

ANNEXE¹

Médicament répondeant aux critères de tératogénicité (liste non exhaustive)²

Médicament	Période critique d'exposition	Description des effets tératogènes et incidence lors d'une exposition pendant la période critique
Agents alkylants - Busulfan - Chlorambucil - Cisplatine - Cyclophosphamide - Dacarbazine - Ifosfamide - Melphalan	Embryogenèse	Un ensemble d'anomalies est décrit, surtout avec le cyclophosphamide. Il inclut : microcéphalie, craniosynostose, ensellure nasale plate, anomalies des oreilles, fentes palatines, anomalies des membres distaux; incidence non définie. Autres agents alkylants : malformations rapportées avec certains (moins documentés), absence de données pour d'autres.
Amiodarone	À partir de 10 semaines après la fécondation (≥12 semaines post-DDM)	Hypothyroïdie (17 %, goitre présent dans certains cas). Hyperthyroïdie (3 %) transitoire.
Androgènes - Danazol - Testostérone et dérivés	À partir de la 7 ^e semaine après la fécondation pour le danazol (≥9 semaines post-DDM); période non définie pour la testostérone, mais probablement similaire	Virilisation des organes génitaux externes des fœtus de sexe féminin : incidence non définie.
Antiépileptiques de première génération - Acide valproïque (ou divalproex sodique) - Carbamazépine - Phénobarbital - Phénytoïne	- Embryogenèse pour les anomalies structurelles - Acide valproïque : toute la grossesse pour les atteintes du développement neurocomportemental	Malformations du tube neural (acide valproïque et carbamazépine), malformations cardiaques, fentes labiopalatines, malformations squelettiques, urogénitales, craniofaciales et digitales, microcéphalie. Acide valproïque : anomalies du développement neurocomportemental. En considérant toutes les anomalies, le risque absolu est estimé à 5 à 10 % selon les agents (jusqu'à 10 à 15 % pour l'acide valproïque). Relation dose-réponse observée pour l'acide valproïque, la carbamazépine et le phénobarbital dans au moins une étude.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Troisième trimestre	Fermeture du canal artériel <i>in utero</i> (constriction du canal artériel rare avant 27 semaines - dans 50 à 70 % des cas à 32 semaines et dans 100 % des cas à partir de 34 semaines [âge gestationnel calculé à partir de la DDM]); hypertension artérielle pulmonaire secondaire à la fermeture du canal artériel. Possibilité d'atteinte de la fonction rénale fœtale en cas d'utilisation prolongée à partir de la deuxième moitié du deuxième trimestre.

¹ MARTIN, B., Caroline MORIN. « *Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse.* » [auteurs du livre] Ema Ferreira, Brigitte Martin, Caroline Morin. Grossesse et allaitement, Guide thérapeutique, 2^e édition, Montréal, CHU Sainte-Justine, 2013, p.57-61.

² Il est important de noter que malgré le fait que certains médicaments soient étiquetés comme tératogènes, il peut être recommandé de les poursuivre pendant la grossesse. Il est donc recommandé de ne pas cesser un ou des médicaments pour une condition chronique sans avis médical.

<p>Antimétabolites</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aminoptérine - Azathioprine - Cytarabine - 5-fluorouracile - Mercaptopurine - Méthotrexate - Thioguanine 	Embryogenèse	<p>Azathioprine/mercaptopurine : pas de preuve de tératogénéicité aux doses usuelles de traitement.</p> <p>Aminoptérine et méthotrexate : ensemble d'anomalies incluant : cranosynostose, larges fontanelles, hydrocéphalie, ossification crânienne incomplète, retard mental, fentes labiopalatines, anomalies des oreilles, rétrognathie ou micrognathie, malformations squelettiques, retard de croissance; incidence mal définie.</p> <p>Pour le méthotrexate, des auteurs ont suggéré une période critique entre 6 et 8 semaines post-fécondation (8 et 10 semaines post-DDM) et une dose seuil de 10 mg par semaine. Quelques exceptions ont cependant été publiées.</p>
Corticostéroïdes (usage systémique)	Embryogenèse (la période la plus critique de la palatogenèse se situe entre la 8 ^e et la 11 ^e semaine - âge gestationnel)	Lien évoqué avec une augmentation du risque de fente labiale ou palatine; risque de 3 à 4 pour 1000 naissances contre environ 1 pour 1000 dans la population non exposée.
Diéthylstilbestrol	1 ^{er} et 2 ^e trimestres	<p>Filles :</p> <p>Adénocarcinome vaginal : incidence d'environ 1 pour 1000 expositions <i>in utero</i>.</p> <p>Anomalies structurelles utérines, y compris du col utérin : incidence estimée à 44 % pour une exposition avant 15 semaines, 22 % pour une exposition entre 15 et 22 semaines et 5 % pour une exposition après 23 semaines. Ces anomalies sont associées à une augmentation du risque d'infertilité et de prématurité.</p> <p>Garçons :</p> <p>Anomalies génitales et de la spermatogenèse (cryptorchidie, kyste à l'épididyme, orchite), associations plus fortes pour les expositions survenues avant 11 semaines de gestation.</p>
Fluconazole à des doses élevées (au moins 400 mg par jour)	Prise chronique de doses d'au moins 400 mg par jour durant toute la période d'embryogenèse ou presque, et souvent durant toute la grossesse	Malformations squelettiques, craniofaciales (par ex., cranosynostose, fentes palatines, anomalies des oreilles) et parfois cardiaques correspondant à une phénocopie du syndrome d'Antley-Bixler : incidence inconnue.
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et Antagonistes des récepteurs AT ₁ de l'angiotensine II	2 ^e et 3 ^e trimestres	Insuffisance rénale, anurie, oligohydramnios, hypoplasie pulmonaire et défaut d'ossification du crâne, contractures des membres, restriction de croissance intra-utérine, hypotension; incidence inconnue.
Iode (doses supraphysiologiques)	À partir de 10 semaines après la fécondation (≥ 12 semaines post-DDM)	Hypothyroïdie fœtale, goitre.

Isotrétinoïne, acitrétine, vitamine A (surdose pour la vitamine A)	Embryogenèse (le risque d'effet tératogène après l'embryogenèse n'est pas exclu)	AS, malformations craniofaciales majeures (crâne, yeux, oreilles, micrognathie, fentes labiales ou palatines), hydrocéphalies, anomalies de la fosse postérieure (cervelet), malformations cardiaques, du thymus et des membres, atteinte au développement neurologique. Risque absolu estimé à environ 25 à 30 % avec l'isotrétinoïne (probablement plus élevé pour les anomalies du développement neurologique). Des expositions à une seule dose ont parfois entraîné des anomalies caractéristiques. L'utilisation de l'isotrétinoïne et de l'acitrétine est contre-indiquée durant toute la grossesse. Pour la vitamine A, il ne faut pas dépasser 10 000 unités par jour.
Lithium	Embryogenèse, plus précisément pendant l'organogenèse cardiaque (entre 5 et 10 semaines d'âge gestationnel, calculé à partir de la DDM)	Malformations cardiaques : risque absolu mal défini, oscillant entre 0,9 et 6,8 %, ce dernier chiffre étant possiblement surévalué. Parmi les anomalies cardiaques, surreprésentation de l'anomalie d'Ebstein : incidence probablement bien inférieure à 1 %.
Méthimazole, propylthiouracil	Embryogenèse pour le méthimazole	Pour le méthimazole, les notifications de cas d'anomalies incluent le plus souvent : aplasie de zones limitées du cuir chevelu (<i>aplasia cutis</i>), atrésie choanale, atrésie de l'œsophage avec ou sans fistule trachéo-œsophagienne. Une dysmorphie faciale (anomalies mineures), des malformations du tube digestif (comme l'omphalocèle), une hypoplasie des mamelons et un retard de développement étaient parfois aussi présents. Incidence inconnue, mais probablement faible.
	Deuxième et troisième trimestres pour le méthimazole et le propylthiouracil	Hypothyroïdie transitoire chez 1 à 5 % des nouveau-nés, goitre dans certains cas.
Misoprostol	Embryogenèse	Syndrome de Moebius (paralysie faciale secondaire à la paralysie des nerfs crâniens VI et VII, et parfois d'autres nerfs crâniens) associé au non à des malformations des membres : incidence inconnue, mais risque absolu faible.
	Toute la grossesse	Risque d'AS, de perte fœtale ou de prématurité secondaire à l'induction des contractions utérines et à la dilatation du col utérin.
Mofétilmycophénolate (MMF), Acide mycophénolique (AMP)	Période critique non définie, mais correspond probablement à l'embryogenèse	Ensemble d'anomalies identifiées chez des enfants exposés durant l'embryogenèse et incluant : anomalies des oreilles (microtie modérée à sévère ou anotie, atrésie ou, plus rarement, absence du canal auditif externe), fentes labiales ou palatines, micrognathie, anomalies ophtalmiques, malformations cardiaques et anomalie des doigts, risque accru d'AS. Incidence incertaine, mais estimée à 20 à 25 % pour l'embryopathie et à 30 à 50 % pour les AS.

Pénicillamine	Période critique non définie	Hyperélasticité cutanée (<i>cutis laxa</i>) due à une anomalie du tissu conjonctif (parfois réversible après la naissance). Incidence non définie, mais probablement faible. D'autres anomalies ont parfois été rapportées, mais leur association avec le médicament n'a pas été prouvée : anomalie des articulations et du système nerveux central. Tous les cas de <i>cutis laxa</i> connus à ce jour ont été exposés à une dose quotidienne de 900 mg ou plus pendant l'embryogenèse.
Propylthiouracile	Voir méthimazole	
Tétracyclines	À partir de 14 semaines après la fécondation (16 semaines post-DDM)	Coloration des dents de lait (première dentition), la dentition définitive est normale. Incidence inconnue.
Thalidomide	Embryogenèse (entre le 20 ^e (± 1) et le 36 ^e (± 1) jour après la fécondation (ou 34 à 50 jours après DDM)	Malformation principale : développement anormal d'un ou de plusieurs membres (surtout amélie ou phocomélie). Parmi les autres malformations rapportées, les plus fréquentes sont : malformations cardiaques, urogénitales, gastro-intestinales et des oreilles (microtie). Incidence de 20 à 50 %.
Triméthoprime	Embryogenèse	Malformations cardiovasculaires et urinaires, fentes labiopalatines et anomalies du tube neural : incidence imprécise, mais probablement inférieure à 6 %, toutes anomalies confondues.
Warfarine, acénocoumarol	Entre 4 et 7 semaines après la fécondation (6 et 9 semaines post-DDM)	Avant 6 semaines post-DDM : pas de risque accru d'anomalie. Entre 6 et 9 semaines post-DDM : embryopathie à la warfarine incluant : hypoplasie des os du nez avec ou sans atrésie des choanes, anomalies osseuses (ponctuation des épiphyses des os longs et du squelette axial avec une croissance généralement normale) et, plus rarement, hypoplasie des extrémités, anomalies oculaires, scoliose et perte auditive. Le plus souvent, l'incidence de l'embryopathie à la warfarine est estimée au maximum entre 6 et 10 % (une étude rapporte une incidence de 25 à 30 %, mais elle a été menée auprès de petits groupes de patientes).
	Après 9 semaines post-DDM	Plus rarement, anomalies hétérogènes du système nerveux central (microcéphalie, hydrocéphalie, atrophie optique ou corticale, agénésie du corps calleux, syndrome de Dandy-Walker).

AS : avortement spontané; DDM : date du premier jour des dernières menstruations.