digestif	1 (0,2)	0,1%
<i>Atrésie de l'oesophage avec fistule trachéo-oesophagienne</i>	1	
Urinaire	4 (0,7)	0,5%
<i>Hydronéphrose congénitale</i>	2	
<i>Autres malformations congénitales de la vessie et de l'urètre</i>	1	
<i>Malformation congénitale de l'appareil urinaire, sans précision</i>	1	
Squelettique	2 (0,3)	0,3%
<i>Autres malformations congénitales de la hanche</i>	1	
<i>Pied bot varus équin</i>	1	

Autres anomalies / syndromes	3 (0,5)	0,2%
<i>Affections cutanées congénitales</i>	1 (0,1)	0,01%
<i>Anomalies de latéralité</i>	1 (0,1)	0,01%
<i>Infections maternelles entraînant malformations</i>	1 (0,1)	0,1%
<i>Syndromes génétiques + microdélétions</i>	1 (0,1)	0,1%
Chromosomique	7 (1,2)	0,3%
<i>Syndrome de Down, sans précision</i>	4	
<i>Syndrome d'Edwards, sans précision</i>	2	
<i>Caryotype 45,X</i>	1	

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

Chez les animaux de laboratoire, de très fortes doses de caféine (comparables à 30 tasses de café ou plus), administrées en une seule fois, ont été associées à une augmentation des anomalies congénitales [55], [56]. Dans une autre étude, l'administration de caféine à des doses de 30 et 60 mg / kg / jour à des rates gravides a entraîné une diminution de la croissance fœtale. Le taux de mortalité à la naissance ou peu de temps après était significativement plus élevé pour des doses de 60 mg / kg / jour [57]. Une autre étude a permis d'examiner les effets à long terme de la caféine sur l'expression, la morphologie et la fonction des gènes cardiaques chez la progéniture adulte (exposé *in utero*). L'exposition de souris à la caféine au début de l'embryogenèse inhibe l'expression des enzymes clés de la méthylation de l'ADN et entraîne des modifications à long terme des profils de méthylation de l'ADN cardiaque, à l'origine de cardiomyopathie [58]. Les singes femelles exposées à la caféine tout au long de leur gestation à des doses équivalentes à 5 à 15 tasses de café par jour présentaient une augmentation des pertes fœtales, de la mortalité à la naissance, et de plus faible poids et tailles de naissance [59], [60]. De plus la croissance au cours du premier mois de vie a également été réduite chez les petits [61].

Données humaines

Nous avons retrouvé de nombreuses études n'ayant pas montré que la consommation habituelle de caféine était susceptible de provoquer des anomalies congénitales [62]–[69].

Une étude réalisée aux États-Unis a permis d'examiner l'association entre la consommation de caféine chez la mère et la survenue d'anomalies congénitales telles que : anotie, microtie, atrésie œsophagienne, atrésie de l'intestin grêle, hernie diaphragmatique, omphalocèle et gastroschisis. Pour certaines anomalies, cette étude n'a pas mis en évidence de lien entre caféine et survenue d'anomalies ni avec la dose de caféine consommée [61]. Un rapport de 2010 n'ayant pas trouvé d'association entre la caféine et le poids à la naissance, a révélé qu'un apport élevé en caféine était associé à une croissance squelettique réduite [70]. Une autre étude portant sur le suivi d'enfants de moins de 7,5 ans issus de 500 grossesses n'a montré aucune association entre la consommation de caféine pendant la grossesse et la modification chez les enfant des taille, poids, tour de tête et QI [69]. Des études ont montré une augmentation du temps passé à l'éveil chez les fœtus [72] et une incidence accrue d'arythmies cardiaques infra cliniques chez les nouveau-nés [73], [74] des mères ayant ingéré environ 500 mg / jour de caféine. Enfin, une revue de 2002 a conclu qu'aucun effet constant sur le comportement néonatal ou infantile n'a été associé à l'utilisation de caféine par la mère pendant la grossesse [75].

Malgré le manque de consensus entre les études, la FDA a recommandé aux femmes enceintes de limiter leur consommation de caféine en raison de son effet sur la fonction cardiaque fœtale. L'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a déterminé qu'un apport quotidien maximum en caféine de 200 mg / jour était sans danger pendant la grossesse [76], tandis qu'un bilan des données menées en 2017 par Santé Canada concluait à l'absence de danger pour une prise allant jusqu'à 300 mg de caféine par jour chez une femme enceinte en bonne santé [77].

h) Acide valproïque

L'acide valproïque est indiqué comme antiépileptique ou dans les troubles bipolaires. Il est connu comme étant à l'origine de malformations lors de l'utilisation pendant la grossesse dans 11% des cas en moyenne. Les malformations les plus fréquentes décrites sont : cardiopathies, anomalie de la fermeture du tube neural, hypospadias, malformations rénales, malformations des membres, fentes labiales et/ou palatines, craniosténoses, dysmorphies faciales caractéristiques [78].

Dans EFEMERIS

Nous avons retrouvé 7 enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation pour les 113 exposés, soit 6,2% de malformations avec un RR de 2,6 (IC : 1,21-5,59). Les grandes classes de malformations retrouvées étaient : génitales, des membres, du système nerveux et autres anomalies / syndromes. Nous ne présentons pas les données de la littérature car l'association entre acide valproïque et malformation est déjà connue et ne constitue pas un signal.

i) Artichaut

L'artichaut (*Cynara scolymus*) est utilisé en phytothérapie. Les feuilles d'artichaut sont traditionnellement utilisées « pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive », comme « cholérétique et cholagogue ». L'artichaut est hépatoprotecteur et est également utilisé pour ses propriétés hypocholestérolémiante, pour augmenter la diurèse («favoriser l'élimination rénale d'eau»), pour traiter le diabète, l'hypertension, l'anémie, la diarrhée, la fièvre, les ulcères et la goutte [79]. Dans la base de données EFEMERIS, les spécialités contenant de l'artichaut sont les suivantes : Canol[®], Chophytol[®] et Hépanéphrol[®].

Dans EFEMERIS

Six enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation ont été retrouvés pour 65 exposés, soit 9,2% de malformations avec un RR de 4,0 (IC : 1,73-9,28). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/fœtus exposés *in utero* à l'artichaut sont décrites ci-dessous.

Tableau 10 Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à l'artichaut selon le type de malformations, N = 65.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	6 (9,2%)	2,4%
Œil	1 (1,5)	0,1%
<i>Ptosis congénital</i>	1	
Urinaire	2 (3,1)	0,5%
<i>Malformation congénitale de l'appareil urinaire, sans précision</i>	2	
Génitale	2 (3,1)	0,2%
<i>Fistule recto-vaginale congénitale</i>	1	
<i>Malformation congénitale des organes génitaux de l'homme, sans précision</i>	1	
Chromosomique	1 (1,5)	0,3%
<i>Syndrome de Turner, sans précision</i>	1	

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

Une étude a été réalisée sur des rates recevant des doses de 0 ; 1,0 ; 2,0 ou 4,0 g/kg de *C. scolymus* tout au long de la gestation. Il a été observé une diminution de la taille et du poids des nouveau-nés chez les rats exposés, mais pas de manière dose-dépendante. Le nombre de nouveau-nés vivants dans le groupe recevant 4,0 g/kg était significativement inférieur à celui du groupe témoin. Aucune malformation squelettique ou viscérale fœtale n'a été détectée suite à l'ingestion d'artichaut par les femelles [79].

Données humaines

Nous n'avons retrouvé aucune étude, aucun cas isolé, ni de données sur l'usage de l'artichaut durant la grossesse dans l'espèce humaine.

j) Acide méfénamique

L'acide méfénamique – inhibiteur des prostaglandines – est un Anti Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS), utilisé comme analgésique et anti-inflammatoire, et également utilisé pour les ménorragies.

Dans EFEMERIS

Six enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation ont été observés pour 93 exposés, soit 6,5% de malformations avec un RR de 2,72 (IC : 1,19-6,22). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/fœtus exposés *in utero* à l'acide méfénamique sont décrites ci-dessous.

Tableau 11 Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à l'acide méfénamique selon le type de malformations, N = 93.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	6 (6,5%)	2,4%
Oreille, visage et cou	1 (1,1)	0,01%
<i>Fissure, fistule et kyste d'origine branchiale</i>	1	
Cardiaque	2 (2,2)	0,4%
<i>Communication interventriculaire</i>	1	
<i>Malformation cardiaque congénitale, sans précision</i>	1	
Génitale	2 (2,2)	0,2%
<i>Hypospadias, sans précision</i>	1	
<i>Malformation congénitale des organes génitaux de l'homme, sans précision</i>	1	
Squelettique	1 (1,1)	0,3%
<i>Anomalie morphologique congénitale des muscles sterno-cléido mastoïdien</i>	1	

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

D'après une publication, aucune tératogénicité n'a été observée chez le rat, le lapin et le chien à des doses 0,6 à 1,6 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'Homme [80]. Toutefois, en injection à des souris gravides, l'acide méfénamique augmentait l'incidence des fentes palatines [81].

Données humaines

Nous n'avons retrouvé aucune étude spécifique à l'acide méfénamique, mais uniquement sur la classe des AINS en général. Une étude portant sur la prescription des AINS au cours du premier trimestre de grossesse montre une augmentation du risque d'avoir un enfant avec des anomalies congénitales, notamment des malformations cardiaques [82]. Une étude de cohorte prospective a été menée de 1999 à 2007. Dans cette étude 3 023 femmes ont déclaré avoir utilisé un AINS au cours des 12 premières semaines de grossesse. Cette exposition ne semble pas être associée à un risque accru de malformations congénitales. Cependant en raison du petit nombre de nourrissons atteints des différentes catégories d'anomalies congénitales, une augmentation du risque d'anomalies spécifiques ne peut pas être exclue [83]. D'autres études ont montré une augmentation du risque de malformations cardiaques et de fentes oro-faciales liée à l'utilisation des AINS au cours du premier trimestre de grossesse [82], [84], tandis que d'autres n'ont pas trouvé de tels effets [85], [86].

k) Méglumine

La méglumine est un sucre aminé dérivé du glucose, qu'on retrouve dans plusieurs spécialités avec des indications différentes. Le benzoate de méglumine est utilisé dans le traitement symptomatique des toux non productives gênantes en particulier à prédominance nocturne. La seule spécialité retrouvée dans EFEMERIS est FLUISEDAL®.

Dans EFEMERIS

Quatre enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation ont été retrouvés pour 36 exposés, soit 11,1% de malformations avec un RR de 4,92 (IC : 1,74-13,92). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/fœtus exposés *in utero* à la méglumine sont décrites ci-dessous.

Tableau 12 Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à la selon le type de malformations, N = 36.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	4 (11,1%)	2,4%
Système nerveux	1 (2,8)	0,2%
<i>Hydrocéphalie congénitale, sans précision</i>	1	
Squelettique	1 (2,8)	0,3%
<i>Orteil(s) surnuméraire(s)</i>	1	
Autres anomalies / syndromes	1 (2,8)	0,2%
<i>Toxoplasmose congénitale</i>	1	
Chromosomique	1 (0,5)	0,3%
<i>Syndrome de Down, sans précision</i>	1	

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

Dans une étude chez le poulet, la méglumine a provoqué des malformations : restriction de croissance et lésions histopathologiques du cerveau, des reins, du foie et du cœur de l'embryon avec des doses de 75 ou 150 mg / kg [87]. Dans une étude chez le rat, l'antimoniote de méglumine a été administré aux femelles par injection sous-cutanée à des doses allant jusqu'à 300 mg / kg / jour à partir du jour 0 de la gestation jusqu'à la mise à bas. La dose de 300 mg / kg a entraîné une réduction du poids à la naissance et du nombre de nouveau-nés viables [88].

Données humaines

Nous n'avons retrouvé aucune donnée humaine dans la littérature.

1) Polysorbate

Les polysorbates (ou Tweens) sont des mélanges d'éthers d'acide gras et de polyoxyéthylènes utilisés comme émulsifiants et agents de dispersion dans les produits pharmaceutiques et les aliments. Dans la base de données EFEMERIS, les prescriptions de polysorbate pendant la grossesse avaient pour la seule spécialité FLUISEDAL®.

Dans EFEMERIS

Quatre enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation ont été retrouvés pour 36 exposés, soit 11,1% de malformations avec un RR de 4,92 (IC : 1,74-13,92). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/fœtus exposés *in utero* au polysorbate sont décrites ci-dessous.

Tableau 13 Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés au polysorbate selon le type de malformations, N = 36.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	4 (11,1%)	2,4%
Système nerveux	1 (2,8)	0,2%
<i>Hydrocéphalie congénitale, sans précision</i>	1	
Squelettique	1 (2,8)	0,3%
<i>Orteil(s) surnuméraire(s)</i>	1	
Autres anomalies / syndromes	1 (2,8)	0,2%
<i>Syndrome tératogène avec malformations</i>	1 (2,8)	0,1%
<i>Toxoplasmose congénitale</i>	1	
Chromosomique	1 (2,8)	0,3%
<i>Syndrome de Down, sans précision</i>	1	

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

Plusieurs expériences portant sur l'alimentation de rates par du Tween 20, 60 ou 80 à plus de 7 000 mg / kg / jour pendant la gestation n'ont pas provoqué de toxicité fœtale ni d'augmentation des anomalies congénitales [89]–[91].

La descendance des lapines recevant 10 mg / kg / jour de Tween 80 par voie intraveineuse du sixième jour de la gestation jusqu'au dix-huitième jour n'a pas montré de signes de toxicité fœtale ni d'augmentation de l'incidence d'anomalies du développement [92].

Données humaines

Nous n'avons pas retrouvé de références bibliographiques sur les effets indésirables potentiels de l'exposition aux polysorbates pendant la grossesse.

m) Acébutolol

L'acébutolol est un bêta-bloquant cardiosélectif ayant une activité sympathomimétique intrinsèque et dont l'indication principale au cours de la grossesse est l'HyperTension Artérielle (HTA). L'HTA peut entraîner de nombreuses complications, notamment des avortements répétés, une mort fœtale intra-utérine, une prématurité et un retard de croissance du fœtus [93].

Dans EFEMERIS

Cinq enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation ont été retrouvés pour 55 exposés soit 9,1% de malformations avec un RR de 3,94 (IC : 1.17-13.19). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/fœtus exposés *in utero* à l'acébutolol sont décrites ci-dessous.

Tableau 14 Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à l'acébutolol selon le type de malformations, N = 55.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	5 (9,1%)	2,4%
Urinaire	1 (1,8)	0,5%
<i>Hydronéphrose congénitale</i>	1	
Génitale	1 (1,8)	0,2%
<i>Malformation congénitale des organes génitaux de l'homme, sans précision</i>	1	
Squelettique	1 (1,8)	0,3%
<i>Orteil(s) surnuméraire(s)</i>	1	
<i>Syndactylie, sans précision</i>	1	
Chromosomique	1 (1,8)	0,3%
<i>Syndrome de Down, sans précision</i>	1	

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

Les expérimentations sur le rat mettent en évidence une innocuité à des doses de 25 mg / kg / jour de l'acébutolol par voie intraveineuse ou à des doses de 500 mg / kg / jour par voie orale [94].

Données humaines

Les différentes études sur la grossesse humaine rapportent que l'utilisation de ce médicament au cours de la grossesse, en comparaison à d'autres médicaments de l'hypertension, est favorable d'un point de vue efficacité [95]–[99]. Dans une étude, la classe médicamenteuse des bêta-bloquants a été associée à des malformations cardiaques congénitales [100].

n) Bisoprolol

Le bisoprolol bloque les récepteurs bêta-1-adrénergiques et son indication principale au cours de la grossesse est l'HTA.

Dans EFEMERIS

Cinq enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation ont été retrouvés pour 72 exposés, soit 6,9% de malformations avec un RR de 2,94 (IC : 1,18-7,29). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/fœtus exposés *in utero* au bisoprolol sont décrites ci-dessous.

Tableau 15 Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés au bisoprolol selon le type de malformations, N = 72.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	5 (6,9%)	2,4%
Cardiaque	1 (1,4)	0,4%
<i>Malformation cardiaque congénitale, sans précision</i>	1	
Respiratoire	1 (1,4)	0,02%
<i>Autres malformations congénitales du poumon</i>	1	
Urinaire	3 (4,2)	0,5%
<i>Syndrome de Potter</i>	1	
<i>Dysplasie rénale</i>	1	
<i>Hydronéphrose congénitale</i>	1	
<i>Malformation congénitale de l'appareil urinaire, sans précision</i>	1	
Squelettique	1 (1,4)	0,3%
<i>Arthrogrypose congénitale multiple</i>	1	
Autres anomalies / syndromes	2 (2,8)	0,2%
<i>Craniosynostose</i>	1 (1,4)	0,03%
<i>Anomalies de latéralité</i>	1 (1,4)	0,01%

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

Le traitement de rates et de lapines gravides à des doses de 50 à 100 mg / kg / jour de bisoprolol, n'a pas entraîné d'augmentation des anomalies congénitales, bien que la viabilité ait été réduite pour la dose de 100 mg / kg / jour [101]. La dose embryotoxique chez le rat était 125 fois la dose humaine maximale, et chez le lapin était de 31 fois la dose humaine maximale. L'administration de bisoprolol à des rates gestantes à des doses de 10 mg / kg / jour, a entraîné une diminution du gain de poids corporel chez la mère et du gain de poids chez les petits au cours des 60 premiers jours de la vie [101], [102] mais pas d'augmentation du risque tératogène.

Données humaines

Une publication rapporte le cas d'une femme enceinte traitée par bisoprolol (associé à d'autres médicaments) dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu survenu au cours du premier trimestre. La grossesse a abouti à une naissance normale [103]. Dans une autre publication, une femme de 24 ans utilisant du bisoprolol en association avec le naproxène et le sumatriptan pour le traitement de migraines au cours des cinq premières semaines de gestation a donné naissance à un bébé atteint d'hypertélorisme bilatéral avec une fente palatine et des anomalies des orteils [104]. A partir de la base de données de pharmacovigilance allemande, l'analyse des données d'exposition au bisoprolol au cours du premier trimestre n'a pas mis en évidence d'augmentation des avortements spontanés, ni des malformations congénitales majeures chez 339 femmes [105]. Dans deux études, les bêta-bloquants ont été associés à des malformations congénitales cardiaques [100], [106].

o) Arginine

L'arginine est un acide aminé présent dans de nombreux aliments, retrouvé dans certaines spécialités pharmaceutiques (ARGININE VEYRON® et HEPARGITOL®) pour le traitement symptomatique des asthénies fonctionnelles et le traitement des troubles dyspeptiques.

Dans EFEMERIS

Cinq enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation ont été retrouvés pour 71 exposés soit 7% de malformations avec un RR de 2,98 (IC : 1,2-7,41). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/fœtus exposés *in utero* à l'arginine sont décrites ci-dessous.

Tableau 16 Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à l'arginine selon le type de malformations, N = 71.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	5 (7%)	2,4%
Cardiaque	2 (2,8)	0,4%
<i>Insuffisance congénitale de la valvule aortique</i>	1	
<i>Malformation cardiaque congénitale, sans précision</i>	1	
Fente oro-faciale	1 (1,4)	0,1%
<i>Fente labiale unilatérale avec fente palatine, sans précision</i>	1	
Squelettique	1 (1,4)	0,3%
<i>Anomalie morphologique congénitale des muscles sterno-cléido-mastoïdiens</i>	1	
Laryngomalacie congénitale	1	

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

Des anomalies des membres postérieurs ont été observées chez près de 50% des rats nouveau-nés ayant reçu de l'arginine à des doses de 15 mg / kg / jour par voie intra-péritonéale aux jours 1 et 6 de gestation [107].

Données humaines

Nous n'avons pas retrouvé d'études sur les éventuels effets indésirables de l'arginine lors d'une supplémentation au cours de la grossesse.

p) Alimémazine

L'alimémazine, connu aux Etats-Unis sous le nom de trimeprazine, est une phénothiazine antihistaminique dont l'indication chez l'adulte est le traitement des insomnies occasionnelles ou transitoires.

Données EFEMERIS

Quatre enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation ont été retrouvés sur 50 exposés au cours du premier trimestre, soit 8% de malformations avec un RR de 3,43 (IC : 1,23-9,51). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/fœtus exposés *in utero* à l'alimémazine sont décrites ci-dessous.

Tableau 17 Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à l'alimémazine selon le type de malformations, N = 50.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	4 (8%)	2,4%
Système nerveux	2 (4)	0,2%
<i>Hydrocéphalie congénitale, sans précision</i>	1	
<i>Spina bifida, sans précision</i>	1	
<i>Syndrome d'Arnold-Chiari</i>	1	
Système digestif	1 (2)	0,1%
<i>Absence, atrésie et sténose congénitales de l'anus, (sans fistule)</i>	1	
Urinaire	1 (2)	0,5%
<i>Rein surnuméraire</i>	1	
Squelettique	1 (2)	0,3%
<i>Asymétrie faciale</i>	1	
<i>Absence congénitale de la main et de(s) doigt(s)</i>	1	
<i>Raccourcissement (congénital) longitudinal du radius</i>	1	
Autres anomalies / syndromes	1 (2)	0,2%
<i>Absence congénitale de la main et de(s) doigt(s)</i>	1	

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

Selon la monographie du produit aucun effet néfaste sur le développement n'a été observé chez la progéniture de rates ayant reçu des doses de 50 mg / kg / jour pendant 40 jours avant l'accouplement et pendant la gestation. Aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé chez le fœtus de lapines recevant une dose de 100 mg / kg durant la gestation [108].

Données humaines

Nous n'avons retrouvé aucune donnée spécifique à l'alimémazine, mais sur la classe des phénothiazines. Les données que l'on retrouve sont contradictoires pour cette classe chimique que sont les phénothiazines. Une étude a constaté que le taux d'anomalies chez les enfants de mères exposées à des phénothiazines au cours du premier trimestre avait tendance à être supérieur mais non significativement, par rapport à celui des mères non exposées au traitement durant la grossesse [109]. Dans une autre étude, Altshuler *et al.* ont étudié l'issue de grossesse de femmes exposées aux phénothiazines durant le premier trimestre. Ils ont réalisé une méta-analyse sur un total de 74 337 enfants nés vivants. Les résultats suggèrent que l'exposition durant le premier trimestre à des antipsychotiques chez des femmes non psychotiques induit une augmentation statistiquement significative mais faible du risque d'anomalies congénitales (non spécifiques à un type d'organe), avec une incidence de base à 2,0% d'anomalies congénitales *versus* 2,4% pour la classe des phénothiazines conférant ainsi un risque supplémentaire de 4 pour 1 000 (0,4%) [110]. Une enquête prospective a été menée par l'INSERM dans 12 hôpitaux universitaires parisiens auprès de 12 764 femmes dont 189 ont donné naissance à des bébés atteints de malformations non chromosomiques. Il y avait un excès de malformations lorsque les femmes avaient pris des phénothiazines au cours des trois premiers mois suivant la date des dernières règles. L'exposition à l'alimémazine était associée à un risque augmenté d'hypospadias et l'exposition à des médicaments appartenant à la famille des phénothiazines pendant la grossesse était associée à des malformations de type cardiaque, du système nerveux, fentes labiales et/ou palatines, malformations génitales, et des anomalies squelettiques [111].

q) Cobalt

Le cobalt est un oligo-élément essentiel et un composant de la vitamine B12. On le retrouve dans certaines spécialités comme OLIGOSOL® et DECAN®, dans le traitement de l'asthénie et solution d'oligoéléments à diluer pour perfusion.

Dans EFEMERIS

Trois enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation ont été retrouvés pour 38 exposés, soit 7,9% de malformations avec un RR de 3,37 (IC : 1,04-10,97). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/fœtus exposés *in utero* au cobalt sont décrites ci-dessous.

Tableau 18 Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés au cobalt selon le type de malformations, N = 38.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	3 (7,9%)	2,4%
Œil	1 (2,6)	0,1%
<i>Ptosis congénital</i>	1	
Cardiaque	1 (2,6)	0,4%
<i>Malformation cardiaque congénitale, sans précision</i>	1	
Urinaire	2 (5,3)	0,5%
<i>Rein polykystique, sans précision</i>	1	
<i>Autres malformations congénitales de la vessie et de l'urètre</i>	1	
<i>Malformation congénitale de l'appareil urinaire, sans précision</i>	1	

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

Dans une étude chez les souris, le traitement au cobalt et à d'autres métaux a été associé à une ossification retardée chez le fœtus [112]. Une étude chez le rat n'a révélé aucune fœtotoxicité [113]. Une autre étude a rapporté que le cobalt augmentait l'incidence des fentes palatines chez les souris traitées [114].

Données humaines

Une étude qui a mesuré les concentrations dans les urines maternelles de cobalt, cuivre, arsenic, cadmium, antimoine, thallium et plomb pendant les 1^{er} et 3^{ème} trimestres de grossesse, n'a pas trouvé d'association statistiquement significative entre la présence de ces métaux et les troubles de la cognition, la fonction exécutive ou le TDAG chez les enfants à 4 ans [115]. Des effets néonataux toxiques ont été signalés après une exposition maternelle au cobalt, notamment une hyperplasie thyroïdienne avec compression trachéale et une insuffisance cardiaque congestive [116], [117]. Il n'y a pas de données rapportant un risque de malformations plus élevé lors d'exposition à ces métaux.

r) Térébenthine

La térébenthine ou essence de térébenthine est une huile essentielle que l'on peut retrouver dans les spécialités telles que OZOTHINE[®], OZOTHINE DIPROPHYLLINE[®] utilisées dans le traitement des affections broncho-pulmonaires.

L'huile essentielle de pin sylvestre comprend majoritairement des composés présents dans l'essence de térébenthine et reconnus responsables de sa toxicité (α -pinène, β -pinène, car-3-ène).

Dans EFEMERIS

Trois enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation ont été retrouvés pour 38 exposés, soit 7,9% malformations avec un RR de 3,37 (IC : 1,04-10,97). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/fœtus exposés *in utero* à la térébenthine sont décrites ci-dessous.

Tableau 19 Nombre et taux d'enfants/foetus exposés à la térébenthine selon le type de malformations, N = 38.

Types de malformation	Nombre d'enfants/foetus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/foetus malformés	3 (7,9%)	2,4%
Urinaire	1 (2,6)	0,5%
<i>Rein surnuméraire</i>	1	
Génital	1 (2,6)	0,2%
<i>Hypospadias, sans précision</i>	1	
Squelettique	1 (2,6)	0,3%
Autres malformations congénitales de la hanche	1	

* Un enfant/foetus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

L'injection par voie sous cutanée de térébenthine à des souris gravides a entraîné des modifications des protéines plasmatiques chez la mère et les petits [118]. L'exposition par inhalation de térébenthine de rates gravides pendant 10 minutes deux fois par jour a augmenté les décès foetaux et retardé la croissance foetale des petits survivants [119].

Données humaines

Il n'existe pas de données sur la tératogénicité et la fœtotoxicité de la térébenthine chez l'homme.

s) Norethistérone

La norethistérone ou ethistérone ou 17-éthynyl-testostérone est un progestatif de synthèse retrouvé dans certaines spécialités dont l'indication est la contraception orale, retrouvée dans les spécialités comme MINIPHASE[®], TRIELLA[®], ACTIVELLE[®].

Dans EFEMERIS

Trois enfants/foetus ayant eu au moins une malformation ont été retrouvés pour 37 exposés, soit 8,1% de malformations avec un RR de 3,47 (IC : 1,07-11,31). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/foetus exposés *in utero* à la norethistérone sont décrites ci-dessous.

Tableau 20 Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à la norethistérone selon le type de malformations, N = 37

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	3 (8,1%)	2,4%
Cardiaque	1 (2,7)	0,4%
<i>Malformation cardiaque congénitale, sans précision</i>	1	
Squelettique	1 (2,7)	0,3%
<i>Luxation congénitale de la hanche, sans précision</i>	1	
Autres anomalies / syndromes	1 (2,7)	0,2%
<i>Craniosynostosis</i>	1 (2,7)	0,03%

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

Les seules données que nous avons retrouvées sont celles décrites dans le RCP des spécialités contenant de la norethistérone. Ces données précliniques ont montré que la norethistérone, comme d'autres progestatifs, a entraîné une virilisation de fœtus femelles de rats et de singes. Des effets embryotoxiques ont été observés lors de l'administration à des doses élevées.

Données humaines

Un cas de masculinisation des organes génitaux externes féminins a été décrit pour la première fois en 1958 suite à l'exposition à des progestatifs androgènes au cours du premier trimestre [120]. D'autres auteurs ont évoqué l'implication de l'éthistérone et de progestatifs apparentés pendant la grossesse dans deux cas de fusion labioscrotale et hypertrophie clitoridienne. La période sensible de cet effet devrait commencer tard dans le premier trimestre [121]. Les organes génitaux se forment au cours de la 7^{ème} semaine jusqu'à la fin de la 9^{ème} semaine de grossesse et au-delà pour les organes génitaux externes.

t) Nickel

Le nickel est un oligo-élément essentiel chez certaines espèces animales car intervenant dans le métabolisme de la méthionine ; et pour l'homme en petites quantités car il joue un rôle dans l'assimilation et le métabolisme du fer, dans l'action de plusieurs enzymes de l'organisme. Certains compléments alimentaires humains contiennent du nickel comme oligo-élément. On le retrouve dans une spécialité comme OLIGOSOL ZN NI CO® utilisée dans les asthénies.

Dans EFEMERIS

Trois enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation ont été retrouvés pour 36 exposés, soit 8,3% de malformations avec un RR de 3,58 (IC : 1,1-11,67). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/fœtus exposés *in utero* au nickel sont décrites ci-dessous.

Tableau 21 Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés au nickel selon le type de malformations, N = 36.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	3 (8,3%)	2,4%
Œil	1 (2,8)	0,1%
<i>Ptosis congénital</i>	1	
Cardiaque	1 (2,8)	0,4%
<i>Malformation cardiaque congénitale, sans précision</i>	1	
Urinaire	2 (5,6)	0,5%
<i>Rein polykystique, sans précision</i>	1	
<i>Autres malformations congénitales de la vessie et de l'urètre</i>	1	
<i>Malformation congénitale de l'appareil urinaire, sans précision</i>	1	

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

Dans une étude chez la souris, l'administration de chlorure de nickel pendant la gestation a augmenté l'incidence d'anencéphalie, exencéphalie, hernie cérébrale, anomalie de la paupière (ouverte), fente palatine, micromélie et anomalies squelettiques [122]. Des concentrations élevées de chlorure de nickel dans l'eau potable des rates ont augmenté les décès périnataux, mais n'ont pas produit de malformations congénitales [123]–[126]. L'injection intrapéritonéale de chlorure de nickel au cours de la gestation a été associée à une incidence accrue d'hydrocéphalie foétale, hydronéphrose, et une mauvaise ossification [127]. Le nickel carbonyle induit des anomalies oculaires chez le rat [128].

Données humaines

Une étude réalisée en Russie a rapporté que 356 femmes exposées au nickel dans le cadre de leur travail dans des industries métallurgiques avaient un taux de grossesses normales de seulement 29% contre un taux de 39% chez les femmes employées dans des travaux de construction [129]. Des malformations sont survenues chez 17% des nouveau-nés vivants dans le groupe exposé au nickel, contre 6% dans le groupe de référence. Les malformations excessives associées à l'exposition au nickel impliquaient le système cardiovasculaire et musculo-squelettique. Une étude chinoise a évalué les concentrations sanguines de nickel et d'autres métaux dans le cordon ombilical chez 1 106 femmes et n'a trouvé aucune différence statistique entre les concentrations de nickel dans les grossesses avec issue défavorable par rapport à celles avec issue favorable [130]. Deux études ont signalé des associations entre l'exposition au nickel pendant la grossesse et respectivement des anomalies du tube neural et des anomalies congénitales structurales [131], [132]. Une autre étude a trouvé une faible association entre l'exposition au nickel pendant la grossesse et les troubles du spectre autistique [133].

u) Céfatrizine

La céfatrizine est un médicament antibactérien de la famille des céphalosporines de première génération retiré du marché en 2017.

Dans EFEMERIS

Trois enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation ont été retrouvés pour 34 exposés, soit 8,8% de malformations avec un RR de 3,81 (IC : 1,16-12,46). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/fœtus exposés *in utero* à la céfatrizine sont décrites ci-dessous.

Tableau 22 Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à la céfatrizine selon le type de malformations, N = 34.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	3 (8,8%)	2,4%
Système nerveux	1 (2,9)	0,2%
<i>Malformations congénitales du corps calleux</i>	1	
Urinaire	1 (2,9)	0,5%
<i>Malformation congénitale de l'appareil urinaire, sans précision</i>	1	
Squelettique	1 (2,9)	0,3%
<i>Anomalie morphologique congénitale des muscles sterno-cléido-mastoiïdiens</i>	1	

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

D'après le RCP, les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes. Des études de toxicité sur des embryons de poissons zèbres ont été réalisées avec les céphalosporines en général. Les céphalosporines ont été impliquées dans des effets délétères au cours de l'organogenèse, principalement dans le développement du nerf crânien, du système cardiovasculaire, de la notochorde, de l'abdomen et dans la formation de pigments [134].

Données humaines

Nous n'avons retrouvé aucune donnée spécifique à la céfatrizine, et nous sommes donc intéressés à la classe des céphalosporines. Le traitement par les céphalosporines pendant la grossesse ne semble pas présenter de risque tératogène pour le fœtus [135].

v) *Clotiazepam*

Le clotiazepam est une 1-4 benzodiazépine qui a pour indication le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes, ou la prévention et le traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

Dans EFEMERIS

Trois enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation ont été retrouvés pour 33 exposés, soit 9,1% de malformations avec un RR de 3,93 (IC : 1,2-12,9). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/fœtus exposés *in utero* au clotiazepam sont décrites ci-dessous.

Tableau 23 Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés au clotiazépam selon le type de malformations, N = 33.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	3 (9,1%)	2,4%
Cardiaque	2 (6,1)	0,4%
<i>Communication interventriculaire</i>	1	
<i>Malformation cardiaque congénitale, sans précision</i>	1	
Chromosomique	1 (3)	0,3%
<i>Syndrome de Down, sans précision</i>	1	

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

Nous n'avons retrouvé aucune donnée dans la littérature.

Données humaines

Il n'existe pas de données spécifiques au clotiazépam.

Une étude comparant les données de 360 enfants nés de femmes exposées aux benzodiazépines (BZD) à 373 enfants nés de femmes non exposées a montré que la fréquence des anomalies congénitales suite à l'exposition aux BZD n'était pas significativement différente de celles des témoins (3,1% contre 2,6%), néanmoins il a été trouvé plus de malformations cardiaques congénitales [136].

Une méta-analyse, comprenant des études de cohorte et des études cas témoins, a été réalisée pour déterminer si l'exposition aux BZD au cours du premier trimestre de grossesse augmentait le risque de malformations majeures ou de fente labiale / palatine. L'analyse de 7 études de cohorte n'a pas montré d'association entre l'exposition foétale aux benzodiazépines pendant la grossesse et les malformations majeures (odds ratio 0,90; IC à 95% 0,61 à 1,35). Les données de 3 études de cohorte n'ont montré aucune relation entre l'exposition aux benzodiazépines pendant la grossesse et la présence de fente buccale. L'analyse de 6 études cas-témoins a retrouvé un rapport de cotes significatif pour les fentes orales de 1,79 (IC à 95% 1,13 à 2,82) [137]. Deux études cas-témoins ont examiné l'association entre l'utilisation des BZD pendant la grossesse et les malformations cardiaques foétales. L'une n'a montré aucune association significative alors que l'autre l'a fait. Une étude a évalué le lien entre l'exposition aux benzodiazépines avec des malformations du système nerveux central et n'a trouvé aucune association entre les deux [137].

w) Apraclonidine

L'apraclonidine est un agoniste α_2 adrénergique utilisé pour diminuer la pression intraoculaire post chirurgicale ou dans le traitement à court terme du glaucome chronique. L'apraclonidine ou para-aminoclonidine a une structure moléculaire proche de la clonidine utilisée par voie orale. Même si ce médicament est utilisé par voie ophtalmique, un passage systémique se produit d'autant plus si les recommandations d'application des collyres sont mal réalisées.

Dans EFEMERIS

Trois enfants/fœtus ayant eu au moins une malformation ont été retrouvés pour 8 exposés, soit 37,5% de malformations avec un RR de 23,61 (IC : 3,6-155,03). Les grandes classes de malformations retrouvées chez les enfants/fœtus exposés *in utero* à l'apraclonidine sont décrites ci-dessous.

Tableau 24 Nombre et taux d'enfants/fœtus exposés à l'apraclonidine selon le type de malformations, N = 8.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	3 (37,5%)	2,4%
Œil	1 (12,5)	0,1%
<i>Absence (congénitale) d'iris</i>	1	
<i>Glaucome congénital</i>	1	
Urinaire	1 (12,5)	0,5%
<i>Malformation congénitale de l'appareil urinaire, sans précision</i>	1	
Autres anomalies / syndromes	1 (12,5)	0,2%
<i>Achondroplasie</i>	1	

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Données animales

Le résumé des caractéristiques du produit de l'apraclonidine indique que des embryoléthalités ont été observées chez des lapines recevant par voie orale 3 mg / kg (150 fois la dose humaine maximale recommandée), dose provoquant une toxicité maternelle [138]. Concernant la clonidine, les études de tératogénicité effectuées sur des animaux de laboratoire n'ont révélé aucune augmentation des malformations ou d'embryotoxicité à des doses non toxiques pour la mère [139]. Des doses de clonidine élevées et toxiques nuisent à la croissance du fœtus et sont à l'origine de fentes palatines dans la progéniture des souris [140].

Données humaines

Aucune donnée n'est disponible sur l'aproclonidine. Une étude comparant 22 enfants d'âge moyen $6,3 \pm 1,6$ ans exposés *in utero* à la clonidine (et aucun autre hypotenseur) à un groupe témoin non exposé n'avait pas mis en évidence de différences concernant le tour de tête, les tests neurologiques, les performances scolaires et un certain nombre de caractéristiques comportementales, à l'exception d'un excès marginal d'hyperactivité et d'un excès de troubles du sommeil dans le groupe « exposé » [141]. Une mère hypertendue traitée avec 0,3 mg / jour de clonidine tout au long de sa grossesse a donné naissance à un enfant atteint de multiples malformations congénitales (syndrome de Roberts), notamment tétraphocomélie, fente labio-palatine [142].

5. Discussion

Au cours de la grossesse, 95% des femmes ont reçu au moins une prescription et délivrance de médicaments. Sur les 1 067 médicaments différents prescrits aux femmes et enregistrés dans EFEMERIS, nous avons retrouvé un risque relatif brut de malformation significativement augmenté pour 30 médicaments. Pour 7 médicaments, le nombre total de malformations était inférieur à 3 et nous ne les avons donc pas retenus comme signaux. Sur les 23 médicaments restants, pour 14 médicaments, nous n'avons pas observé la présence d'au moins 3 malformations similaires, n'en faisant pas des signaux. Les données de la littérature étaient le plus souvent absentes ou insuffisantes pour évaluer le risque de ces médicaments. Pour 8 médicaments, nous avons retrouvé un nombre suffisant de malformations. Les données de la littérature étaient rassurantes pour 5 d'entre eux (phloroglucinol, progestérone, desloratadine, bisoprolol et immunoglobuline anti-D), et plus controversées voire inquiétantes pour 3 médicaments (caféine, aspirine, povidone). Enfin, parmi les 23 médicaments identifiés, nous avons retrouvé le valproate qui constitue un témoin positif.

5.1. Limites et forces de l'étude

Forces

Cet outil mis en place est une première approche permettant de détecter et d'évaluer des associations entre la présence d'une malformation congénitale et la prise d'un médicament. L'idée était de détecter par une méthode statistique simple (calcul d'un risque relatif brut) des signaux et de valider ces signaux en faisant intervenir l'expertise en pharmacologie, indispensable pour analyser l'ensemble des données statistiques, bibliographiques, d'éventuels autres facteurs de risque malformatif tel que la pathologie maternelle ... En effet, le lien statistiquement significatif entre malformation et médicament ne veut pas dire lien de causalité.

EFEMERIS est une base de données spécifique aux médicaments et grossesse qui contient, contrairement à beaucoup de bases de données d'autres pays, des données de qualité en termes de dates de début et fin de grossesse (indispensable pour étudier le risque tératogène qui est fonction de la période d'exposition), d'issue et de données sur les malformations (taux et répartition par type de malformations comparables aux données de la population générale).

Limites

Cette méthode est fondée sur le calcul de risques relatifs (RR) bruts et non ajustés sur les autres facteurs de risque de malformations. Par exemple, elle ne prend pas en compte les facteurs de risques tels que l'âge de la mère au moment de la grossesse, la pathologie, les antécédents mais aussi l'administration concomitante d'autres médicaments. Toutefois, nous envisageons d'approfondir les résultats pour les médicaments suspects et de réaliser des analyses multi-variées si besoin.

Pour la détection de signaux (clusters de malformations), EUROCAT fait via une méthode de comparaisons multiples et utilise un test exact de Fisher unilatéral. Par la suite, à partir des signaux retrouvés, une comparaison avec les données de la littérature est réalisée [143] comme nous l'avons fait ici.

EFEMERIS [6] est une base de données de prescription et délivrance de médicaments pendant la grossesse. On ne peut donc être surs que les médicaments ont bien été consommés et on ne peut connaître la date exacte de prise du médicament.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons présenté les résultats des RR significatifs au seuil de 5% sans prendre en compte la multiplicité des tests statistiques qui conduit normalement à choisir un seuil de significativité à 1%. Nous avons fait ce choix afin de ne pas passer à côté d'un signal.

5.2. Témoins positifs

L'acide valproïque fait partie des médicaments pour lesquels nous avons retrouvé un risque brut de malformations augmenté. Il représente un témoin positif de notre méthode d'analyse. Il en est de même pour la fluindione pour laquelle nous avons très peu de femmes exposées (n=15) et seulement 2 cas de malformations. Les autres médicaments connus comme tératogène (rétinoïdes, autres anticoagulants oraux, mycophénolate...) n'apparaissent pas dans cette étude car, fort heureusement, très peu de femmes ont été exposées. Nous avons retrouvé l'acide valproïque car la base de données EFEMERIS a débuté en 2004 et qu'il était encore utilisé au cours de la grossesse en cette période. Les premières publications d'études pharmaco-épidémiologiques rapportant un risque de l'acide valproïque sur le développement psychomoteur des enfants ne datent que de 2004-2006 [144] et les alertes à ce sujet de 2009. Avant ces alertes, l'acide valproïque était plus fréquemment utilisé pendant la grossesse, même si le risque malformatif était connu, ce qui explique que nous ayons suffisamment de femmes exposées dans EFEMERIS pour détecter le risque.

5.3. Validation des signaux

a) Médicaments avec moins de 3 cas de malformations similaires

Nous avons retrouvé 14 médicaments pour lesquels il y avait moins de 3 cas de malformations similaires (touchant les mêmes organes) : artichaut, acide méfénamique, méglumine, polysorbate, acébutolol, arginine, alimémazine, cobalt, térébenthine, noréthistérone, nickel, céfatrizine, clotiazépam, apraclonidine.

En l'absence de données humaines, voire animales, dans la littérature médicale à propos de leur utilisation pendant la grossesse, du faible nombre de femmes exposées et de l'absence d'au moins 3 cas similaires de malformations, nous avons considéré que nous ne pouvions pas valider la présence d'un signal. Les centres Régionaux de Pharmacovigilance, certains auteurs et EUROCAT [11], [143] considèrent qu'il faut au moins 3 cas d'effet indésirable similaires avec le même médicament pour dire qu'il existe un signal potentiel.

b) Les autres médicaments

Au total, pour seulement 8 médicaments, nous avons relevé un risque relatif significatif et un nombre d'au moins 3 cas de malformations similaires. Parmi ces 8 médicaments, nous en avons retrouvé 5 pour lesquels les données de la littérature sont relativement nombreuses et non inquiétantes (phloroglucinol, progestérone, desloratadine, bisoprolol et immunoglobuline anti-D), et 3 pour lesquels les données de la littérature sont controversées et parfois inquiétantes (aspirine, caféine, et povidone).

Médicaments dont les données de la littérature sont rassurantes

Concernant le phloroglucinol, la desloratadine, la progestérone, le bisoprolol et l'immunoglobuline anti-D, nous retrouvons des données humaines et animales qui sont relativement nombreuses et ne sont pas inquiétantes.

Le phloroglucinol est largement utilisé en France au cours de la grossesse pour diminuer les contractions utérines. Une étude a été réalisée avec la même source de données (EFEMERIS) en 2011 avec de ce fait un nombre de femmes exposées moindre (5 000 versus plus de 22 000) et ne retrouvait pas de risque augmenté de malformations [20]. Dans notre étude, le risque retrouvé est très faible. Cette différence de résultat peut s'expliquer par une puissance d'étude plus importante ou par le fait que nous n'avons pas ajusté le calcul du RR sur les facteurs de risque.

Pour la desloratadine, nous retrouvons un risque de malformations multiplié par 1,34. Dans la base EFEMERIS les principales malformations ayant un taux augmenté sont urinaires, chromosomiques, et respiratoires. Les données issues de la littérature sont peu nombreuses mais rassurantes sur l'utilisation de la desloratadine au cours du premier trimestre de grossesse [47], [48].

La progestérone est une hormone naturellement produite tout au long de la grossesse. Elle est utilisée pour le maintien des grossesses à risque d'avortement spontané, lors de fausses couches à répétitions, et lors des Fécondations In Vitro (FIV). Dans la base EFEMERIS, les principales malformations ayant un taux augmenté sont cardiaques, abdominales, d'origine chromosomique et du système nerveux. Les données issues de la littérature sont rassurantes quant à l'utilisation de la progestérone au cours du premier trimestre de grossesse. La progestérone est utilisée durant la grossesse pour la réalisation de FIV. Une revue a analysé l'association entre la FIV et les malformations et anomalies fonctionnelles [145]. Le risque de malformations congénitales est environ un tiers plus élevé chez les enfants conçus par FIV que chez les autres enfants. En particulier, il existe un rapport de côtes de 1,29 (IC à 95%, [1,03; 1,60]) pour les malformations cardiaques, de 1,35 ([1,12; 1,64]) pour les anomalies musculo-squelettiques et de 1,58 ([1,28; 1,94]) pour les malformations génito-urinaires. Néanmoins les causes précises des risques des FIV pour la santé de l'enfant ne sont pas claires.

Concernant le bisoprolol, nous avons relevé seulement 5 cas de malformations. Néanmoins, sur les 5 enfants, 3 ont présenté une malformation urinaire. Les données animales et humaines, bien que peu nombreuses, ne rapportent pas de risque similaire de malformation urinaire [100]–[106].

Lorsque l'immunoglobuline anti-D a été prescrite et délivrée au premier trimestre de grossesse, nous retrouvons dans notre étude un risque malformatif multiplié par 2. Les données issues de la littérature sont rassurantes sur l'utilisation de ce médicament au cours de la grossesse mais elles concernent des utilisations aux 2nd et 3^{ème} trimestres. Il se peut que cette augmentation de risque malformatif soit liée à la population qui reçoit ces immunoglobulines en début de grossesse. En effet, les femmes à risque de fausse couche, présentant des saignements ou ayant une amniocentèse pourraient être plus à risque de malformations.

Médicaments dont les données de la littérature sont inquiétantes

Pour 3 médicaments, on retrouve des données parfois inquiétantes et controversées dans la littérature. Cela concerne l'aspirine, la povidone et la caféine.

Pour l'aspirine ou acide acétylsalicylique, nous retrouvons dans notre étude un risque malformatif multiplié par 1,3 avec notamment des taux plus élevés de malformations cardiaques, respiratoires et de la paroi abdominale. Le nombre de femmes exposées dans notre étude est néanmoins faible (autour de 100). Certaines études retrouvent également une augmentation des malformations cardiaques et de la paroi abdominale (gastrochisis) lors d'exposition à l'aspirine pendant la grossesse [40],[42].

La povidone que l'on retrouve dans des spécialités de type antiseptique ou dans les collyres pour le traitement du syndrome sec de l'œil est associée à un risque malformatif multiplié par 1,6. Les données animales issues de la littérature ne sont pas inquiétantes. Une étude humaine réalisée *in vitro* a mis en évidence le caractère génotoxique du PVP [52]. Dans notre étude, les malformations d'origine génétique sont particulièrement les plus augmentées par rapport à notre population générale EFEMERIS. Néanmoins, pour la povidone, il existe peut-être un biais d'indication. En effet, elle a pu être prescrite en vue d'une interruption de grossesse (pour malformation) et donc d'un passage au bloc, à certaines femmes.

La caféine est retrouvée dans de nombreuses spécialités avec des indications différentes. Dans notre étude, nous observons un risque multiplié par 1,6 chez les femmes exposées aux médicaments contenant de la caféine avec notamment des taux plus élevés de malformations d'origine chromosomiques, cardiaques et de fentes oro-faciales. Les données des études animales révèlent que de fortes doses de caféine ont été associées à une augmentation des anomalies congénitales [55], [56]. Une autre étude sur l'exposition à la caféine au début de l'embryogenèse met en avant des modifications à long terme des profils de méthylation de l'ADN cardiaque, à l'origine de cardiomyopathie [58]. De nombreuses études humaines sont rassurantes et ne montrent pas que la consommation de caféine soit susceptible de provoquer des anomalies congénitales [62]–[69]. Toutefois, ces études concernent des expositions alimentaires et non médicamenteuses à la caféine.

c) Considérations générales

Ce travail de thèse a constitué une étape dans la détection et validation de signaux d'effet malformatif des médicaments dans EFEMERIS.

Certains signaux ont été écartés en raison du nombre insuffisant de femmes enceintes exposées. Les médicaments concernés devront néanmoins faire l'objet d'une surveillance à l'avenir. EFEMERIS est agréementée chaque année d'environ 10 000 femmes enceintes supplémentaires. En cas d'augmentation du nombre de femmes exposées à ces médicaments dans le temps, nous pourrions confirmer ou infirmer le signal.

Dans tous les cas, pour tous les médicaments analysés dans cette étude, le risque relatif reste très faible et l'intervalle de confiance proche de 1. Cela paraît assez logique car, on peut imaginer, qu'en cas de risque malformatif très augmenté, le signal aurait déjà été détecté dans la pratique clinique. Ces résultats doivent donc nous conduire à la prudence quant aux conclusions. En effet, la prise en compte des autres facteurs de risque de malformations dans des analyses multivariées pourra par exemple infirmer le signal. Des analyses complémentaires sont donc indispensables.

Parmi les signaux analysés à partir des données de la littérature, certains vont donc nécessiter des investigations complémentaires.

Des analyses multivariées pourront être par exemple nécessaires afin de prendre en compte d'autres facteurs de risque de malformations. C'est le cas pour les médicaments pour lesquels nous retrouvons un risque significativement augmenté et un nombre de femmes exposées élevé : phloroglucinol, immunoglobuline anti-D et caféine. Par exemple pour la caféine, la plupart du temps elle n'est pas utilisée seule mais en association comme dans la spécialité Lamaline[®]. En cas de confirmation d'une association entre exposition au médicament et risque de malformation après analyse multivariée, nous pourrions également envisager de faire un point plus précis en analysant les données des autres sources françaises sur « médicaments et grossesse » (registres de malformations congénitales, Terappel, ...) décrites dans la première partie de cette thèse.

Pour d'autres médicaments, le nombre de femmes exposées est trop faible pour envisager des analyses multivariées. C'est le cas de l'aspirine et du bisoprolol pour lequel on retrouve sur 7 malformations, 3 malformations urinaires. Nous envisageons dans ce cas de faire un point sur les éventuelles autres malformations urinaires recueillies par les autres sources de données (registres de malformations congénitales, Terappel, ...)

Nous pouvons constater que plusieurs médicaments avec un risque augmenté de malformation sont également des produits alimentaires (caféine, artichaut, arginine). Il faut certainement rester vigilant avec ce type de produit utilisé à des doses supérieures dans des médicaments par rapport aux doses ingérées via l'alimentation. On ne peut écarter un éventuel risque tératogène dose dépendant. Et ce d'autant plus qu'à fortes doses certains sont tératogènes chez l'animal (caféine par exemple).

CONCLUSION

Ce travail de thèse nous a permis de mettre en évidence une association significative entre certains médicaments prescrits et délivrés au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse et la survenue de malformations. Ce lien doit être interprété avec beaucoup de prudence et investigué à l'avenir.

Après analyse des données humaines et animales disponibles dans la littérature, prise en compte de l'indication des médicaments, nous avons pu discuter la présence d'un signal potentiel pour certains de ces médicaments. Ainsi, des investigations supplémentaires nous semblent nécessaires pour le phloroglucinol, la caféine, l'immunoglobuline anti-D et le bisoprolol.

Les médicaments pour lesquels nous avons trouvé un risque augmenté de malformations mais pour lesquels le nombre de femmes exposées était insuffisant pour conclure devront faire l'objet d'une surveillance à l'avenir.

A l'avenir, l'équipe dans laquelle j'ai réalisé ma thèse envisage d'améliorer la méthode de détection en essayant de prendre en compte les facteurs confondants au moment du calcul du risque relatif. Elle envisage une collaboration avec l'institut de mathématiques de Toulouse afin d'optimiser les algorithmes permettant la détection de risque.

Les résultats de ce travail vont être discutés avec les experts du réseau REGARDS et l'ANSM pour décider des investigations supplémentaires nécessaires concernant les médicaments identifiés comme potentiellement à risque.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. Benevent *et al.*, « Pharmacoepidemiology in pregnancy », *Therapies*, vol. 74, n° 2, p. 289-300, avr. 2019, doi: 10.1016/j.therap.2018.11.014.
- [2] « Médicaments et grossesse - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Medicaments-et-grossesse/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Medicaments-et-grossesse/(offset)/0) (consulté le janv. 19, 2020).
- [3] J. Caron, M. Rochoy, L. Gaboriau, et S. Gautier, « Histoire de la pharmacovigilance », *Therapies*, vol. 71, n° 2, p. 123-128, avr. 2016, doi: 10.1016/j.therap.2016.02.026.
- [4] P. G. Williams et J. H. Hersh, « A male with fetal valproate syndrome and autism », *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 39, n° 9, p. 632-634, sept. 1997, doi: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07500.x.
- [5] M. Espinasse, S. Manouvrier, et O. Boute, « Embryofoetopathie au valproate : une pathologie encore trop mal connue. À propos de quatre observations », *Arch. Pédiatrie*, vol. 3, n° 9, p. 896-899, sept. 1996, doi: 10.1016/0929-693X(96)87582-8.
- [6] C. Damase-Michel, I. Lacroix, C. Hurault-Delarue, A.-B. Beau, et J.-L. Montastruc, « Évaluation des médicaments chez la femme enceinte : à propos de la base de données française EFEMERIS », *Therapies*, vol. 69, n° 1, p. 91-100, janv. 2014, doi: 10.2515/therapie/2014005.
- [7] D. M. Burley et W. Lenz, « THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES », *The Lancet*, vol. 279, n° 7223, p. 271-272, févr. 1962, doi: 10.1016/S0140-6736(62)91217-5.
- [8] McBride WG., « Thalidomide and congenital abnormalities », *The Lancet*, n° 278 (7216) : 1358, décembre 1961.
- [9] M. T. Anderka, A. E. Lin, D. N. Abuelo, A. A. Mitchell, et S. A. Rasmussen, « Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: Case report and review of the literature », *Am. J. Med. Genet. A.*, vol. 149A, n° 6, p. 1241-1248, juin 2009, doi: 10.1002/ajmg.a.32685.
- [10] G. G. Briggs, R. K. Freeman, et S. J. Yaffe, *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- [11] J. Benevent, F. Montastruc, et C. Damase-Michel, « The importance of pharmacoepidemiology in pregnancy-implications for safety », *Expert Opin. Drug Saf.*, vol. 16, n° 10, p. 1181-1190, oct. 2017, doi: 10.1080/14740338.2017.1363177.
- [12] C. Schaefer, D. Hannemann, et R. Meister, « Post-marketing surveillance system for drugs in pregnancy—15 years experience of ENTIS », *Reprod. Toxicol.*, vol. 20, n° 3, p. 331-343, sept. 2005, doi: 10.1016/j.reprotox.2005.03.012.
- [13] « EUROCAT - European Platform on Rare Disease Registration ». <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu> (consulté le janv. 19, 2020).
- [14] A.-B. Beau, A. Didier, C. Hurault-Delarue, J.-L. Montastruc, I. Lacroix, et C. Damase-Michel, « Prescription of asthma medications before and during pregnancy in France: An observational drug study using the EFEMERIS database », *J. Asthma*, vol. 54, n° 3, p. 258-264, mars 2017, doi: 10.1080/02770903.2016.1214731.

- [15] F. Montastruc, F. Salvo, M. Arnaud, B. Bégaud, et A. Pariente, « Signal of Gastrointestinal Congenital Malformations with Antipsychotics After Minimising Competition Bias: A Disproportionality Analysis Using Data from Vigibase® », *Drug Saf.*, vol. 39, n° 7, p. 689-696, juill. 2016, doi: 10.1007/s40264-016-0413-1.
- [16] M. K. Bakker, W. S. Kerstjens-Frederikse, C. H. C. M. Buys, H. E. K. de Walle, et L. T. W. de Jong-van den Berg, « First-trimester use of paroxetine and congenital heart defects: A population-based case-control study », *Birt. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.*, p. NA-NA, 2009, doi: 10.1002/bdra.20641.
- [17] « European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for veterinary medicinal products. » Phloroglucinol/trimethylphloroglucinol EMEA/MRL/046/95-Final https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/phloroglucinol-trimethylphloroglucinol-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf.
- [18] G. Armando*, A. de La Chapelle*, M. Raucoules-Aimé*, « Antalgiques : grossesse et allaitement », *Transversale Lett. Gynécologue*, n° 284, p. 8-13, sept. 2003.
- [19] A. Blin et F. Pillon, « Médicaments et grossesse, application à l'exercice officinal », *Actual. Pharm.*, vol. 56, n° 571, p. 33-37, déc. 2017, doi: 10.1016/j.actpha.2017.09.024.
- [20] I. Lacroix et C. Hurault-Delarue, « Premières données épidémiologiques sur le phloroglucinol et exposition au cours du premier trimestre de grossesse », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 39, n° 12, p. 694-697, déc. 2011, doi: 10.1016/j.gyobfe.2011.07.013.
- [21] J. C. Daniel et J. D. Levy, « Action of progesterone as a cleavage inhibitor of rabbit ova in vitro », *Reproduction*, vol. 7, n° 3, p. 323-329, juin 1964, doi: 10.1530/jrf.0.0070323.
- [22] C. Harini, S. Sainath, et P. Reddy, « Progesterone administration induces preimplantation embryonic loss in mice », *Fertil. Steril.*, vol. 91, n° 5, p. 2137-2141, mai 2009, doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.031.
- [23] W. K. Whitten, « The effect of progesterone on the development of mouse eggs in vitro », *J. Endocrinol.*, vol. 16, n° 1, p. 80-85, nov. 1957, doi: 10.1677/joe.0.0160080.
- [24] D. Neubert *et al.*, « Results of *in vivo* and *in vitro* studies for assessing prenatal toxicity », *Environ. Health Perspect.*, vol. 70, p. 89-103, déc. 1986, doi: 10.1289/ehp.867089.
- [25] R. K. Bartholomeusz et N. W. Bruce, « Effects of Maternal Progesterone Supplementation on Fetal, Placental and Corpus Luteal Weights in the Rat », *Biol. Reprod.*, vol. 15, n° 1, p. 84-89, août 1976, doi: 10.1095/biolreprod15.1.84.
- [26] A. G. Hendrickx *et al.*, « Embryotoxicity of sex steroidal hormone combinations in nonhuman primates: I. Norethisterone acetate + ethinylestradiol and progesterone + estradiol benzoate (Macaca mulatta, Macaca fascicularis, and Papio cynocephalus) », *Teratology*, vol. 35, n° 1, p. 119-127, févr. 1987, doi: 10.1002/tera.1420350115.

- [27] O. P. Heinonen, D. Slone, et S. Shapiro, *Birth defects and drugs in pregnancy*. Littleton, Mass: Publishing Sciences Group, 1977.
- [28] O. P. Heinonen, D. Slone, R. R. Monson, E. B. Hook, et S. Shapiro, « Cardiovascular Birth Defects and Antenatal Exposure to Female Sex Hormones », *N. Engl. J. Med.*, vol. 296, n° 2, p. 67-70, janv. 1977, doi: 10.1056/NEJM197701132960202.
- [29] J. Michaelis, H. Michaelis, E. Glück, et S. Koller, « Prospective study of suspected associations between certain drugs administered during early pregnancy and congenital malformations », *Teratology*, vol. 27, n° 1, p. 57-64, févr. 1983, doi: 10.1002/tera.1420270109.
- [30] J. A. Rock *et al.*, « Fetal malformations following progesterone therapy during pregnancy: a preliminary report », *Fertil. Steril.*, vol. 44, n° 1, p. 17-19, juill. 1985, doi: 10.1016/S0015-0282(16)48670-X.
- [31] J. H. Check, A. Rankin, et M. Teichman, « The risk of fetal anomalies as a result of progesterone therapy during pregnancy », *Fertil. Steril.*, vol. 45, n° 4, p. 575-577, avr. 1986, doi: 10.1016/S0015-0282(16)49292-7.
- [32] L. Resseguie, Hick HD, et Bruen RN, « Congenital malformations among offspring exposed in utero to progestins, Olmsted County, Minnesota, 1936–1974 », *Fertil. Steril.*, vol. 43, n° 4, p. 514-519, avr. 1985, doi: 10.1016/S0015-0282(16)48490-6.
- [33] A. Coomarasamy *et al.*, « A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, n° 19, p. 1815-1824, mai 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1813730.
- [34] K. L. Klein, W. J. Scott, et J. G. Wilson, « Aspirin-induced teratogenesis: A unique pattern of cell death and subsequent polydactyly in the rat », *J. Exp. Zool.*, vol. 216, n° 1, p. 107-112, avr. 1981, doi: 10.1002/jez.1402160111.
- [35] « Comparative distribution and embryotoxicity of acetylsalicylic acid in pregnant rats and rhesus monkeys », *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 41, n° 1, p. 67-78, juill. 1977, doi: 10.1016/0041-008X(77)90054-0.
- [36] J. C. Cook, C. F. Jacobson, F. Gao, M. S. Tassinari, M. E. Hurtt, et J. M. DeSesso, « Analysis of the nonsteroidal anti-inflammatory drug literature for potential developmental toxicity in rats and rabbits », *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.*, vol. 68, n° 1, p. 5-26, févr. 2003, doi: 10.1002/bdrb.10005.
- [37] U. Gupta, J. C. Cook, M. S. Tassinari, et M. E. Hurtt, « Comparison of developmental toxicology of aspirin (Acetylsalicylic Acid) in rats using selected dosing paradigms », *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.*, vol. 68, n° 1, p. 27-37, févr. 2003, doi: 10.1002/bdrb.10007.
- [38] I. Saxén, « Associations Between Oral Clefts and Drugs Taken During Pregnancy », *Int. J. Epidemiol.*, vol. 4, n° 1, p. 37-44, mars 1975, doi: 10.1093/ije/4.1.37.
- [39] Turner G and Collins E, « Fetal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy », *The Lancet*, vol. 306, n° 7930, p. 338-339, août 1975, doi: 10.1016/S0140-6736(75)92778-6.

- [40] Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G, « Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: A meta-analysis », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 187, n° 6, p. 1623-1630, déc. 2002, doi: 10.1067/mob.2002.127376.
- [41] Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, Sun L, Anderka M, and the National Birth Defects Prevention Study, « Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 206, n° 3, p. 228.e1-228.e8, mars 2012, doi: 10.1016/j.ajog.2011.11.019.
- [42] S. Zierler et K. J. Rothman, « Congenital Heart Disease in Relation to Maternal Use of Bendectin and Other Drugs in Early Pregnancy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 313, n° 6, p. 347-352, août 1985, doi: 10.1056/NEJM198508083130603.
- [43] D. N. Bateman *et al.*, « A case control study to examine the pharmacological factors underlying ventricular septal defects in the North of England », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 60, n° 9, p. 635-641, nov. 2004, doi: 10.1007/s00228-004-0829-x.
- [44] M. M. Werler, A. A. Mitchell, et S. Shapiro, « The Relation of Aspirin Use during the First Trimester of Pregnancy to Congenital Cardiac Defects », *N. Engl. J. Med.*, vol. 321, n° 24, p. 1639-1642, déc. 1989, doi: 10.1056/NEJM198912143212404.
- [45] 105. Marsh CA, Cragan JD, Alverson CJ, Correa A, « Case-control analysis of maternal prenatal analgesic use and cardiovascular malformations: Baltimore–Washington Infant Study », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 211, n° 4, p. 404.e1-404.e9, oct. 2014, doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.054.
- [46] F. Parazzini, R. Bortolus, L. Chatenoud, S. Restelli, et C. Benedetto, « Follow-up of children in the Italian Study of Aspirin in Pregnancy », *The Lancet*, vol. 343, n° 8907, p. 1235, mai 1994, doi: 10.1016/S0140-6736(94)92452-X.
- [47] B. Källén, « Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome », *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, vol. 11, n° 3, p. 146-152, janv. 2002, doi: 10.1080/jmf.11.3.146.152.
- [48] M. Moretti, D. Caprara, et B. Bar-Oz, « Fetal safety of loratadine use in the first trimester of pregnancy: A multicenter study », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 111, n° 3, p. 479-483, mars 2003, doi: 10.1067/mai.2003.130.
- [49] Y. Wang, O. Okitsu, X.-M. Zhao, Y. Sun, W. Di, et R.-C. Chian, « The effect of minimal concentration of ethylene glycol (EG) combined with polyvinylpyrrolidone (PVP) on mouse oocyte survival and subsequent embryonic development following vitrification », *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 31, n° 1, p. 55-63, janv. 2014, doi: 10.1007/s10815-013-0136-5.
- [50] U. Claussen et H.-W. Breuer, « The teratogenic effects in rabbits of doxycycline, dissolved in polyvinylpyrrolidone, injected into the yolk sac », *Teratology*, vol. 12, n° 3, p. 297-301, déc. 1975, doi: 10.1002/tera.1420120312.
- [51] M. Jean, S. Mirallié, M. Boudineau, C. Tatin, et P. Barrière, « Intracytoplasmic sperm injection with polyvinylpyrrolidone: a potential risk », *Fertil. Steril.*, vol. 76, n° 2, p. 419-420, août 2001, doi: 10.1016/S0015-0282(01)01874-X.

- [52] M. Song *et al.*, « Polyvinyl pyrrolidone promotes DNA cleavage by a ROS-independent and depurination mechanism », *Environ. Sci. Technol.*, vol. 47, n° 6, p. 2886-2891, mars 2013, doi: 10.1021/es3046229.
- [53] J. P. Crane, B. Rohland, et D. Larson, « Rh immune globulin after genetic amniocentesis: Impact on pregnancy outcome », *Am. J. Med. Genet.*, vol. 19, n° 4, p. 763-768, déc. 1984, doi: 10.1002/ajmg.1320190416.
- [54] Michelle Ng, M.P.H. ; Joanne G. de Montigny, M.H.A. ; Marianna Ofner, Ph. D. ; Minh T. Do, Ph. D., « Facteurs environnementaux associés au trouble du spectre de l'autisme : étude de délimitation portant sur les années », *Div. Surveill. Santé L'épidémiologie Agence Santé Publique Can. 2003 À 2013*, vol. 37, n° 1, janv. 2017.
- [55] A. Berger, « Effects of caffeine consumption during pregnancy », *J Reprod Med*, vol. 33, p. 945-56, 1988.
- [56] Al-Hachim GM, « Teratogenicity of caffeine; a review », *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, vol. 31, p. 237-47, 1989.
- [57] I. Pollard, H. Jabbour, et P. A. Mehrabani, « Effects of caffeine administered during pregnancy on fetal development and subsequent function in the adult rat: Prolonged effects on a second generation », *J. Toxicol. Environ. Health*, vol. 22, n° 1, p. 1-15, sept. 1987, doi: 10.1080/15287398709531046.
- [58] S. A. Rivkees et C. C. Wendler, « Long-term consequences of disrupting adenosine signaling during embryonic development », *Mol. Aspects Med.*, vol. 55, p. 110-117, juin 2017, doi: 10.1016/j.mam.2017.02.001.
- [59] S. G. Gilbert, D. C. Rice, K. R. Reuhl, et B. Stavric, « Adverse pregnancy outcome in the monkey (*Macaca fascicularis*) after chronic caffeine exposure », *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 245, n° 3, p. 1048-1053, juin 1988.
- [60] S. G. Gilbert et D. C. Rice, « Somatic Development of the Infant Monkey following *in Utero* Exposure to Caffeine », *Toxicol. Sci.*, vol. 17, n° 3, p. 454-465, 1991, doi: 10.1093/toxsci/17.3.454.
- [61] M. L. Browne *et al.*, « Maternal caffeine intake and risk of selected birth defects in the national birth defects prevention study », *Birt. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.*, vol. 91, n° 2, p. 93-101, févr. 2011, doi: 10.1002/bdra.20752.
- [62] Szucs Myers VA, Miwa LJ, « Caffeine consumption during pregnancy », *Drug Intell Clin Pharm*, vol. 22, p. 614-16, 1988.
- [63] J. L. Schardein, K. A. Keller, et B. A. Schwetz, « Potential Human Developmental Toxicants and The Role of Animal Testing in Their Identification and Characterization », *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, vol. 19, n° 3, p. 251-339, janv. 1989, doi: 10.3109/10408448909037473.
- [64] M. S. Christian et R. L. Brent, « Teratogen update: Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine », *Teratology*, vol. 64, n° 1, p. 51-78, juill. 2001, doi: 10.1002/tera.1047.
- [65] Lisa B. Signorello and Joseph K. McLaughlin, « Maternal Caffeine Consumption and Spontaneous Abortion: A Review of the Epidemiologic Evidence », *Epidemiology*, p. 229-239, 2004.

- [66] A. Leviton et L. Cowan, « A review of the literature relating caffeine consumption by women to their risk of reproductive hazards », *Food Chem. Toxicol.*, vol. 40, n° 9, p. 1271-1310, sept. 2002, doi: 10.1016/S0278-6915(02)00092-3.
- [67] M. L. Browne *et al.*, « Maternal caffeine consumption and risk of cardiovascular malformations », *Birt. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.*, vol. 79, n° 7, p. 533-543, juill. 2007, doi: 10.1002/bdra.20365.
- [68] Marilyn L. Browne, « Maternal Exposure to Caffeine and Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review », *Epidemiology*, p. 324-331, mai 2006.
- [69] R. L. Brent, M. S. Christian, et R. M. Diener, « Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine », *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.*, vol. 92, n° 2, p. 152-187, avr. 2011, doi: 10.1002/bdrb.20288.
- [70] R. Bakker, E. A. Steegers, A. Obradov, H. Raat, A. Hofman, et V. W. Jaddoe, « Maternal caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 91, n° 6, p. 1691-1698, juin 2010, doi: 10.3945/ajcn.2009.28792.
- [71] H. M. Barr et A. P. Streissguth, « Caffeine use during pregnancy and child outcome: A 7-year prospective study », *Neurotoxicol. Teratol.*, vol. 13, n° 4, p. 441-448, janv. 1991, doi: 10.1016/0892-0362(91)90093-C.
- [72] L. D. Devoe, C. Murray, A. Youssif, et M. Arnaud, « Maternal caffeine consumption and fetal behavior in normal third-trimester pregnancy », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 168, n° 4, p. 1105-1110, avr. 1993, doi: 10.1016/0002-9378(93)90353-K.
- [73] A. Hadeed et S. Siegel, « Newborn Cardiac Arrhythmias Associated With Maternal Caffeine Use During Pregnancy », *Clin. Pediatr. (Phila.)*, vol. 32, n° 1, p. 45-47, janv. 1993, doi: 10.1177/000992289303200108.
- [74] S. G. Oei, R. P. Vosters, et N. L. van der Hagen, « Fetal arrhythmia caused by excessive intake of caffeine by pregnant women », *BMJ*, vol. 298, n° 6673, p. 568, mars 1989, doi: 10.1136/bmj.298.6673.568.
- [75] F. . Castellanos et J. . Rapoport, « Effects of caffeine on development and behavior in infancy and childhood: a review of the published literature », *Food Chem. Toxicol.*, vol. 40, n° 9, p. 1235-1242, sept. 2002, doi: 10.1016/S0278-6915(02)00097-2.
- [76] « European Food Safety Authority (EEFSA). 2015. Draft scientific opinion. Scientific opinion on the safety of caffeine. <http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/150115.pdf> ».
- [77] D. Wikoff *et al.*, « Systematic review of the potential adverse effects of caffeine consumption in healthy adults, pregnant women, adolescents, and children », *Food Chem. Toxicol.*, vol. 109, p. 585-648, nov. 2017, doi: 10.1016/j.fct.2017.04.002.
- [78] « CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes ». https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=52 (consulté le nov. 19, 2019).

- [79] A. T. Gotardo, M. I. da S. Mattos, I. M. Hueza, et S. L. Górnjak, « The effect of *Cynara scolymus* (artichoke) on maternal reproductive outcomes and fetal development in rats », *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 102, p. 74-78, mars 2019, doi: 10.1016/j.yrtph.2019.01.004.
- [80] « Ponstel, product labeling ». <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d77e13db-d1b1-4dbf-9de8-80827018cf43>.
- [81] M. A. Montenegro et H. Palomino, « Induction of cleft palate in mice by inhibitors of prostaglandin synthesis. », *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.*, vol. 10, n° 1, p. 83-94, 1990.
- [82] B. Ofori, D. Oraichi, L. Blais, E. Rey, et A. Béard, « Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study », *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.*, vol. 77, n° 4, p. 268-279, 2006, doi: 10.1002/bdrb.20085.
- [83] M. M. H. J. van Gelder, N. Roeleveld, et H. Nordeng, « Exposure to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs during Pregnancy and the Risk of Selected Birth Defects: A Prospective Cohort Study », *PLOS ONE*, vol. 6, n° 7, p. e22174, juil 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0022174.
- [84] A. Ericson et Kallen, « Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy », *Reprod. Toxicol.*, vol. 15, n° 4, p. 371-375, juill. 2001, doi: 10.1016/S0890-6238(01)00137-X.
- [85] M. A. Cleves *et al.*, « Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects », *Birt. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.*, vol. 70, n° 3, p. 107-113, 2004, doi: 10.1002/bdra.20005.
- [86] B. M. J. P. Group, « Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study », *BMJ*, vol. 322, n° 7281, p. 266-270, févr. 2001, doi: 10.1136/bmj.322.7281.266.
- [87] A. Khosravi *et al.*, « Embryonic toxico-pathological effects of meglumine antimoniate using a chick embryo model », *PLOS ONE*, vol. 13, n° 5, p. e0196424, mai 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0196424.
- [88] A. E. Kip, J. H. M. Schellens, J. H. Beijnen, et T. P. C. Dorlo, « Clinical Pharmacokinetics of Systemically Administered Antileishmanial Drugs », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 57, n° 2, p. 151-176, févr. 2018, doi: 10.1007/s40262-017-0570-0.
- [89] M. Ema, T. Itami, H. Kawasaki, et S. Kanoh, « Teratology Study of Tween 60 in Rats », *Drug Chem. Toxicol.*, vol. 11, n° 3, p. 249-260, janv. 1988, doi: 10.3109/01480548809017881.
- [90] Price CJ, George JD, Marr MC, Myers CB, Heindel JJ, Schwetz BA, « Developmental toxicity evaluation of polyoxyethylene sorbitan monolaurate (TW20) and polyoxyethylene sorbitan monooleate (TW80) in rats », *Toxicologist*, n° 14, p. 163, 1994.
- [91] Hilbish KG, Hoyt JA, Buckley LA, « The use of polysorbate 80 as a vehicle for intravenous reproductive studies », *Teratology*, p. 55:70, 1997.

- [92] Naya M, Imoto H, Sanai I et al, « Effects of polysorbate 80 on dams and fetuses in rabbits », *J Toxicol Sci*, vol. 24, p. 353, 1999.
- [93] Y. Dumez, C. Tchobroutsky, H. Horny, et C. Amiel-Tison, « Neonatal effects of maternal administration of acebutolol. », *BMJ*, vol. 283, n° 6299, p. 1077-1079, oct. 1981, doi: 10.1136/bmj.283.6299.1077.
- [94] Yokoi Y et al, « Teratological studies of acebutolol hydrochloride in rats », *Oyo Yakuri*, vol. 15, p. 885-904, 1978.
- [95] D. Dubois, J. Petitcolas, B. Temperville, A. Klepper, et P. Catherine, « Treatment of hypertension in pregnancy with beta-adrenoceptor antagonists. », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 13, n° S2, p. 375S-378S, avr. 1982, doi: 10.1111/j.1365-2125.1982.tb01944.x.
- [96] E. R. Williams et J. R. Morrissey, « A comparison of acebutolol with methyldopa in hypertensive pregnancy », *Pharmatherapeutica*, vol. 3, n° 7, p. 487-491, 1983.
- [97] D. Dubois, J. Petitcolas, B. Temperville, A. Klepper, et P. Catherine, « Beta Blocker Therapy in 125 Cases of Hypertension During Pregnancy », *Clin. Exp. Hypertens. B.*, vol. 2, n° 1, p. 41-59, janv. 1983, doi: 10.3109/10641958309023458.
- [98] 10. Rac M, Sirotiakova J, Kopernicka Z, Minarik P, *Acebutolol in treatment of hypertension in pregnancy: Our experience*. 2004.
- [99] L. C. Lee, S. L. Bathgate, et C. J. Macri, « Arrhythmogenic right ventricular dysplasia in pregnancy: a case report », *J. Reprod. Med.*, vol. 51, n° 9, p. 725-728, sept. 2006.
- [100] R. Lennestål, P. Otterblad Olausson, et B. Källén, « Maternal use of antihypertensive drugs in early pregnancy and delivery outcome, notably the presence of congenital heart defects in the infants », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 65, n° 6, p. 615-625, juin 2009, doi: 10.1007/s00228-009-0620-0.
- [101] Suzuki T, Naitoh Y, Narama I, Ariyuki F, Noguchi Y, « Reproductive studies of bisoprolol fumarate in rats and rabbits », *Kiso Rinsho*, n° 23, p. 46-56, 1989.
- [102] K. Altoama, M. Y. Mallem, C. Thorin, E. Betti, et J.-C. Desfontis, « Effect of nebivolol treatment during pregnancy on the intrauterine fetal growth, mortality and pup postnatal development in the I-NAME-induced hypertensive rats », *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 791, p. 465-472, nov. 2016, doi: 10.1016/j.ejphar.2016.09.028.
- [103] Z. Babic, I. D. Gabric, et H. Pintaric, « Successful primary percutaneous coronary intervention in the first trimester of pregnancy », *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, vol. 77, n° 4, p. 522-525, mars 2011, doi: 10.1002/ccd.22813.
- [104] E. Kajantie et M. Somer, « Bilateral cleft lip and palate, hypertelorism and hypoplastic toes »:, *Clin. Dysmorphol.*, vol. 13, n° 3, p. 195-196, juill. 2004, doi: 10.1097/01.mcd.0000133499.91871.52.
- [105] M. Hoeltzenbein *et al.*, « Pregnancy outcome after first trimester exposure to bisoprolol: an observational cohort study », *J. Hypertens.*, vol. 36, n° 10, p. 2109-2117, oct. 2018, doi: 10.1097/HJH.0000000000001818.

- [106] Yakoob Mohammad Y. *et al.*, « The Risk of Congenital Malformations Associated With Exposure to β -Blockers Early in Pregnancy », *Hypertension*, vol. 62, n° 2, p. 375-381, août 2013, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00833.
- [107] R. C. Naidu, « The effect of l. arginine hydrochloride on the development of rat embryos », *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, vol. 51, n° 4, p. 553-555, août 1973, doi: 10.1038/icb.1973.51.
- [108] « ERFA. 2015. Product monograph. Panectyl. Available at ».
- [109] M. J. Edlund et T. J. Craig, « Antipsychotic drug use and birth defects: An epidemiologic reassessment », *Compr. Psychiatry*, vol. 25, n° 1, p. 32-37, janv. 1984, doi: 10.1016/0010-440X(84)90019-1.
- [110] L. Altshuler, L. Cohen, M. Szuba, et Et al, « Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines », *Am J Psychiatry*, vol. 153, p. 592-606, 1996.
- [111] C. Rumeau-Rouquette, J. Goujard, et G. Huel, « Possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings », *Teratology*, vol. 15, n° 1, p. 57-64, févr. 1977, doi: 10.1002/tera.1420150108.
- [112] M. Wide, « Effect of short-term exposure to five industrial metals on the embryonic and fetal development of the mouse », *Environ. Res.*, vol. 33, n° 1, p. 47-53, févr. 1984, doi: 10.1016/0013-9351(84)90007-0.
- [113] J. L. Paternain, J. L. Domingo, et J. Corbella, « Developmental toxicity of cobalt in the rat », *J. Toxicol. Environ. Health*, vol. 24, n° 2, p. 193-200, juin 1988, doi: 10.1080/15287398809531153.
- [114] G. Kasirsky, R. F. Gautieri, et D. Mann Jr, « Inhibition of cortisone-induced cleft palate in mice by cobaltous chloride », *J. Pharm. Sci.*, vol. 56, n° 10, p. 1330-1332, oct. 1967, doi: 10.1002/jps.2600561024.
- [115] J. Forns, M. Fort, et M. Casas, « Exposure to metals during pregnancy and neuropsychological development at the age of 4 years », *NeuroToxicology*, vol. 40, p. 16-22, janv. 2014, doi: 10.1016/j.neuro.2013.10.006.
- [116] E. Booth et P. O. Montgomery, « Thyroid Hyperplasia: Report of a case in an Infant Treated with Cobalt »:, *South. Med. J.*, vol. 49, n° 12, p. 1408-1410, déc. 1956, doi: 10.1097/00007611-195612000-00003.
- [117] Finch CA, « Drugs effective in iron-deficiency and other hypochromic anemias », *Pharmacol. Basis Ther. Gilman AG Al Eds 6th Ed MacMillan Publ. Co.*, p. 1327, 1980.
- [118] R. Vranckx, L. Savu, M. Maya, et E. A. Nunez, « α -Fetoprotein and Transcortin Behave as Acute Phase Reactants in the Maternal and Fetal Compartments of the Inflammatory Pregnant Mouse », *Endocrinology*, vol. 120, n° 5, p. 1782-1789, mai 1987, doi: 10.1210/endo-120-5-1782.
- [119] J. Garcia-Estrada, A. Rodriguez-Segura, et P. Garzon, « Cerebral cortex and body growth development of progeny of rats exposed to thinner and turpentine inhalation », *Gen. Pharmacol. Vasc. Syst.*, vol. 19, n° 3, p. 467-470, janv. 1988, doi: 10.1016/0306-3623(88)90049-3.

- [120] L. Wilkins, H. W. Jones, G. H. Holman, et R. S. Stempfel, « MASOULINIZATION OF THE FEMALE FETUS ASSOCIATED WITH ADMINISTRATION OF ORAL AND INTRAMUSCULAR PROGESTINS DURING GESTATION: NON-ADRENAL FEMALE PSEUDOHERMAPHRODISM* », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 18, n° 6, p. 559-585, juin 1958, doi: 10.1210/jcem-18-6-559.
- [121] T. H. Shepard et R. J. Lemire, *Catalog of Teratogenic Agents*. JHU Press, 2004.
- [122] C.-C. Lu, N. Matsumoto, et S. Iijima, « Teratogenic effects of nickel chloride on embryonic mice and its transfer to embryonic mice », *Teratology*, vol. 19, n° 2, p. 137-142, avr. 1979, doi: 10.1002/tera.1420190202.
- [123] H. A. Schroeder et M. Mitchener, « Toxic Effects of Trace Elements on the Reproduction of Mice and Rats », *Arch. Environ. Health Int. J.*, vol. 23, n° 2, p. 102-106, août 1971, doi: 10.1080/00039896.1971.10665963.
- [124] Kimmel GL et al, « The effect of nickel chloride in drinking water on reproductive and developmental parameters », *Teratology*, n° 90, p. 33, 1986.
- [125] M. Smith et E. George, « Perinatal Toxicity Associated with Nickel Chloride Exposure », *Environ. Res.*, vol. 61, n° 2, p. 200-211, mai 1993, doi: 10.1006/enrs.1993.1064.
- [126] M. P. Dieter *et al.*, « Evaluation of tissue disposition, myelopoietic, and immunologic responses in mice after long-term exposure to nickel sulfate in the drinking water », *J. Toxicol. Environ. Health*, vol. 24, n° 3, p. 357-372, juill. 1988, doi: 10.1080/15287398809531167.
- [127] A. Mas, D. Holt, et M. Webb, « The acute toxicity and teratogenicity of nickel in pregnant rats », *Toxicology*, vol. 35, n° 1, p. 47-57, avr. 1985, doi: 10.1016/0300-483X(85)90131-3.
- [128] F. Sunderman, P. Allpass, J. Mitchell, R. Baselt, et D. Albert, « Eye malformations in rats: induction by prenatal exposure to nickel carbonyl », *Science*, vol. 203, n° 4380, p. 550-553, févr. 1979, doi: 10.1126/science.104388.
- [129] V. Chashchin, G. Artunina, et T. Norseth, « Congenital defects, abortion and other health effects in nickel refinery workers », *Sci. Total Environ.*, vol. 148, n° 2-3, p. 287-291, juin 1994, doi: 10.1016/0048-9697(94)90405-7.
- [130] G. Zheng *et al.*, « Levels of Heavy Metals and Trace Elements in Umbilical Cord Blood and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: a Population-Based Study », *Biol. Trace Elem. Res.*, vol. 160, n° 3, p. 437-444, sept. 2014, doi: 10.1007/s12011-014-0057-x.
- [131] P. Manduca, A. Naim, et S. Signoriello, « Specific Association of Teratogen and Toxicant Metals in Hair of Newborns with Congenital Birth Defects or Developmentally Premature Birth in a Cohort of Couples with Documented Parental Exposure to Military Attacks: Observational Study at Al Shifa Hospital, Gaza, Palestine », *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 11, n° 5, p. 5208-5223, mai 2014, doi: 10.3390/ijerph110505208.

- [132] J. HUANG, J. L. WU, et T. LI, « Effect of Exposure to Trace Elements in the Soil on the Prevalence of Neural Tube Defects in a High-Risk Area of China », *Biomed. Environ. Sci.*, vol. 24, n° 2, p. 94-101, avr. 2011, doi: 10.3967/0895-3988.2011.02.002.
- [133] A. L. Roberts *et al.*, « Perinatal Air Pollutant Exposures and Autism Spectrum Disorder in the Children of Nurses' Health Study II Participants », *Environ. Health Perspect.*, vol. 121, n° 8, p. 978-984, août 2013, doi: 10.1289/ehp.1206187.
- [134] J. Zhang, J. Qian, J. Tong, D. Zhang, et C. Hu, « Toxic Effects of Cephalosporins with Specific Functional Groups as Indicated by Zebrafish Embryo Toxicity Testing », *Chem. Res. Toxicol.*, vol. 26, n° 8, p. 1168-1181, août 2013, doi: 10.1021/tx400089y.
- [135] A. Czeizel et M. Rockbenbauer, « Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: A population-based, case-control study », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 184, n° 6, p. 1289-1296, mai 2001, doi: 10.1067/mob.2001.113905.
- [136] A. Ornoy et J. Arnon, « Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic? », *Reprod. Toxicol.*, vol. 12, n° 5, p. 511-515, sept. 1998, doi: 10.1016/S0890-6238(98)00035-5.
- [137] L. R. Dolovich, A. Addis, J. M. R. Vaillancourt, J. D. B. Power, G. Koren, et T. R. Einarson, « Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies », *BMJ*, vol. 317, n° 7162, p. 839-843, sept. 1998, doi: 10.1136/bmj.317.7162.839.
- [138] « lopidine product information ».
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=2a6c44a6-e415-467f-bf3b-3e7f2c7dc714>.
- [139] T. H. Tsai, R. E. Beitman, J. P. Gibson, et E. J. Larson, « Teratologic and reproductive studies of lofexidine. », *Arzneimittelforschung.*, vol. 32, n° 8a, p. 962-966, 1982.
- [140] Chahoud et al, « The maternal and embryotoxicity of clonidine in mice (abs) », *Teratology*, vol. 32:19-A, 1985.
- [141] H. J. Huisjes, M. Hadders-Algra, et B. C. L. Touwen, « Is clonidine a behavioural teratogen in the human? », *Early Hum. Dev.*, vol. 14, n° 1, p. 43-48, juill. 1986, doi: 10.1016/0378-3782(86)90168-4.
- [142] Stoll C et al, « Robert's syndrome and clonidine », *J Med Genet*, vol. 16, p. 486-8, 1979.
- [143] J. M. Luteijn *et al.*, « EUROmediCAT signal detection: a systematic method for identifying potential teratogenic medication: A systematic method for identifying potential teratogenic medication », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 82, n° 4, p. 1110-1122, oct. 2016, doi: 10.1111/bcp.13056.

- [144] « Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium.pdf ». Consulté le: juin 17, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2015-094R.pdf>.
- [145] M. von Wolff et T. Haaf, « In vitro fertilization technology and child health », *Dtsch. Aerzteblatt Online*, janv. 2020, doi: 10.3238/arztebl.2020.0023.

Annexe 1 : Description des anomalies selon la classification ICD-10 et les critères de l'EUROCAT

All anomalies	
Nervous system	Digestive system
<i>Neural tube defect</i>	<i>Oesophageal atresia with or without tracheo-oesophageal fist</i>
<i>Anencephalus and similar</i>	<i>Duodenal atresia or stenosis</i>
<i>Encephalocele</i>	<i>Atresia or stenosis of other parts of small intestine</i>
<i>Spina Bifida</i>	<i>Ano-rectal atresia and stenosis</i>
<i>Hydrocephalus</i>	<i>Hirschsprung's disease</i>
<i>Microcephaly</i>	<i>Atresia of bile ducts</i>
<i>Arhinencephaly/holoprosencephaly</i>	<i>Diaphragmatic hernia</i>
Eye	Abdominal wall defects
<i>Anophthalmos/microphthalmos</i>	<i>Gastroschisis</i>
<i>Anophthalmos</i>	<i>Omphalocele</i>
<i>Congenital cataract</i>	Urinary
<i>Congenital Glaucoma</i>	<i>Bilateral renal agenesis including Potter syndrome</i>
Ear, face and neck	<i>Renal dysplasia</i>
<i>Anotia</i>	<i>Congenital hydronephrosis</i>
Congenital Heart Defects	<i>Bladder exstrophy and/or epispadia</i>
<i>Common arterial truncus</i>	<i>Posterior urethral valve and/or Prune Belly</i>
<i>Transposition of great vessels</i>	Limb
<i>Severe CHD</i>	<i>Limb reduction</i>
<i>Single ventricle</i>	<i>Club foot - talipes equinovarus</i>
<i>VSD</i>	<i>Hip dislocation and / or dysplasia</i>
<i>ASD</i>	<i>Polydactyly</i>
<i>AVSD</i>	<i>Syndactyly</i>
<i>Tetraloy de Fallot</i>	Other anomalies/syndromes
<i>Tricuspid atresia and stenosis</i>	<i>Skeletal dysplasias</i>
<i>Ebstein's anomaly</i>	<i>Craniosynostosis</i>
<i>Pulmonary valve stenosis</i>	<i>Congenital constriction bands / amniotic band</i>
<i>Pulmonary valve atresia</i>	<i>Situs inversus</i>
<i>Aortic valve atresia/stenosis</i>	<i>Conjoined twins</i>
<i>Hypoplastic left heart</i>	<i>Congenital skin disorders</i>
<i>Hypoplastic right heart</i>	<i>VATER/VACTERL</i>
<i>PDA as only CHD in term infants (GA +37weeks)</i>	<i>Vascular disruption anomalies</i>
<i>Double outlet right ventricle</i>	<i>Laterality anomalies</i>
<i>Mitral valve anomalies</i>	<i>Teratogenic syndromes with malformations</i>
<i>Aortic atresia / interrupted aortic arch</i>	<i>Fetal alcohol syndrome</i>
<i>Coarctation of aorta</i>	<i>Maternal infections resulting in malformations</i>
Respiratory	<i>Genetic syndromes + microdeletions</i>
<i>Choanal atresia</i>	Chromosomal
<i>Cystic adenomatous malf of lung</i>	<i>Down's syndrome</i>
Oro-facial cleft	<i>Patau syndrome / trisomy 13</i>
<i>Cleft lip with or without cleft palate</i>	<i>Edward syndrome / trisomy 18</i>
<i>Cleft palate</i>	<i>Turner's syndrome</i>
	<i>Klinefelter's syndrome</i>

Annexe 2 : Description des malformations des enfants/fœtus exposés au phloroglucinol, N = 22 679.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	642 (2,8%)	2,4%
Système nerveux	49 (0,2)	0,2%
<i>Anencéphalie</i>	9	
<i>Encéphalocèle, sans précision</i>	1	
<i>Microcéphalie</i>	2	
<i>Atrésie des fentes de Luschka et du foramen de Magendie</i>	1	
<i>Autres hydrocéphalies congénitales</i>	1	
<i>Hydrocéphalie congénitale, sans précision</i>	13	
<i>Malformations congénitales du corps calleux</i>	6	
<i>Holoprosencéphalie</i>	2	
<i>Autres anomalies localisées du développement de l'encéphale</i>	5	
<i>Dysplasie du septum et des voies optiques</i>	1	
<i>Autres malformations congénitales précisées de l'encéphale</i>	5	
<i>Spina bifida lombaire, avec hydrocéphalie</i>	1	
<i>Spina bifida lombaire, (sans hydrocéphalie)</i>	1	
<i>Spina bifida sacré, (sans hydrocéphalie)</i>	1	
<i>Spina bifida, sans précision</i>	9	
<i>Syndrome d'Arnold-Chiari</i>	5	
Œil	18 (0,1)	0,1%
<i>Ptosis congénital</i>	5	
<i>Microphthalmie</i>	1	
<i>Cataracte congénitale</i>	9	
<i>Colobome (de l'iris)</i>	1	
<i>Glaucome congénital</i>	2	
<i>Autres malformations congénitales précisées de l'oeil</i>	1	
Oreille, visage et cou	4 (0,02)	0,01%
<i>Absence, atrésie et rétrécissement congénitaux du conduit auditif (externe)</i>	1	
<i>Malformation congénitale de l'oreille (avec atteinte de l'audition), sans précision</i>	1	
<i>Fissure, fistule et kyste d'origine branchiale</i>	2	

Cardiaque	112 (0,5)	0,4%
<i>Tronc artériel commun</i>	2	
<i>Ventricule droit à double issue</i>	1	
<i>Communication ventriculo-auriculaire discordante</i>	5	
<i>Ventricule à double issue</i>	1	
<i>Autres malformations congénitales des cavités et des orifices cardiaques</i>	1	
<i>Communication interventriculaire</i>	12	
<i>Communication interauriculaire</i>	7	
<i>Communication auriculo-ventriculaire</i>	5	
<i>Tétralogie de Fallot</i>	1	
<i>Sténose congénitale de la valve pulmonaire</i>	9	
<i>Autres malformations congénitales de la valve pulmonaire</i>	2	
<i>Sténose congénitale de la valvule tricuspide</i>	1	
<i>Sténose congénitale de la valvule aortique</i>	2	
<i>Insuffisance congénitale de la valvule aortique</i>	1	
<i>Sténose mitrale congénitale</i>	3	
<i>Hypoplasie du coeur gauche</i>	6	
<i>Malformation des vaisseaux coronaires</i>	1	
<i>Bloc congénital du coeur</i>	3	
<i>Autres malformations cardiaques congénitales précisées</i>	2	
<i>Malformation cardiaque congénitale, sans précision</i>	56	
<i>Coarctation de l'aorte</i>	2	
<i>Atrésie de l'aorte</i>	2	
<i>Malformation congénitale des gros vaisseaux, sans précision</i>	1	
<i>Autres malformations congénitales des grandes veines</i>	2	
Respiratoire	7 (0,03)	0,02%
<i>Atrésie des choanes</i>	2	
<i>Autres malformations congénitales de la trachée</i>	1	
<i>Poumon kystique congénital</i>	3	
<i>Malformation congénitale du poumon, sans précision</i>	1	
Fente oro-faciale	29 (0,1)	0,1%
<i>Fente de la voûte et du voile du palais</i>	1	
<i>Fente du palais, sans précision</i>	7	
<i>Fente labiale (unilatérale)</i>	4	
<i>Fente labiale bilatérale avec fente palatine, sans précision</i>	2	
<i>Fente labiale unilatérale avec fente palatine, sans précision</i>	15	

Système digestif	29 (0,1)	0,1%
<i>Malformations congénitales des lèvres, non classées ailleurs</i>	1	
<i>Atrésie de l'oesophage, (sans fistule)</i>	7	
<i>Atrésie de l'oesophage avec fistule trachéo-oesophagienne</i>	1	
<i>Absence, atrésie et sténose congénitales du duodénum</i>	1	
<i>Absence, atrésie et sténose congénitales de l'anus, (sans fistule)</i>	2	
<i>Maladie de Hirschsprung</i>	2	
<i>Fistule congénitale du rectum et de l'anus</i>	2	
<i>Persistance du cloaque</i>	1	
<i>Atrésie des voies biliaires</i>	3	
<i>Autres malformations congénitales précisées de l'appareil digestif</i>	3	
<i>Malformation congénitale de l'appareil digestif, sans précision</i>	1	
<i>Hernie diaphragmatique congénitale</i>	5	
Anomalie de la paroi abdominale	15 (0,1)	0,04%
<i>Exomphale</i>	9	
<i>Gastroschisis</i>	7	
Urinaire	118 (0,5)	0,5%
<i>Agénésie rénale, unilatérale</i>	4	
<i>Agénésie rénale, bilatérale</i>	4	
<i>Agénésie rénale, sans précision</i>	1	
<i>Hypoplasie rénale, sans précision</i>	1	
<i>Syndrome de Potter</i>	2	
<i>Rein polykystique, sans précision</i>	5	
<i>Dysplasie rénale</i>	2	
<i>Hydronéphrose congénitale</i>	20	
<i>Atrésie et sténose congénitales de l'uretère</i>	3	
<i>Méga-uretère congénital</i>	2	
<i>Autres anomalies obstructives du bassinet et de l'uretère</i>	1	
<i>Duplication de l'uretère</i>	2	
<i>Malposition de l'uretère</i>	1	
<i>Autres malformations congénitales de l'uretère</i>	1	
<i>Rein surnuméraire</i>	2	
<i>Rein ectopique</i>	3	
<i>Autres malformations congénitales précisées du rein</i>	1	
<i>Malformation congénitale du rein, sans précision</i>	12	
<i>Exstrophie vésicale</i>	1	
<i>Valvules urétrales postérieures congénitales</i>	2	
<i>Absence congénitale de la vessie et de l'urètre</i>	2	
<i>Autres malformations congénitales de la vessie et de l'urètre</i>	3	
<i>Malformation congénitale de l'appareil urinaire, sans précision</i>	54	

Génitale	59 (0,3)	0,2%
<i>Kyste ovarien au cours du développement</i>	7	
<i>Torsion congénitale de l'ovaire</i>	1	
<i>Malformation congénitale des organes génitaux de la femme, sans précision</i>	1	
<i>Hypospadias, sans précision</i>	25	
<i>Hypoplasie du (des) testicule(s) et du scrotum</i>	2	
<i>Autres malformations congénitales du pénis</i>	5	
<i>Malformation congénitale des organes génitaux de l'homme, sans précision</i>	21	
Squelettique	98 (0,4)	0,3%
<i>Autres malformations congénitales précisées d'un (des) membre(s) non précisé(s)</i>	1	
<i>Luxation congénitale de la hanche, unilatérale</i>	7	
<i>Luxation congénitale de la hanche, bilatérale</i>	3	
<i>Luxation congénitale de la hanche, sans précision</i>	25	
<i>Autres malformations congénitales de la hanche</i>	14	
<i>Pied bot varus équin</i>	14	
<i>Pied bot talus varus</i>	1	
<i>Asymétrie faciale</i>	4	
<i>Anomalie morphologique congénitale des muscles sterno-cléido-mastoiïdiens</i>	5	
<i>Autres anomalies morphologiques congénitales ostéo-articulaires et des muscles précisées</i>	1	
<i>Doigt(s) surnuméraire(s)</i>	4	
<i>Pouce(s) surnuméraire(s)</i>	1	
<i>Orteil(s) surnuméraire(s)</i>	2	
<i>Syndactylie, sans précision</i>	2	
<i>Absence congénitale de l'avant-bras et de la main</i>	1	
<i>Absence congénitale de la main et de(s) doigt(s)</i>	3	
<i>Raccourcissement (congénital) longitudinal du radius</i>	2	
<i>Absence congénitale du pied et d'un (des) orteil(s)</i>	1	
<i>Raccourcissement (congénital) longitudinal du tibia</i>	1	
<i>Raccourcissement (congénital) longitudinal du péroné</i>	1	
<i>Autres raccourcissements (congénitaux) d'un (des) membre(s) non précisé(s)</i>	1	
<i>Malformation congénitale du genou</i>	2	
<i>Autres malformations congénitales d'un (des) membre(s) inférieur(s), y compris la ceinture pelvienne</i>	2	
<i>Arthrogrypose congénitale multiple</i>	3	
<i>Malformation congénitale d'un (des) membre(s) non précisé(s), sans précision</i>	2	

Autres anomalies / syndromes	52 (0,2)	0,2%
<i>Dysplasies squelettiques</i>	4 (0,02)	0,02%
<i>Craniosynostose</i>	5 (0,02)	0,03%
<i>Bandes de constriction congénitale / bande amniotique</i>	3 (0,01)	0,01%
<i>Situs inversus</i>	1 (0,004)	0,01%
<i>Affections cutanées congénitales</i>	2 (0,01)	0,01%
<i>VATER / VACTERL</i>	1 (0,004)	0,002%
<i>Anomalies de perturbation vasculaire</i>	22 (0,1)	0,1%
<i>Anomalies de latéralité</i>	1 (0,004)	0,01%
<i>Syndromes tératogènes avec malformations</i>	8 (0,04)	0,1%
<i>Infections maternelles entraînant des malformations</i>	8 (0,04)	0,1%
<i>Syndromes génétiques + microdélétions</i>	13 (0,1)	0,1%
Chromosomique	93 (0,4)	0,3%
<i>Trisomie 21, translocation</i>	2	
<i>Syndrome de Down, sans précision</i>	59	
<i>Trisomie 18, non-disjonction méiotique</i>	1	
<i>Syndrome d'Edwards, sans précision</i>	8	
<i>Trisomie 13, mosaïque chromosomique (non-disjonction mitotique)</i>	1	
<i>Syndrome de Patau, sans précision</i>	3	
<i>Trisomie d'un chromosome entier, mosaïque chromosomique (non-disjonction mitotique)</i>	1	
<i>Trisomie partielle majeure</i>	1	
<i>Triploïdie et polyploïdie</i>	2	
<i>Délétion du bras court du chromosome 4</i>	1	
<i>Caryotype 45,X</i>	2	
<i>Syndrome de Turner, sans précision</i>	7	
<i>Syndrome de Klinefelter, sans précision</i>	1	
<i>Autres anomalies précisées des chromosomes</i>	2	
<i>Anomalie chromosomique, sans précision</i>	3	

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Annexe 3 : Description des malformations des enfants/fœtus exposés à la progestérone, N = 6 123.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	184 (3,0%)	2,4%
Système nerveux	22 (0,4)	0,2%
<i>Anencéphalie</i>	1	
<i>Encéphalocèle, sans précision</i>	1	
<i>Microcéphalie</i>	2	
<i>Hydrocéphalie congénitale</i>	1	
<i>Hydrocéphalie congénitale, sans précision</i>	5	
<i>Malformations congénitales du corps calleux</i>	3	
<i>Autres anomalies localisées du développement de l'encéphale</i>	2	
<i>Dysplasie du septum et des voies optiques</i>	1	
<i>Autres malformations congénitales précisées de l'encéphale</i>	5	
<i>Malformation congénitale de l'encéphale, sans précision</i>	1	
<i>Spina bifida lombaire, (sans hydrocéphalie)</i>	1	
<i>Spina bifida, sans précision</i>	5	
<i>Syndrome d'Arnold-Chiari</i>	1	
Œil	5 (0,1)	0,1%
<i>Ptosis congénital</i>	2	
<i>Autres malformations congénitales de l'appareil lacrymal</i>	1	
<i>Cataracte congénitale</i>	2	
Oreille, visage et cou	1 (0,02)	0,01%
<i>Absence, atrésie et rétrécissement congénitaux du conduit auditif (externe)</i>	1	
Cardiaque	34 (0,6)	0,4%
<i>Tronc artériel commun</i>	1	
<i>Communication ventriculo-auriculaire discordante</i>	1	
<i>Communication interventriculaire</i>	7	
<i>Communication interauriculaire</i>	5	
<i>Communication auriculo-ventriculaire</i>	1	
<i>Tétralogie de Fallot</i>	1	
<i>Sténose congénitale de la valve pulmonaire</i>	2	
<i>Autres malformations congénitales de la valve pulmonaire</i>	1	
<i>Sténose mitrale congénitale</i>	1	
<i>Hypoplasie du coeur gauche</i>	3	
<i>Malformation des vaisseaux coronaires</i>	1	
<i>Autres malformations cardiaques congénitales précisées</i>	1	
<i>Malformation cardiaque congénitale, sans précision</i>	14	
Respiratoire	2 (0,03)	0,02%
<i>Autres malformations congénitales de la trachée</i>	1	
<i>Séquestration pulmonaire</i>	1	

Fente oro-faciale	8 (0,1)	0,1%
<i>Fente du palais, sans précision</i>	4	
<i>Fente labiale (unilatérale)</i>	3	
<i>Fente labiale unilatérale avec fente palatine, sans précision</i>	1	
Système digestif	9 (0,1)	0,1%
<i>Atrésie de l'oesophage, (sans fistule)</i>	1	
<i>Absence, atrésie et sténose congénitales du duodénum</i>	2	
<i>Absence, atrésie et sténose congénitales du rectum, (sans fistule)</i>	1	
<i>Absence, atrésie et sténose congénitales de l'anus, (sans fistule)</i>	1	
<i>Maladie de Hirschsprung</i>	1	
<i>Atrésie des voies biliaires</i>	1	
<i>Autres malformations congénitales du foie</i>	1	
<i>Autres malformations congénitales précisées de l'appareil digestif</i>	1	
<i>Hernie diaphragmatique congénitale</i>	1	
Anomalie de la paroi abdominale	5 (0,1)	0,04%
<i>Exomphale</i>	4	
<i>Gastroschisis</i>	1	
Urinaire	32 (0,5)	0,5%
<i>Agénésie rénale et autres défauts de développement rénal</i>	1	
<i>Agénésie rénale, unilatérale</i>	1	
<i>Agénésie rénale, bilatérale</i>	1	
<i>Agénésie rénale, sans précision</i>	1	
<i>Syndrome de Potter</i>	2	
<i>Rein polykystique, sans précision</i>	1	
<i>Dysplasie rénale</i>	1	
<i>Hydronéphrose congénitale</i>	4	
<i>Atrésie et sténose congénitales de l'uretère</i>	2	
<i>Rein surnuméraire</i>	1	
<i>Rein ectopique</i>	1	
<i>Malformation congénitale du rein, sans précision</i>	4	
<i>Autres formes d'atrésie et de sténose (congénitales) de l'urètre et du col de la vessie</i>	1	
<i>Autres malformations congénitales de la vessie et de l'urètre</i>	1	
<i>Malformation congénitale de l'appareil urinaire, sans précision</i>	15	
Génitale	12 (0,2)	0,2%
<i>Kyste ovarien au cours du développement</i>	2	
<i>Torsion congénitale de l'ovaire</i>	1	
<i>Hypospadias, sans précision</i>	3	
<i>Malformation congénitale des organes génitaux de l'homme, sans précision</i>	6	

Squelettique	26 (0,4)	0,3%
<i>Luxation congénitale de la hanche, unilatérale</i>	2	
<i>Luxation congénitale de la hanche, bilatérale</i>	1	
<i>Luxation congénitale de la hanche, sans précision</i>	3	
<i>Autres malformations congénitales de la hanche</i>	3	
<i>Pied bot varus équin</i>	3	
<i>Asymétrie faciale</i>	4	
<i>Anomalie morphologique congénitale des muscles sterno-cléido-mastoïdiens</i>	4	
<i>Doigt(s) surnuméraire(s)</i>	2	
<i>Orteil(s) surnuméraire(s)</i>	3	
<i>Syndactylie, sans précision</i>	2	
<i>Absence congénitale de la main et de(s) doigt(s)</i>	1	
<i>Main en pince de homard</i>	1	
<i>Absence congénitale du pied et d'un (des) orteil(s)</i>	1	
Autres anomalies / syndromes	16 (0.3)	0,2%
<i>Craniosynostose</i>	3 (0,1)	0,03%
<i>Affections cutanées congénitales</i>	1 (0,02)	0,01%
<i>Anomalies de perturbation vasculaire</i>	6 (0,1)	0,1%
<i>Syndromes tératogènes avec malformations</i>	1 (0,02)	0,1%
<i>Infections maternelles entraînant des malformations</i>	1 (0,02)	0,1%
<i>Syndromes génétiques + microdélétions</i>	6 (0,1)	0,1%
Chromosomique	30 (0,5)	0,3%
<i>Syndrome de Down, sans précision</i>	21	
<i>Syndrome d'Edwards, sans précision</i>	6	
<i>Triploïdie et polyploïdie</i>	1	
<i>Syndrome de Turner, sans précision</i>	1	
<i>Syndrome de Klinefelter, sans précision</i>	1	
<i>Chromosome X fragile</i>	1	

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Annexe 4 : Description des malformations des enfants/fœtus exposés à l'acide acétylsalicylique, N = 3 249.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	103 (3,2)	2,4%
Système nerveux	6 (0,2)	0,2%
<i>Encéphalocèle, sans précision</i>	1	
<i>Hydrocéphalie congénitale, sans précision</i>	1	
<i>Malformations congénitales du corps calleux</i>	2	
<i>Autres malformations congénitales précisées de l'encéphale</i>	1	
<i>Spina bifida lombaire, (sans hydrocéphalie)</i>	1	
Œil	1 (0)	0,1%
<i>Cataracte congénitale</i>	1	
Oreille, visage et cou	1 (0)	0,01%
<i>Absence congénitale du pavillon de l'oreille</i>	1	
Cardiaque	24 (0,7)	0,4%
<i>Communication ventriculo-auriculaire discordante</i>	3	
<i>Ventricule à double issue</i>	1	
<i>Communication interventriculaire</i>	6	
<i>Communication interauriculaire</i>	3	
<i>Communication auriculo-ventriculaire</i>	1	
<i>Sténose congénitale de la valve pulmonaire</i>	3	
<i>Autres malformations congénitales de la valve pulmonaire</i>	1	
<i>Sténose congénitale de la valvule tricuspide</i>	1	
<i>Hypoplasie du coeur droit</i>	1	
<i>Bloc congénital du coeur</i>	1	
<i>Autres malformations cardiaques congénitales précisées</i>	1	
<i>Malformation cardiaque congénitale, sans précision</i>	8	
Respiratoire	3 (0,1)	0,02%
<i>Autres malformations congénitales du poumon</i>	1	
<i>Poumon kystique congénital</i>	1	
<i>Séquestration pulmonaire</i>	1	
Fente oro-faciale	3 (0,1)	0,1%
<i>Fente du palais, sans précision</i>	2	
<i>Fente labiale unilatérale avec fente palatine, sans précision</i>	1	
Système digestif	5 (0,2)	0,1%
<i>Malformations congénitales des lèvres, non classées ailleurs</i>	1	
<i>Atrésie de l'oesophage, (sans fistule)</i>	1	
<i>Absence, atrésie et sténose congénitales du duodénum</i>	1	
<i>Absence, atrésie et sténose congénitales du rectum, (sans fistule)</i>	1	
<i>Absence, atrésie et sténose congénitales de l'anus, (sans fistule)</i>	1	
<i>Fistule congénitale du rectum et de l'anus</i>	1	

Anomalie de la paroi abdominale	2 (0,1)	0,04%
<i>Exomphale</i>	2	
Urinaire	25 (0,8)	0,5%
<i>Agénésie rénale, unilatérale</i>	1	
<i>Agénésie rénale, bilatérale</i>	1	
<i>Agénésie rénale, sans précision</i>	1	
<i>Syndrome de Potter</i>	2	
<i>Rein polykystique, sans précision</i>	2	
<i>Dysplasie rénale</i>	1	
<i>Hydronéphrose congénitale</i>	3	
<i>Atrésie et sténose congénitales de l'uretère</i>	2	
<i>Rein surnuméraire</i>	1	
<i>Rein ectopique</i>	2	
<i>Malformation congénitale du rein, sans précision</i>	3	
<i>Malformation congénitale de l'appareil urinaire, sans précision</i>	9	
Génitale	10 (0,3)	0,2%
<i>Kyste ovarien au cours du développement</i>	1	
<i>Hypospadias, sans précision</i>	6	
<i>Malformation congénitale des organes génitaux de l'homme, sans précision</i>	3	
Squelettique	11 (0,3)	0,3%
<i>Luxation congénitale de la hanche, unilatérale</i>	1	
<i>Luxation congénitale de la hanche, sans précision</i>	2	
<i>Pied bot varus équin</i>	2	
<i>Anomalie morphologique congénitale des muscles sterno-cléido-mastoïdiens</i>	2	
<i>Doigt(s) surnuméraire(s)</i>	2	
<i>Absence congénitale de la main et de(s) doigt(s)</i>	1	
<i>Arthrogrypose congénitale multiple</i>	1	
Autres anomalies / syndromes	8 (0,2)	0,2%
<i>Craniosynostose</i>	2 (0,1)	0,03%
<i>Affections cutanées congénitales</i>	1 (0,03)	0,01%
<i>Anomalies de perturbation vasculaire</i>	2 (0,1)	0,1%
<i>Anomalies de latéralité</i>	1 (0,03)	0,01%
<i>Syndromes génétiques + microdélétions</i>	3 (0,1)	0,1%
Chromosomique	15 (0,5)	0,3%
<i>Syndrome de Down, sans précision</i>	9	
<i>Syndrome d'Edwards, sans précision</i>	4	
<i>Syndrome de Patau, sans précision</i>	1	
<i>Triploïdie et polyploïdie</i>	1	
<i>Autres trisomies et trisomies partielles précisées des autosomes</i>	1	
<i>Syndrome de Turner, sans précision</i>	1	

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Annexe 5 : Description des malformations des enfants/fœtus exposés à la desloratadine, N = 2 071

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	68(3,3%)	2,4%
Système nerveux	3(0,1)	0,2%
<i>Anencéphalie</i>	1	
<i>Malformations congénitales du corps calleux</i>	1	
<i>Malformation congénitale de l'encéphale, sans précision</i>	1	
Œil	2(0,1)	0,1%
<i>Microphthalmie</i>	1	
<i>Colobome (de l'iris)</i>	1	
Cardiaque	10(0,5)	0,4%
<i>Communication interventriculaire</i>	3	
<i>Communication interauriculaire</i>	1	
<i>Sténose congénitale de la valvule tricuspide</i>	1	
<i>Malformation cardiaque congénitale, sans précision</i>	6	
Respiratoire	2(0,1)	0,02%
<i>Atrésie des choanes</i>	1	
<i>Poumon kystique congénital</i>	1	
Fente oro-faciale	1(0,1)	0,1%
<i>Fente labiale unilatérale avec fente palatine, sans précision</i>	1	
Système digestif	4(0,2)	0,1%
<i>Atrésie de l'oesophage avec fistule trachéo-oesophagienne</i>	1	
<i>Duplication de l'intestin</i>	1	
<i>Autres malformations congénitales précisées de l'appareil digestif</i>	1	
<i>Fistule congénitale du rectum et de l'anus</i>	1	
Anomalie de la paroi abdominale	1(0,1)	0,04%
<i>Gastroschisis</i>	1	
Urinaire	19(0,9)	0,5%
<i>Agénésie rénale, unilatérale</i>	5	
<i>Agénésie rénale, sans précision</i>	1	
<i>Hypoplasie rénale unilatérale</i>	1	
<i>Hydronéphrose congénitale</i>	3	
<i>Atrésie et sténose congénitales de l'uretère</i>	2	
<i>Rein ectopique</i>	1	
<i>Malformation congénitale du rein, sans précision</i>	1	
<i>Malformation congénitale de l'appareil urinaire, sans précision</i>	8	
Génitale	7(0,3)	0,2%
<i>Torsion congénitale de l'ovaire</i>	1	
<i>Hypospadias, sans précision</i>	5	
<i>Malformation congénitale des organes génitaux de l'homme, sans précision</i>	1	

Squelettique	8(0,4)	0,3%
<i>Luxation congénitale de la hanche, sans précision</i>	1	
<i>Pied bot varus équin</i>	3	
<i>Asymétrie faciale</i>	1	
<i>Anomalie morphologique congénitale des muscles sterno-cléido-mastoïdiens</i>	1	
<i>Doigt(s) surnuméraire(s)</i>	2	
<i>Malformation congénitale d'un (des) membre(s) non précisé(s), sans précision</i>	1	
Autres anomalies / syndromes	8(0,4)	0,2%
<i>Dysplasies squelettiques</i>	1(0,1)	0,02%
<i>Craniosynostose</i>	2(0,1)	0,03%
<i>Anomalies de perturbation vasculaire</i>	1(0,1)	0,1%
<i>Syndromes tératogènes avec malformations</i>	1(0,1)	0,1%
<i>Infections maternelles entraînant des malformations</i>	1(0,1)	0,1%
<i>Syndromes génétiques + microdélétions</i>	3(0,1)	0,1%
Chromosomique	11(0,5)	0,3%
<i>Trisomie 21, non-disjonction méiotique</i>	1	
<i>Syndrome de Down, sans précision</i>	7	
<i>Syndrome d'Edwards, sans précision</i>	2	
<i>Anomalie chromosomique, sans précision</i>	1	

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Annexe 6 : Description des malformations des enfants/fœtus exposés à la povidone,

N = 1 620.

Types de malformation	Nombre d'enfants/fœtus avec malformations* (%)	EFEMERIS
Total enfants/fœtus malformés	63 (3,9%)	2,4%
Système nerveux	3 (0,2)	0,2%
<i>Anencéphalie</i>	3	
Œil	1 (0,1)	0,1%
<i>Autres malformations congénitales de l'iris</i>	1	
Cardiaque	7 (0,4)	0,4%
<i>Communication interventriculaire</i>	1	
<i>Malformation cardiaque congénitale, sans précision</i>	6	
Fente oro-faciale	2 (0,1)	0,1%
<i>Fente labiale unilatérale avec fente palatine, sans précision</i>	2	
Système digestif	3 (0,2)	0,1%
<i>Malformations congénitales des lèvres, non classées ailleurs</i>	1	
<i>Autres malformations congénitales précisées de l'appareil digestif</i>	1	
<i>Hernie diaphragmatique congénitale</i>	1	
Anomalie de la paroi abdominale	4 (0,2)	0,04%
<i>Exomphale</i>	3	
<i>Gastroschisis</i>	1	
Urinaire	12 (0,7)	0,5%
<i>Agénésie rénale, unilatérale</i>	2	
<i>Hydronéphrose congénitale</i>	4	
<i>Malformation congénitale du rein, sans précision</i>	3	
<i>Malformation congénitale de l'appareil urinaire, sans précision</i>	3	
Génitale	5 (0,3)	0,2%
<i>Hypospadias, sans précision</i>	2	
<i>Malformation congénitale des organes génitaux de l'homme, sans précision</i>	3	
Squelettique	8 (0,5)	0,3%
<i>Autres malformations congénitales précisées d'un (des) membre(s) non précisé(s)</i>	1	
<i>Luxation congénitale de la hanche, sans précision</i>	2	
<i>Autres malformations congénitales de la hanche</i>	1	
<i>Anomalie morphologique congénitale des muscles sterno-cléido-mastoïdiens</i>	1	
<i>Polydactylie, sans précision</i>	1	
<i>Absence congénitale de l'avant-bras et de la main</i>	1	
<i>Raccourcissement (congénital) longitudinal du radius</i>	1	
<i>Main en pince de homard</i>	1	
<i>Autres raccourcissements (congénitaux) d'un (des) membre(s) inférieur(s)</i>	1	

Autres anomalies / syndromes	4 (0,2)	0,2%
<i>Anomalies de perturbation vasculaire</i>	2 (0,1)	0,1%
<i>Syndromes génétiques + microdélétions</i>	2 (0,1)	0,1%
Chromosomique	19 (1,2)	0,3%
<i>Syndrome de Down, sans précision</i>	13	
<i>Syndrome d'Edwards, sans précision</i>	1	
<i>Trisomie 13, translocation</i>	1	
<i>Syndrome de Turner, sans précision</i>	2	
<i>Autres anomalies précisées des chromosomes</i>	1	
<i>Anomalie chromosomique, sans précision</i>	1	

* Un enfant/fœtus peut avoir plusieurs malformations

Title : Drug malformation risk : detection and analysis of signals from the EFEMERIS database

ABSTRACT

Several studies show that french pregnant women consume too much medications. Medications can produce deleterious effects during pregnancy (such as retinoids, valproic acid that can generate birth defects). Moreover, there are only few data related to pharmaceuticals risks during pregnancy especially for new market entrants. The main objective of this study has been to detect, analyze and confirm (or infirm) malformation risk signals by using the database EFEMERIS. We have compared the malformation occurrence risk in the group of foetus/babies exposed to medications during 1st trimester of pregnancy to a non-exposed group. We have identified 23 pharmaceuticals for which the relative malformation risk was significantly above the average risk of standard population. Some of these pharmaceuticals (mefenamic acid, clotiazepam...) for which the data remain insufficient will need a continuous survey. Some others (aspirin, caffeine...) may be subject to future specific studies.

Risque malformatif des médicaments : détection et analyse de signaux à partir de la base de données EFEMERIS

RÉSUMÉ

Des études montrent que les femmes enceintes françaises consomment beaucoup de médicaments. Or, les médicaments peuvent avoir des effets délétères pendant la grossesse comme par exemple les rétinoïdes, l'acide valproïque qui peuvent être responsables de malformations. Par ailleurs, il y a peu de données sur les risques des médicaments pendant la grossesse notamment quand ils arrivent sur le marché. L'objectif de ce travail a été de détecter, analyser et valider ou non des signaux de médicaments à risque malformatif à partir de la base de données EFEMERIS. Nous avons comparé, pour chaque médicament, le risque de survenue de malformation dans le groupe des enfants/fœtus exposés lors du 1^{er} trimestre de grossesse par rapport à ceux non exposés. Nous avons identifié 23 médicaments pour lesquels le risque relatif de malformation était significativement supérieur au risque de la population générale. Certains de ces médicaments (acide méfénamique, alimémazine, clotiazépam...), pour lesquels les données demeurent insuffisantes devront faire l'objet de surveillance continue. D'autres médicaments (aspirine, caféine...) pourront faire l'objet d'études spécifiques.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

MOTS CLÉS : malformations – grossesse – tératogène – EFEMERIS – REGARDS

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse III
35, chemin des Maraichers
31062 Toulouse Cedex

DIRECTEUR DE THESE : Isabelle LACROIX

AUTEUR : Alix PETIT-TCHOUBOUKOFF